

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, Pr M Samson

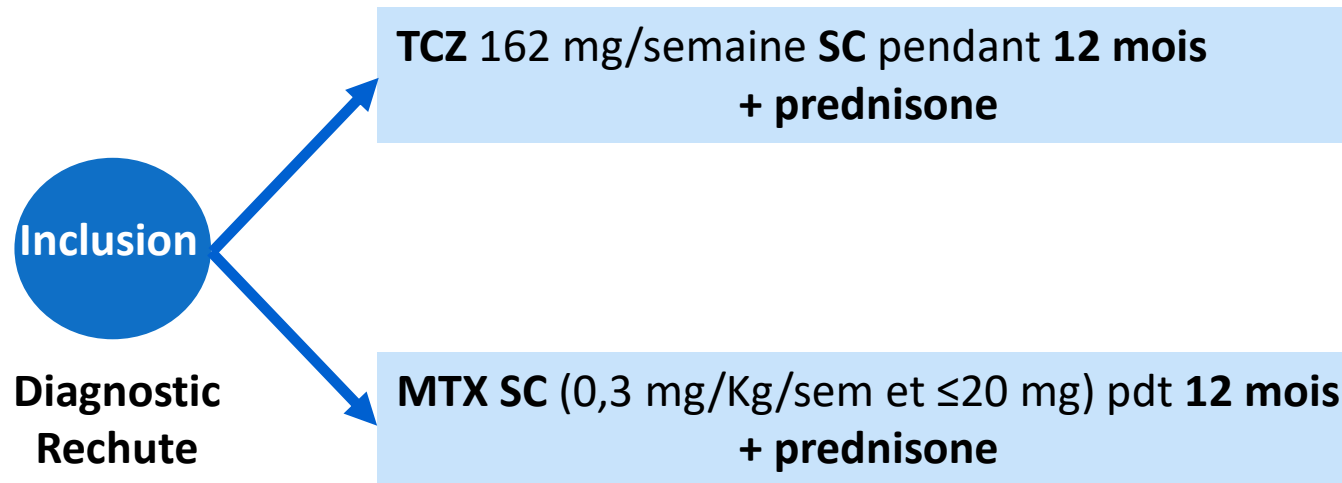
Responsable scientifique : Dr A Régent



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

Design = **non infériorité**

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)

Prise en charge
dérogatoire par
l'assurance maladie
pour le TCZ

Groupe MTX :

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

- S0 : 7,5 mg
- 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)

MTX : amendement 15 oct 2021

Changement marché MTX été 2021

→ Amendement 15 oct 2021 :

- Possibilité de prescrire toute spécialité de METHOTREXATE injectable stylo ou seringue
- Dans la mesure du possible, ne pas changer pour les patient(e)s en cours de traitement

Corticothérapie

<i>Semaine</i>	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

Attention aux déviations !!!

METOGiA

18 mois

Critère principal de jugement

Visites

S0
(HJ)

S2 S6 S12 S20 S28 S36 S44 S52 S64 S78

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

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

Inclusion

**Diagnostic
Rechute**

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**

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)

Principaux critères d'exclusion

- **Chirurgie récente ou programmée** dans un délai de 12 mois après l'inclusion
- **Déficit immunitaire** primaire ou secondaire
- **Hypersensibilité** au méthotrexate, au tocilizumab, à l'un de ses excipients ou à un autre anticorps monoclonal murin ou humanisé

- **Antécédent de sigmoïdite**, maladie inflammatoire du colon et de l'intestin, ou toute autre pathologie gastro-intestinale prédisposant au risque de perforation digestive

- **Infection** aiguë récente
- **Infection** chronique active (HIV, hépatites virales, tuberculose...)

- **Anomalies biologiques :**
 - Transaminases > 1,5N
 - Leucopénie (< 3G/L), neutropénie (<1,5 G/L), lymphopénie (<0,5 G/L), thrombopénie (<100 G/L)
 - **Clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73m² (CKD EPI 2009)**

- **Néoplasie < 5 ans** (en dehors du cancer *in situ* du col utérin et des carcinomes cutanés, hors mélanomes, réséqués en marge saine [R0]).

