

METOGiA

Methotrexate versus TOcilizumab for the treatment of Giant cell Arteritis: a multicentric, randomized, controlled trial
(PHRC National – 2017)



Promoteur : CHU de Dijon



Investigateurs principaux : Pr B Bonnotte, Dr M Samson

Responsable scientifique : Dr A Régent



Traitement de l'ACG

- **Référence = corticothérapie**

- Dose de **0,1 mg/Kg/j** dans **50%** des cas à 6 mois ^{1,2}

- **≈ 50% de rechutes** (surtout entre 5 et 12 mg/j) ¹

→ **Corticothérapie = effet suspensif**

1 – Proven A et al. Arthritis Rheum 2003

2 – Serron R et al. Ann Rheum Diseases 2013

Effets indésirables de la corticothérapie

Table 3. Major adverse events that occurred in 103 of 120 patients with giant cell arteritis

Type of adverse event	Patients with the event, number (%)
Diabetes mellitus	11 (9)
Total fractures	46 (38)
Hip fracture	19 (16)
Vertebral fracture	27 (23)
Colles' fracture	3 (2.5)
Other fractures	11 (9)
Gastrointestinal bleeding	5 (4)
Hypertension	26 (22)
Infection	37 (31)
Posterior subcapsular cataract	49 (41)

Effet(s) indésirable(s) = **86 %**

Délai médian = **1,1 an**

Facteurs de risques = **âge, dose cumulée de corticoïdes**

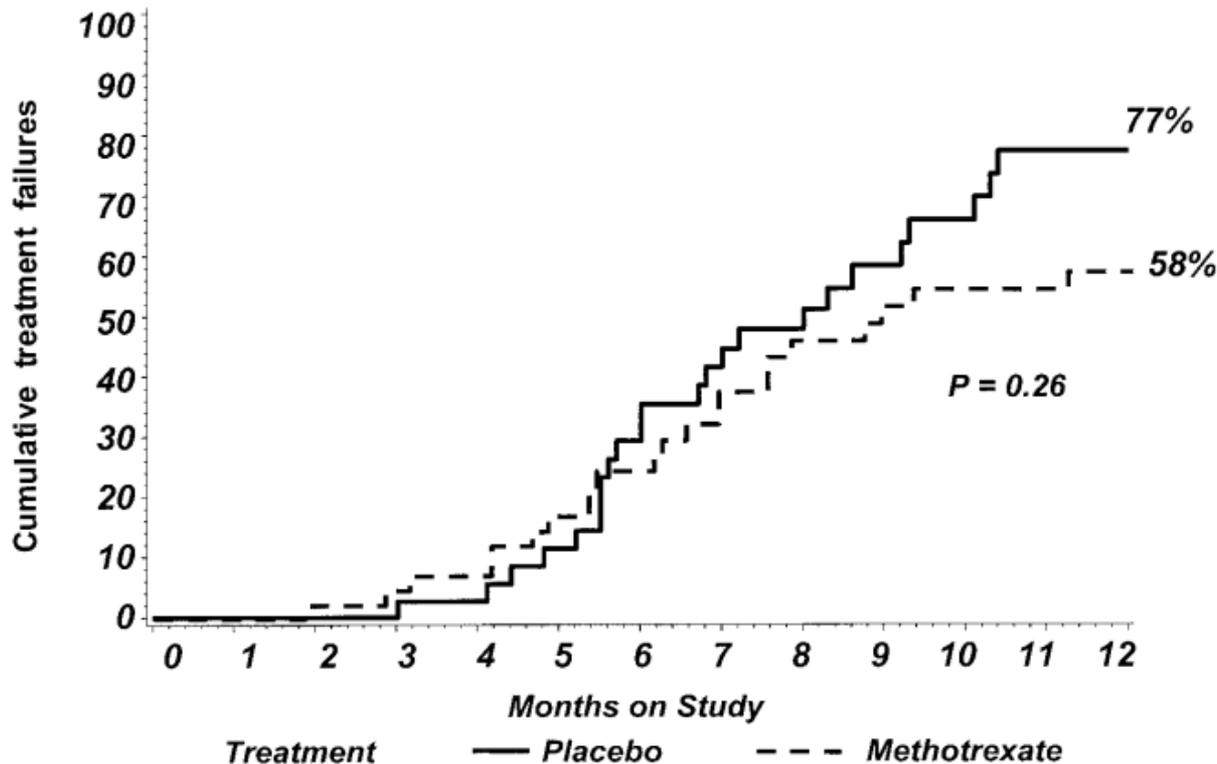
Plusieurs effets secondaires

Table 4. Number of adverse glucocorticoid events per patient that occurred in the cohort

