

METOGiA

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



Promoteur : CHU de Dijon

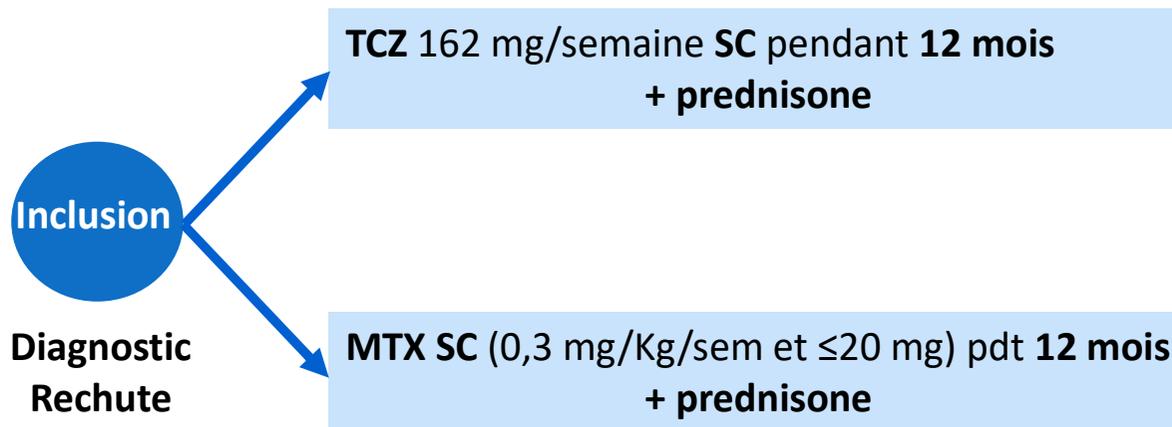


Investigateurs principaux : Pr B Bonnotte, Pr M Samson

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

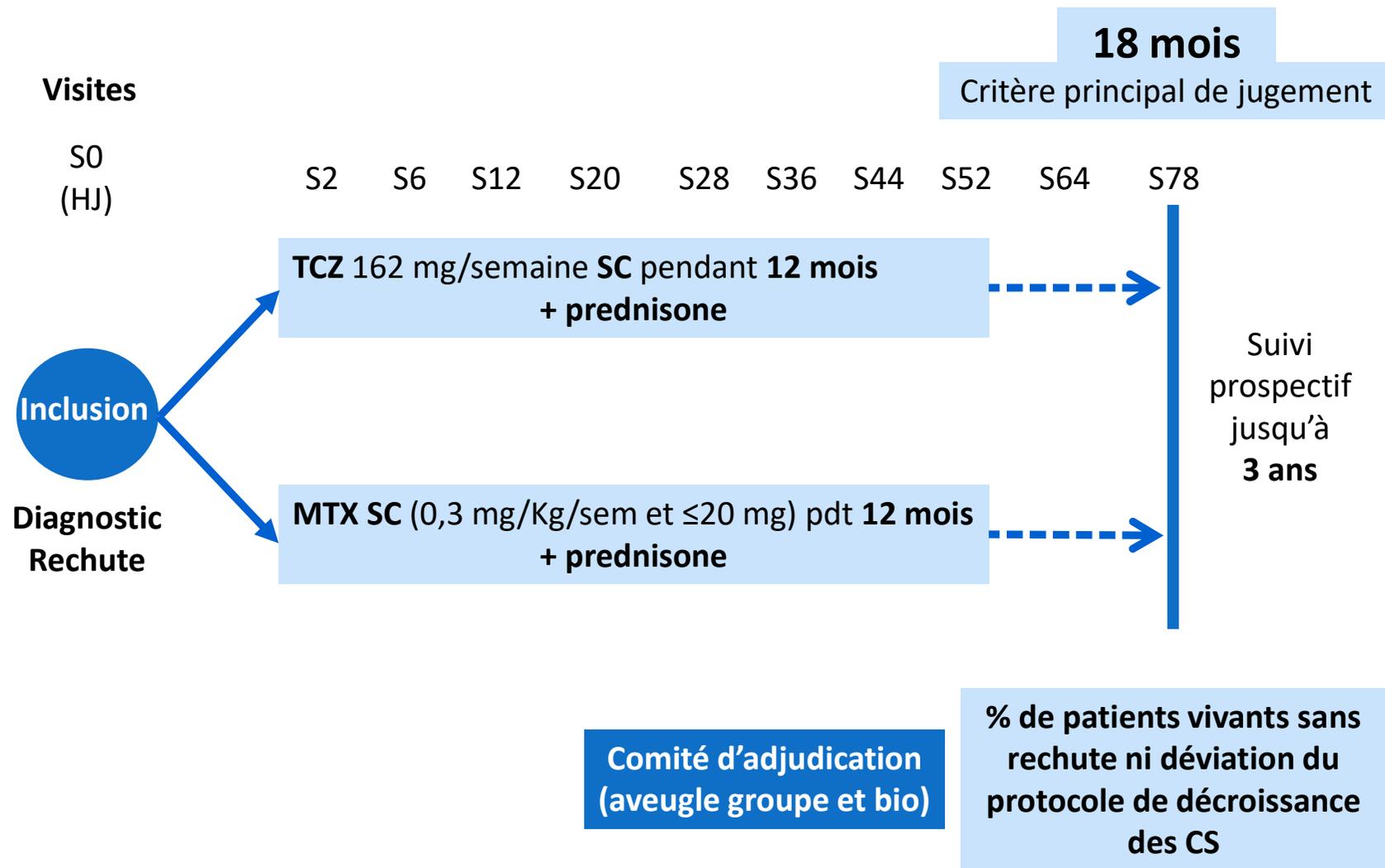
Rechute

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



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, dapsone, 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)**

46 / 54 centres ouverts

Bientôt 47 (Nancy)

Centres parisiens ouverts :

AP-HP :