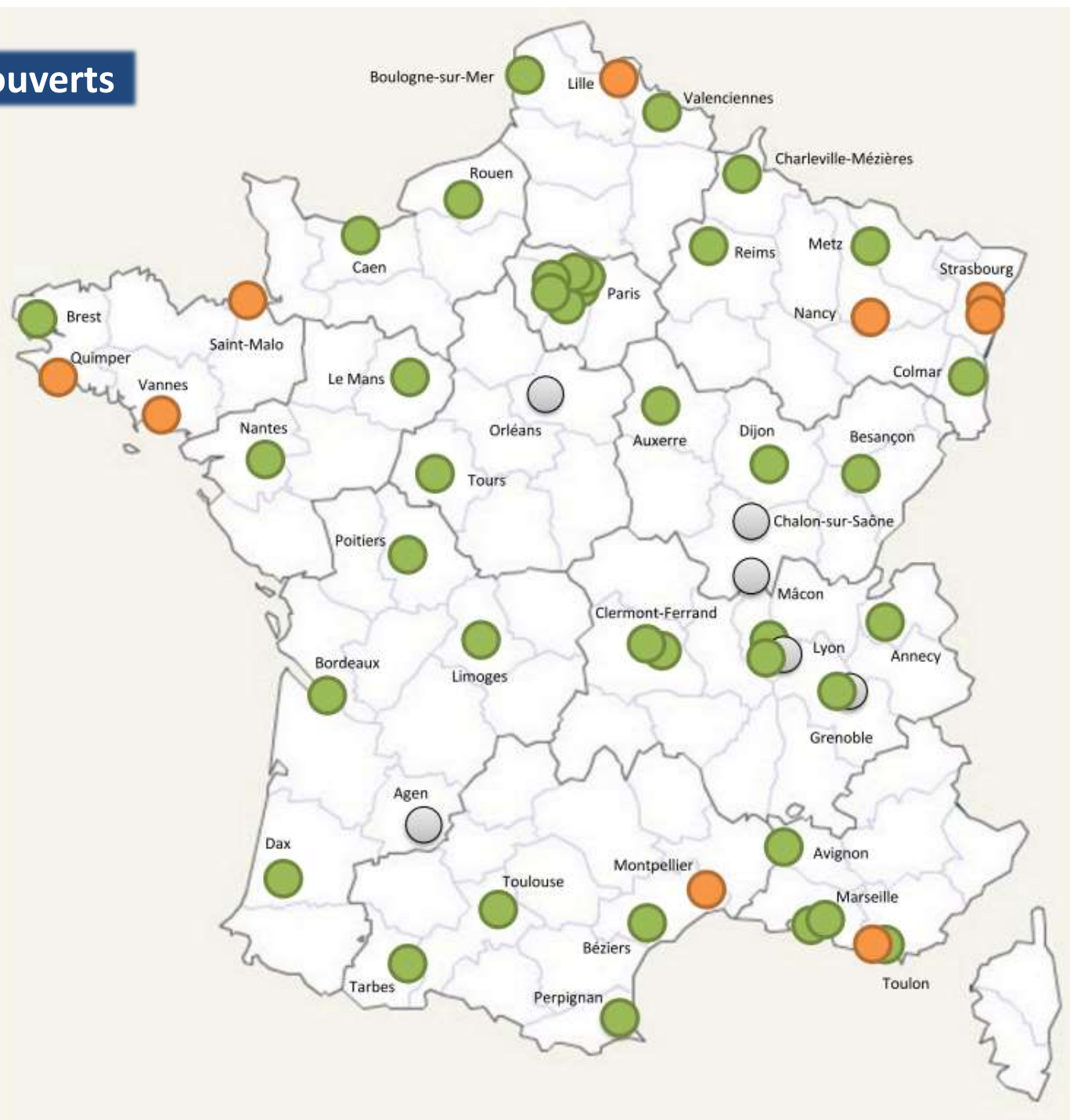
Principaux critères d'exclusion

- **Traitement préalable avec l'une de ces molécules** :
 - tocilizumab ou méthotrexate au cours des 12 semaines précédant l'inclusion
 - agents cytotoxiques (par exemple anti-CD20)
 - agents alkylants, y compris le cyclophosphamide
 - hydroxychloroquine, ciclosporine A, dapsons, azathioprine, mycophénolate mofétil ou inhibiteurs de janus kinase au cours des 4 semaines précédant l'inclusion
 - anti-TNF- α au cours des 8 semaines précédant l'inclusion (infliximab) ou des 2 semaines précédant l'inclusion (adalimumab ou étanercept)
 - anakinra dans la semaine précédant l'inclusion
- Patient recevant un **traitement par corticoïdes au long cours (hors dermocorticoïdes et corticoïdes inhalés) pour une autre pathologie que l'ACG ou la PPR**
- Patient ayant reçu au moins 3 cures de corticoïdes par voie systémique pour une autre pathologie que l'ACG ou la PPR au cours des 6 derniers mois précédant l'inclusion (les dermocorticoïdes et les corticoïdes inhalés sont autorisés)
- Traitement au long cours par sulfaméthoxazole/triméthoprime (Bactrim®)
- Vaccin vivant administré dans les 30 jours précédant l'inclusion

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**
- **54 centres (GFEV, GEFA)**

40 / 54 centres ouverts



Centres parisiens ouverts :

AP-HP :