Number of adverse events	Number of patients having events
0	17
1	41
2	30
3	16
4	10
5	2
6	3
7	1

Etude cas contrôle : 5 011 GCA	Fractures			Ostéoporose		
	Cas	Contrôles		Cas	Contrôles	
Dose moyenne eq. prednisolone (mg/j)	n = 408 (%)	n = 1586 (%)	AOR (95%CI)	n = 511 (%)	n = 1821 (%)	AOR (95%CI)
≤ 5	88 (21,6)	409 (25,8)	1,00	79 (15,5)	391 (21,5)	1,00
> 5 à ≤ 10	128 (31,4)	575 (36,3)	1,1 (0,8-1,5)	177 (34,6)	619 (34,0)	1,3 (1,0-1,8)
> 10 à ≤ 20	119 (29,2)	394 (24,8)	1,9 (1,3-2,6)	148 (29,0)	329 (18,1)	1,5 (1,1-2,2)
> 20 à ≤ 30	32 (7,8)	105 (6,6)	2,0 (1,2-3,2)	150 (29,4)	157 (8,6)	1,7 (1,1-2,7)
> 30	41 (10,0)	103 (6,5)	2,6 (1,6-4,3)	57 (11,2)	172 (9,4)	1,9 (1,2-2,9)
p ^{trend}			< 0,001			0,0020
	Infections			Mort		
	Cas	Contrôles		Cas	Contrôles	
Dose moyenne eq. prednisolone (mg/j)	n = 433 (%)	n = 1421 (%)	AOR (95%CI)	n = 517 (%)	n = 1774 (%)	AOR (95%CI)
≤ 5	76 (17,6)	310 (21,8)	1,00	113 (21,9)	478 (26,9)	1,00
> 5 à ≤ 10	136 (31,4)	476 (33,5)	1,1 (0,8-1,6)	197 (38,1)	695 (39,2)	1,1 (0,8-1,5)
> 10 à ≤ 20	105 (24,2)	390 (27,4)	1,3 (0,9-1,9)	123 (23,8)	374 (21,1)	1,4 (1,0-2,0)
> 20 à ≤ 30	39 (9,0)	114 (8,0)	1,7 (1,0-2,7)	41 (7,9)	125 (7,0)	1,7 (1,0-2,8)
> 30	77 (17,8)	131 (9,2)	3,3 (2,2-5,2)	43 (8,3)	102 (5,7)	2,1 (1,3-3,5)
p ^{trend}			< 0,0001			< 0,001
	Diabète			Glaucome		
	Cas	Contrôles		Cas	Contrôles	
Dose moyenne eq. prednisolone (mg/j)	n = 321 (%)	n = 1272 (%)	AOR (95%CI)	n = 243 (%)	n = 957 (%)	AOR (95%CI)
≤ 5	55 (17,1)	280 (22,0)	1,00	39 (16,0)	187 (19,5)	1,00
> 5 à ≤ 10	75 (23,4)	436 (34,3)	0,9 (0,6-1,4)	74 (30,5)	344 (35,9)	1,1 (0,7-1,7)
> 10 à ≤ 20	73 (22,7)	350 (27,5)	1,2 (0,7-1,8)	59 (24,3)	275 (28,7)	1,1 (0,7-1,8)
> 20 à ≤ 30	38 (11,8)	105 (8,3)	2,5 (1,4-4,3)	24 (9,9)	76 (7,9)	1,6 (0,9-3,0)
> 30	80 (24,9)	101 (7,9)	4,7 (2,8-7,8)	47 (19,3)	75 (7,8)	3,5 (2,0-6,1)
p ^{trend}			< 0,001			< 0,001

Méthotrexate (Hoffman G et al.)



98 patients

CS + placebo = 47

CS + MTX = 51

CS :

1 mg/Kg/j (<60 mg/j)

Durée = **6 mois**

MTX (ou PLA) :

0,25 mg/Kg/sem

(ou 15 mg)

Durée = **12 mois**

Méthotrexate (Jover JA et al.)