Avicenne

Bicêtre

Bichat

Cochin

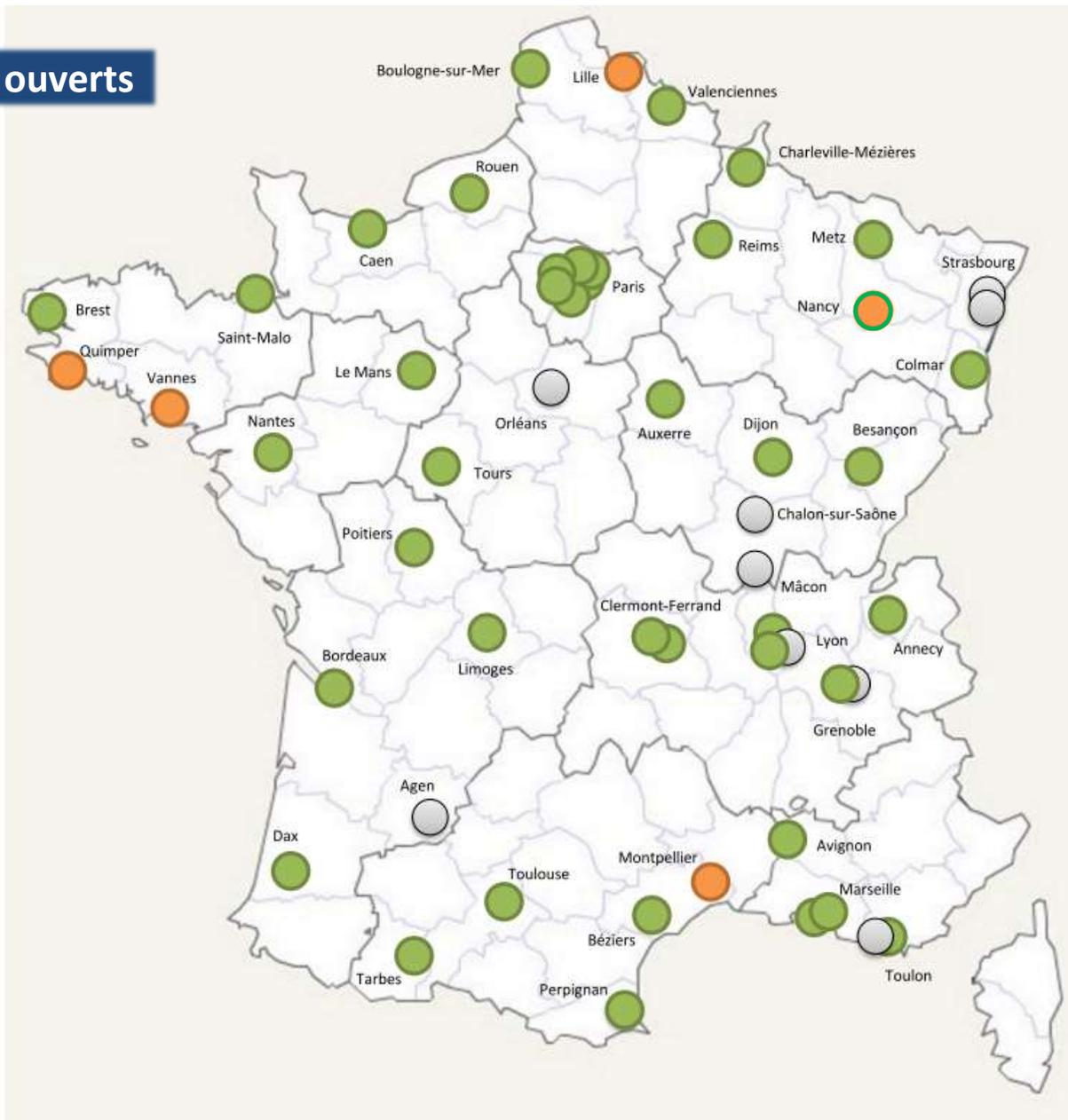
Créteil

St Antoine

Montfermeil

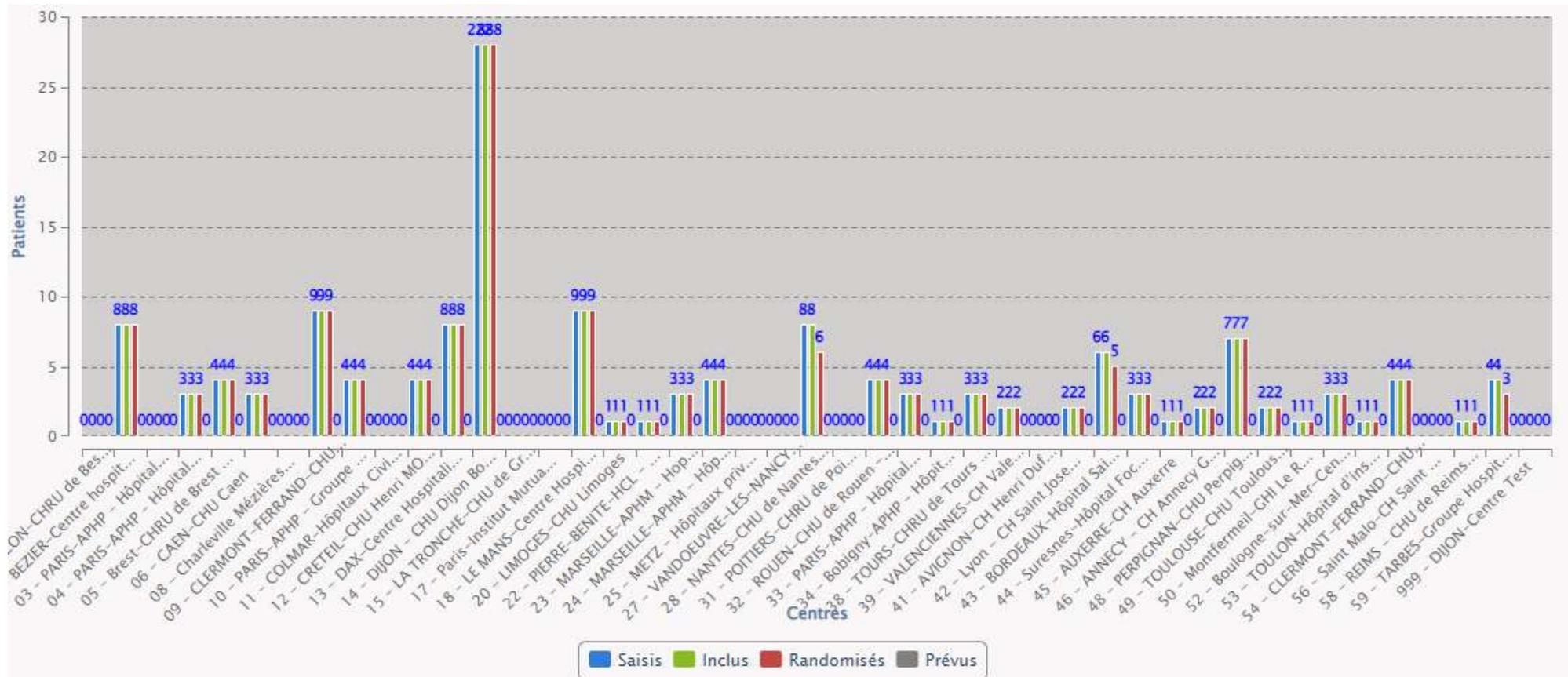