Bicêtre

Bichat

Cochin

Créteil

Avicenne

St Antoine

Montfermeil

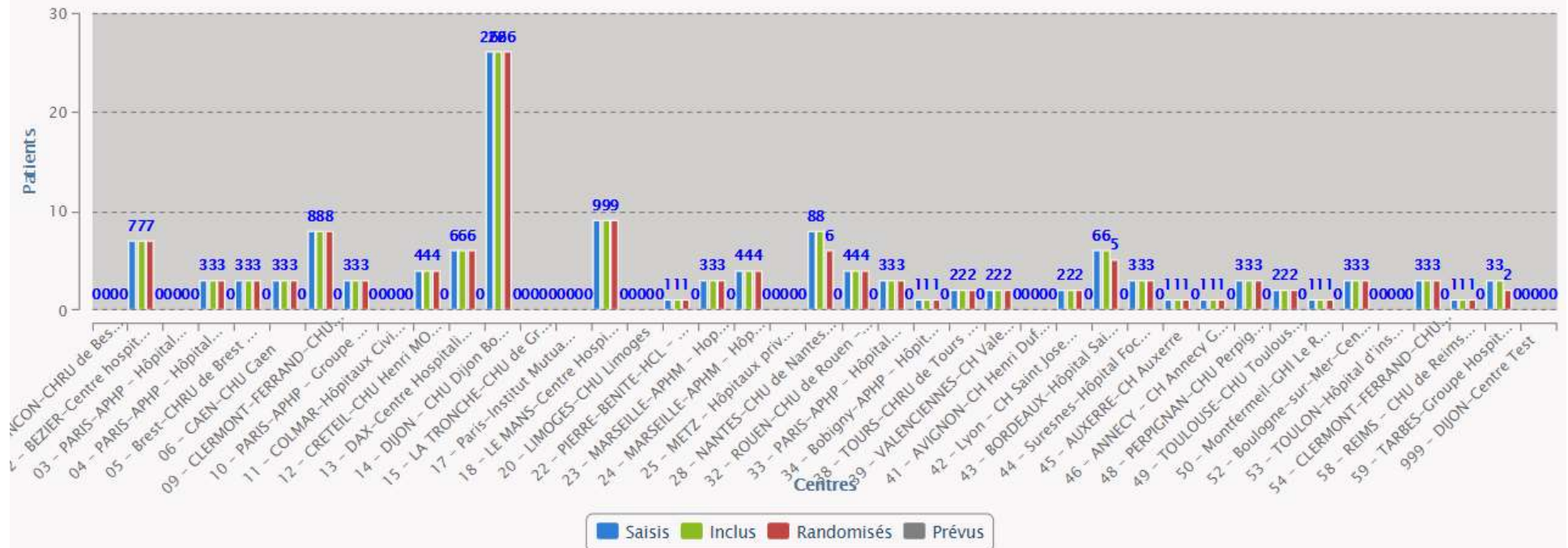
Montsouris

Suresnes

Etat d'avancement