- **42 patients :**
 - MTX + CS (n=21)
 - Placebo + CS (n=21)
- **MTX : 10 mg/sem pendant 2 ans**
- **CS : 60 mg/j initialement puis ↓ et sevrage à environ 6 mois**
- **Rechute = signe d'ACG (comité d'adjudication)**

- **Survie sans rechute à 24 mois :**
 - **MTX : 55%**
 - **Placebo: 16%** } $P = 0.004$

Méthotrexate

Méta-analyse sur données individuelles ¹

- **161 patients** (84 MTX, 77 sans MTX) ; suivi = 54 semaines
- Réduction du risque de 1^{ère} et 2^{nde} rechute :
 - **3,6 patients** à traiter pour éviter une 1^{ère} rechute
 - **4,7** pour la seconde
- Diminution de la dose cumulée de CS de **848 mg** en 48 sem
- **Pas de réduction des effets indésirables**

Tocilizumab

Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial www.thelancet.com Vol 387 May 7, 2016

Peter M Villiger, Sabine Adler*, Stefan Kuchen, Felix Wermelinger, Diana Dan, Veronika Fiege, Lukas Bütikofer, Michael Seitz, Stephan Reichenbach*



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 27, 2017

VOL. 377 NO. 4

Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis

J.H. Stone, K. Tuckwell, S. Dimonaco, M. Klearman, M. Aringer, D. Blockmans, E. Brouwer, M.C. Cid, B. Dasgupta, J. Rech, C. Salvarani, G. Schett, H. Schulze-Koops, R. Spiera, S.H. Unizony, and N. Collinson

Quelle est la place du TCZ ?

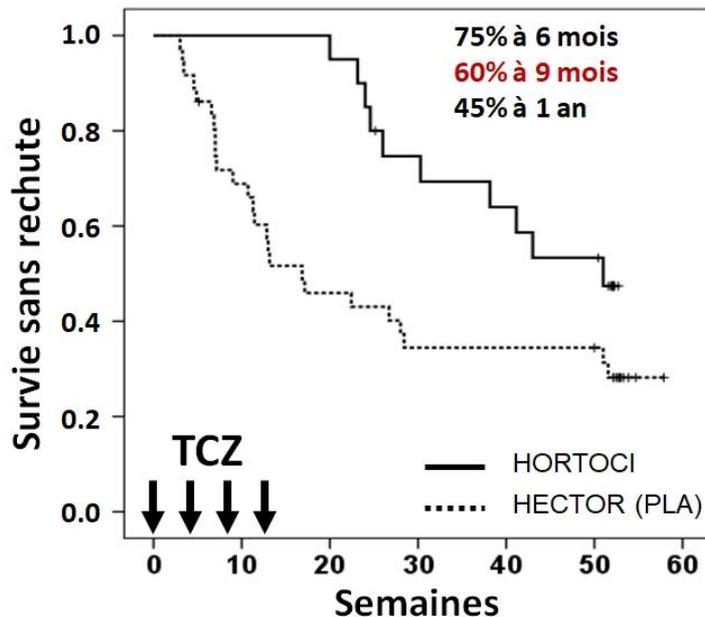
- **Le tocilizumab est efficace** pour l'induction et le maintien de la rémission au cours de l'ACG ¹
- **AMM** au cours de l'ACG (TCZ SC 162 mg/sem)

Quelle est la place du TCZ ?

- Le tocilizumab est efficace pour l'induction et le maintien de la rémission au cours de l'ACG
- AMM au cours de l'ACG (TCZ SC 162 mg/sem)

Mais :

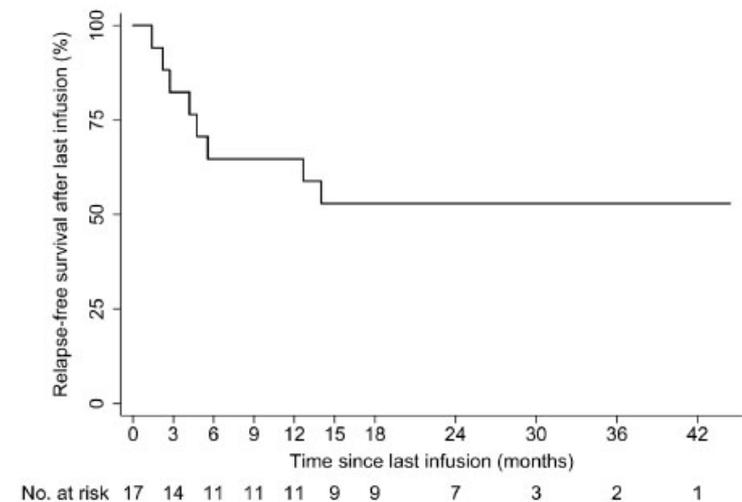
- rechutes à l'arrêt du TCZ



Samson M et al. European J Med 2018

≈ 60% de survie sans rechute 6 mois après l'arrêt du TCZ

Fig. 1 Kaplan-Meier curve of relapse-free survival after discontinuation of tocilizumab



Adler S et al. Rheumatology 2019

Quelle est la place du TCZ ?