Montsouris

Suresnes



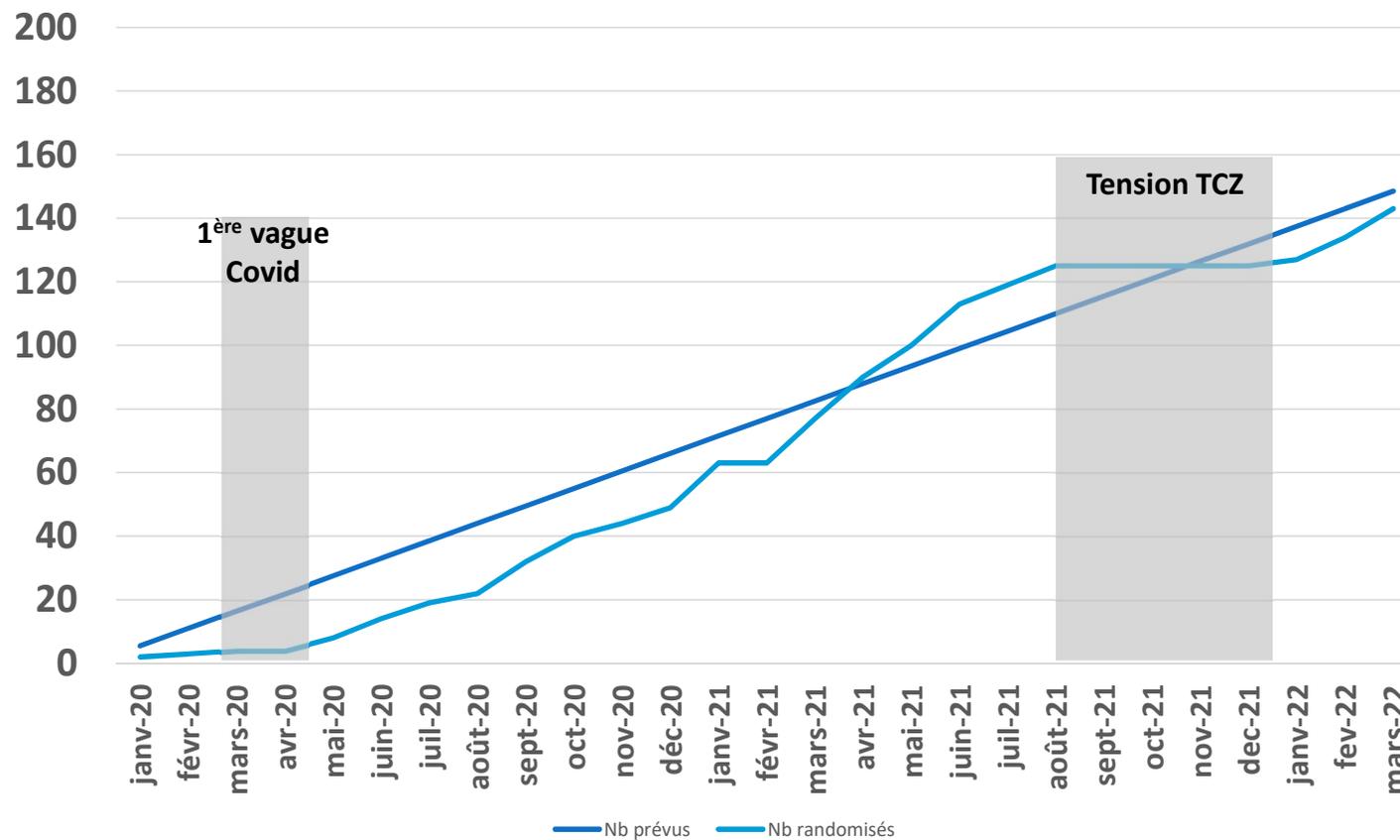
Etat d'avancement

143 randomisations



Etat d'avancement

144 / 200 randomisations



Fin théorique
des inclusions
janvier 2023

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