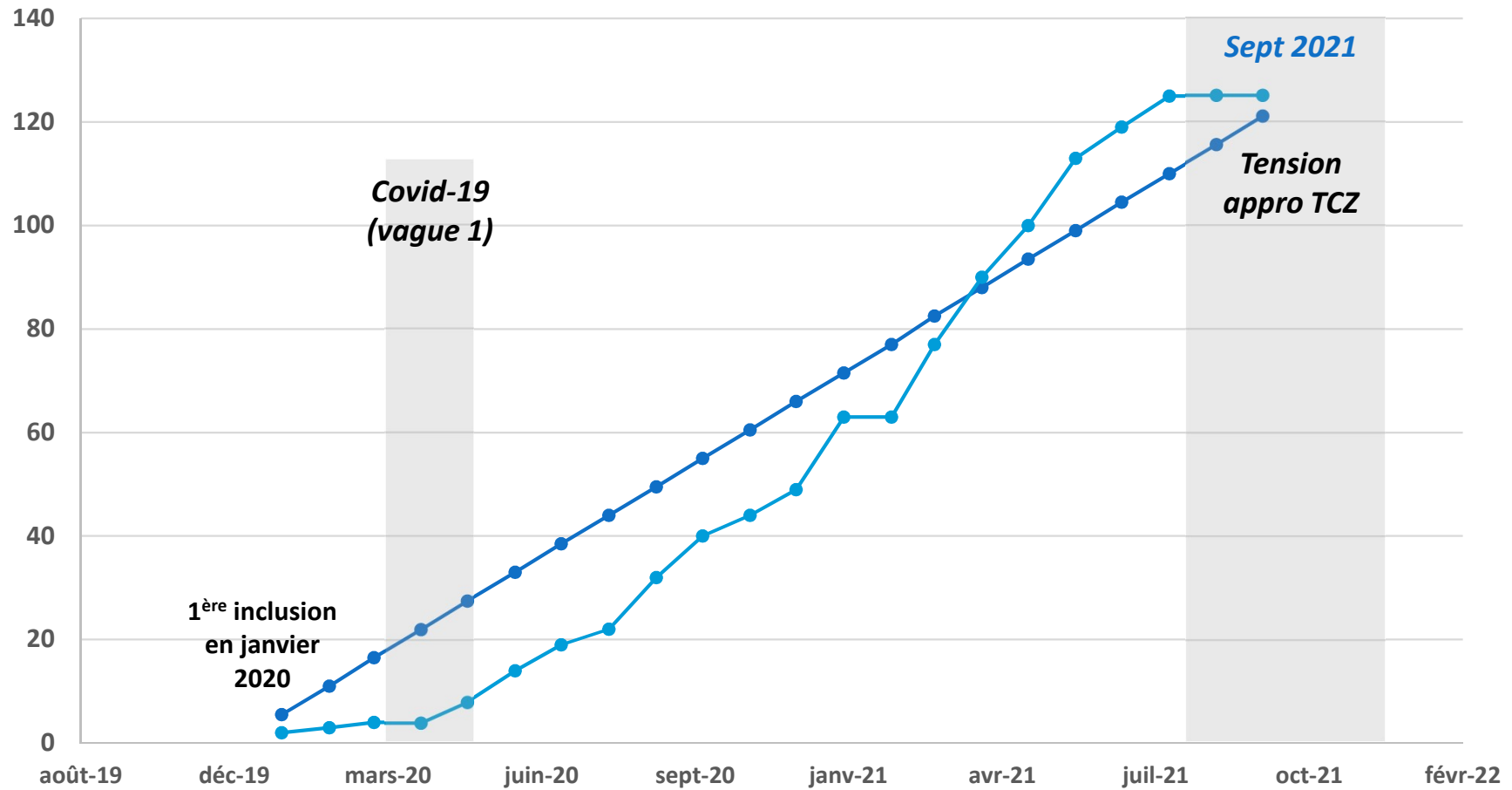
125 randomisations

Total prévus : 0
 Total saisis : 129
 Total inclus : 129
 Total randomisés : 125



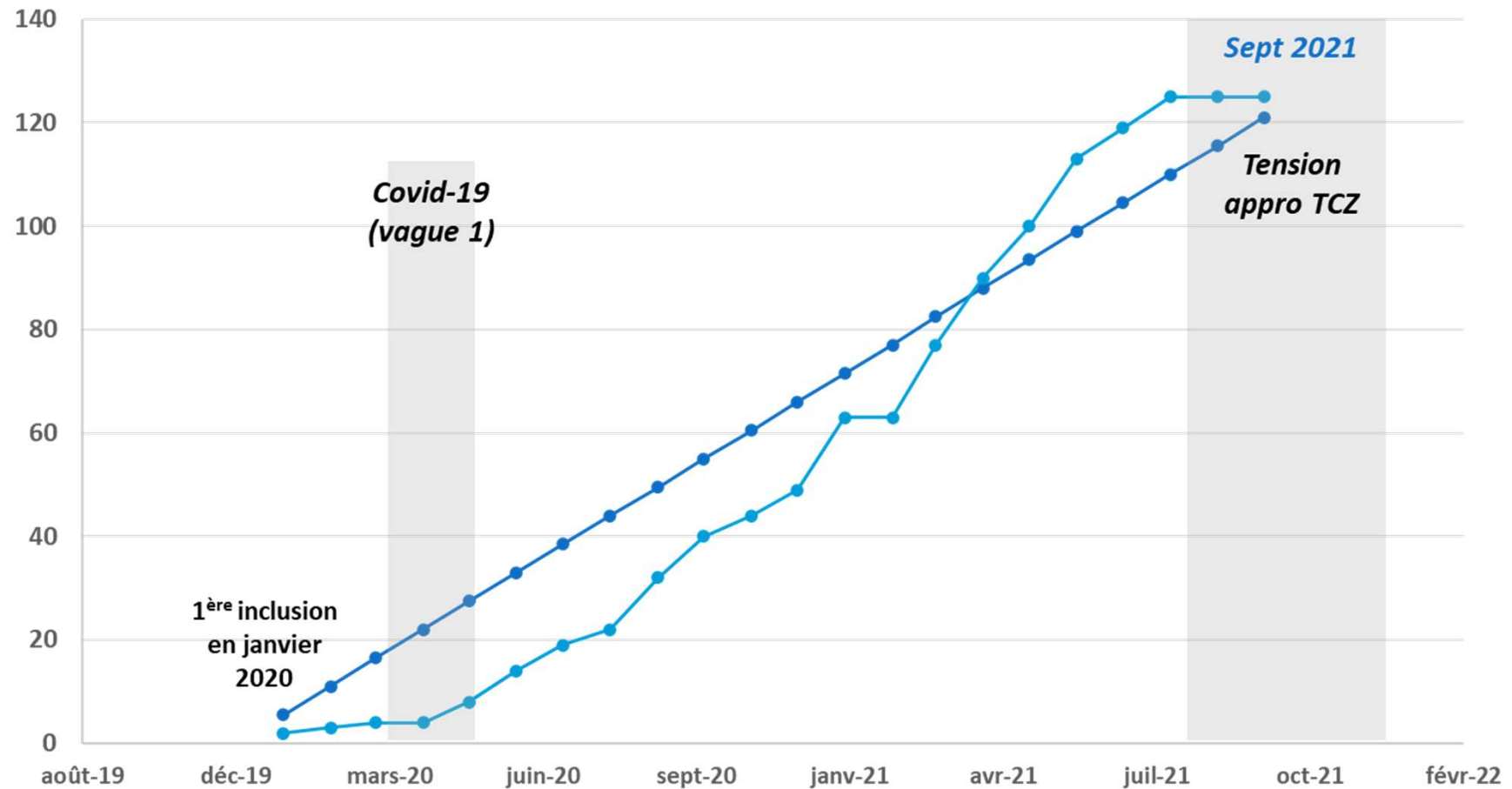
Etat d'avancement

125 / 200 randomisations



Etat d'avancement

125 / 200 randomisations



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