- **Le tocilizumab est efficace** pour l'induction et le maintien de la rémission au cours de l'ACG
- **AMM** au cours de l'ACG (TCZ SC 162 mg/sem)

Mais :

- **rechutes** à l'arrêt du TCZ
- son efficacité n'a pas été comparée à d'autres traitements d'épargne en corticoïdes au cours de l'ACG
- quel est le **rapport coût/efficacité** du TCZ par rapport à d'autres traitements d'épargne ?
- le **suivi** des patients traités par TCZ est complexe

Quelle est la place du TCZ ?

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 septembre 2018

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ROACTEMRA est :

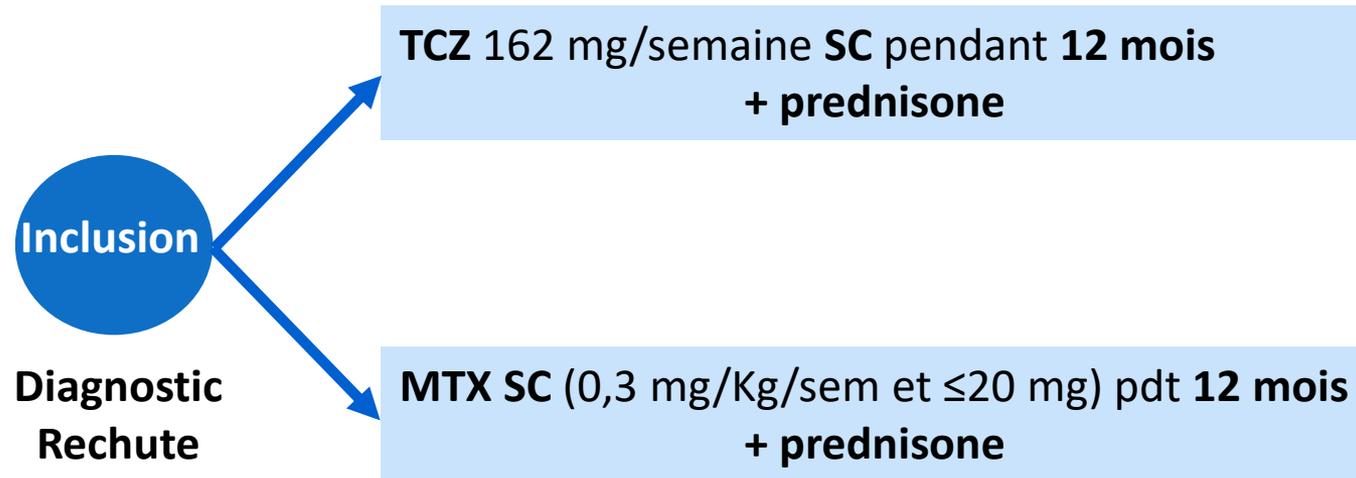
- **Important** dans l'artérite à cellules géantes, en association à une corticothérapie dégressive, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique dans les situations suivantes :
 - en cas de cortico-dépendance à une dose $\geq 7,5$ mg/jour de prednisone entraînant des rechutes itératives ;
 - chez les patients où une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie est rendue nécessaire par une intolérance aux corticoïdes ou des comorbidités sévères (diabète compliqué déséquilibré, troubles thymiques et psychotiques sévères ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée...).
- **Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale** dans les autres situations cliniques, notamment dans le traitement de l'artérite à cellules géantes nouvellement diagnostiquée ou en rechute, en l'absence de dépendance ou/et d'intolérance aux corticoïdes.

METOGiA

Essai prospectif, contrôlé, en ouvert, randomisé, de phase III

Design = **non inférieur**

Randomisation (1:1) stratifiée sur le centre et statut rechuteur



Randomisation stratifiée selon :
centre, statut rechuteur

TCZ et MTX

Groupe TCZ :

TCZ 162 mg/semaine par voie SC de S0 à S51 (52 injections)

Groupe MTX :

MTX par voie SC, de S0 à S51 (52 injections SC)

- S0: 7,5 mg/semaine
- S1: 0.2 mg/Kg/semaine
- S2 à S51: 0.3 mg/Kg/semaine (sans excéder 20 mg/semaine)

Acide folique 10 mg/semaine, 48h après la prise de MTX, de S0 à S51 incluse.

Dans les 2 groupes, possibilité de diminuer les doses en cas de mauvaise tolérance hépatique ou hématologique :

- TCZ 162 mg/2 sem
- MTX demi dose (7,5 à 10 mg/sem)

Corticothérapie

Semaine	Prednisone (mg/j)
0	40
2	30
4	25
6	20
8	17,5
10	15
12	12,5
14	10
16	9
18	8
20	7
22	6
24	5
26	4
28	4
30	3
32	3
34	2
36	2
38	1
40	1
42	0

Diagnostic

Débuter à au moins **40 mg/j**

Si dose >40mg/j le jour de l'inclusion, diminuer de 5 mg/sem jusqu'à **40 mg/j** puis suivre la diminution standardisée

Rechute

Débuter à au moins **20 mg/j**

Si dose >20mg/j le jour de l'inclusion, diminuer de 5 mg/sem jusqu'à 20 mg/j puis suivre la diminution standardisée

METOGiA

Visites

S0 (HJ) S2 S6 S12 S20 S28 S36 S44 S52 S64 S78

18 mois

Critère principal de jugement

**TCZ 162 mg/semaine SC pendant 12 mois
+ prednisone**

**MTX SC (0,3 mg/Kg/sem et ≤20 mg) pdt 12 mois
+ prednisone**

Suivi
prospectif
jusqu'à
3 ans

**Comité d'adjudication
(aveugle groupe et bio)**

**% de patients vivants sans
rechute ni déviation du
protocole de décroissance
des CS**

Inclusion

**Diagnostic
Rechute**

Critère de jugement principal : définitions

Rémission

Absence de signes cliniques d'ACG et CRP ≤ 10 mg/L

Rechute

réapparition de signes cliniques d'ACG avec ou sans élévation de la CRP

Élévation isolée de la CRP ?

N'est pas considérée comme une rechute en l'absence de signes cliniques ou radiologiques d'ACG active

Critères secondaires

- **Etude médico-économique +++**
 - % de patients vivants sans rechute ni déviation du protocole à 24 mois
 - Nombre de patients à traiter pour éviter une rechute à 12, 18 et 24 mois
 - % de patients en rémission avec ≤ 5 mg/j de prednisone / sans prednisone à 12, 18, 24 et 36 mois
 - Dose cumulée de prednisone à 12, 18, 24 et 36 mois
- **Qualité de vie et fatigue**
- **Tolérance**
- **Immunomonitoring** (inclusion, S12, S28, S52, S78)
 - ADN (inclusion)
 - sérum : tous les centres
 - PBMCs : nb limité de centres

METOGiA : critères d'inclusion

- **Diagnostic d'ACG**

- âge ≥ 50 ans au diagnostic
- ET antécédent de VS ≥ 50 mm/h ou CRP ≥ 20 mg/L (**facultatif si BAT+**)
- ET signes d'ACG ou PPR
- ET une preuve de vascularite
 - BAT +
 - atteinte des gros vaisseaux par TEP, TDM ou IRM (aortite ou gros vaisseaux)

- **Maladie active au cours des 6 dernières semaines**

(**diagnostic OU rechute**) :

- VS ≥ 30 mm/h ou CRP ≥ 10 mg/L
- ET ≥ 1 signe(s) d'ACG (dont PPR)

METOGiA : quelques chiffres

- **200 patients (100 par bras) :**
 - % de patients vivants sans rechute ni déviation attendu = **60% à 18 mois**
 - Marge de non infériorité de **20%**
 - 96 patients par groupe avec une puissance de 80%
- Durée d'inclusion : **3 ans**
- Durée de participation par patient : **3 ans**
- **40 centres (GFEV, GEFA)**

METOGiA : que manque-t-il pour débiter ?

- **Autorisation CPP le 20/03/2019**
 - **Enregistrement *ClinicalTrial.gov* (NCT03892785) le 28 mars 2019**
 - **Demande de prise en charge dérogatoire du TCZ par l'assurance maladie (soumise le 22/03/2019, délai = 2 mois)**
- ➔ **Mise en place prévue en juin 2019**

Merci pour votre attention



Maxime.samson@chu-dijon.fr
Bernard.bonnotte@chu-dijon.fr
Alexis.regent@aphp.fr



Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique
CHU Dijon Bourgogne
Tel : 03 80 29 34 32



Emilie Galizzi

Coordinatrice d'Etudes Cliniques
CIC 1432 – Module Epidémiologie Clinique
UFR des Sciences de la Santé de Dijon
Tel : 03.80.29.37.75



UBFC



UNIVERSITÉ
BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale