

SATELITE

PHRC National 2019

Salvage Therapy for Patients with Inadequate
Response to Standard of Care Therapy in
Granulomatosis with Polyangiitis

Promoteur : APHP

Investigateur principal : Jonathan London

Responsable scientifique : Benjamin Terrier



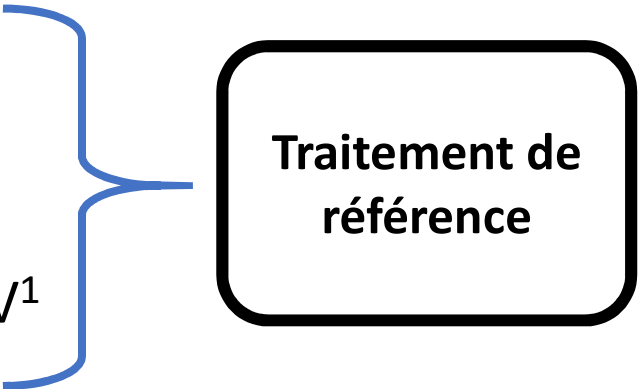
RATIONNEL

CYCLOPHOSPHAMIDE

- efficace dans 70 à 90% des AAV

RITUXIMAB

- efficace dans environ 90% des AAV¹



Traitement de
référence

Réponse au RITUXIMAB chez les patients en échec
du CYC est variable :

- 75% de rémission, 98% de réponse²
- 9% de rémission et 61% de réponse et **27% d'échec**³
=> **Patients réfractaires**

Nécessité d'alternatives
thérapeutiques chez
certains patients

¹ Stone, NEJM 2010

² Jones, Arthritis 2009

³ Holle, ARD 2012

RATIONNEL

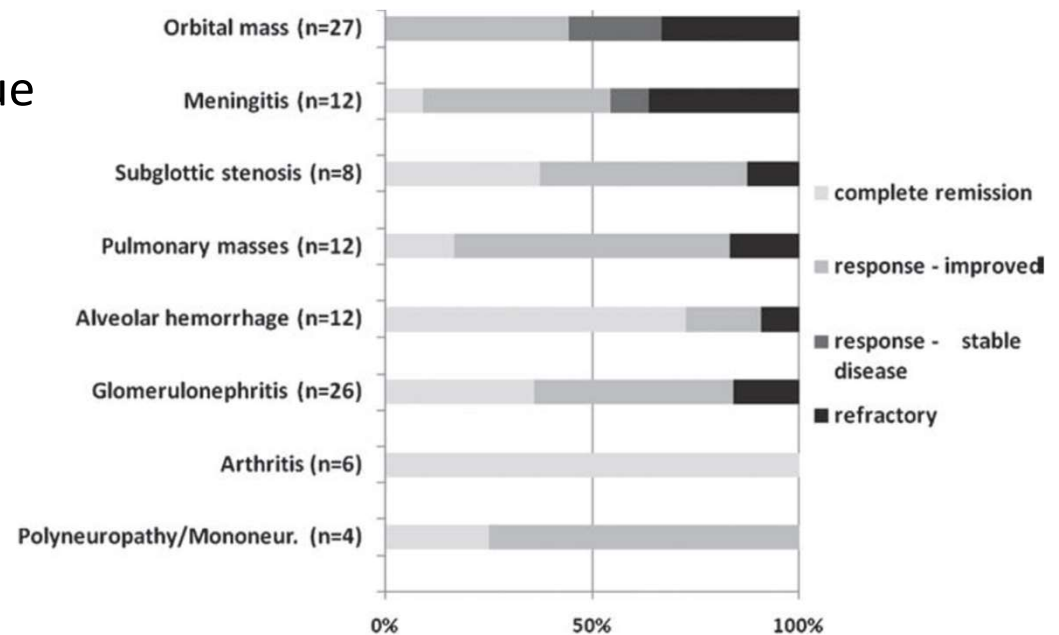
1/ Patients réfractaires « vrai »:

- GPA ++
- Manifestations granulomateuses
 - masse orbitaire
 - pachyméningite
 - sténose trachéo-bronchique

2/ Patients avec réponse « inadéquate » :

- Difficulté à diminuer la corticothérapie chez certains patients
- Formes grumbling...

59 patients non
répondeurs à l'EDX :
**27% non répondeur au
rituximab**



EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis

Table 1 Recommendation statements

Statement	Level of evidence	Grade of recommendation
1. We recommend that patients with AAV are managed in close collaboration with, or at, centres of expertise.	3	C
2. A positive biopsy is strongly supportive of a diagnosis of vasculitis and we recommend biopsies to assist in establishing a new diagnosis and for further evaluation for patients suspected of having relapsing vasculitis.	3	C
3. For remission-induction of new-onset organ-threatening or life-threatening AAV we recommend treatment with a combination of glucocorticoids and either cyclophosphamide OR rituximab.	1 for GPA/MPA, 3 for EGPA	A for GPA/MPA, C for EGPA
4. For remission-induction of non-organ-threatening AAV we recommend treatment with a combination of glucocorticoids and either methotrexate or mycophenolate mofetil*.	1B	B for MTX, C for MMF
5. For a major relapse of organ-threatening or life-threatening disease in AAV we recommend treatment as per new disease with a combination of glucocorticoids and either cyclophosphamide OR rituximab.	1 for GPA/MPA, 3 for EGPA and CYC, 4 for EGPA and RTX	A for GPA/MPA, C for EGPA and CYC, C for EGPA and RTX
6. (i) Plasma exchange should be considered for patients with AAV and a serum creatine level of $\geq 500 \mu\text{mol/L}$ (5.7 mg/dL) due to rapidly progressive glomerulonephritis in the setting of new or relapsing disease.	1B	B
6. (ii) Plasma exchange can also be considered for the treatment of severe diffuse alveolar haemorrhage.	3	C
7. For remission-maintenance of AAV we recommend treatment with a combination of low-dose glucocorticoids and either azathioprine, rituximab, methotrexate or mycophenolate mofetil*.	1B for GPA/MPA 3 for EGPA and AZA	A for GPA/MPA, C for EGPA and AZA
8. We recommend that remission-maintenance therapy for AAV be continued for at least 24 months following induction of sustained remission.	4	D
9. For patients with AAV refractory to remission-induction therapy we recommend switching from cyclophosphamide to rituximab or from rituximab to cyclophosphamide. These patients should be managed in close conjunction with, or referred to, an expert centre for further evaluation and potential enrolment in clinical trials.	3	C
10. We recommend that structured clinical assessment rather than ANCA testing should inform decisions on changes in treatment for AAV.	4	D

EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis

Recommendation statements

Statement	Level of evidence	Grade of recommendation
We recommend that patients with AAV are managed in close collaboration with, or at, centres of expertise.	3	C
If a histopathologic biopsy is strongly supportive of a diagnosis of vasculitis and we recommend biopsies to assist in establishing a new diagnosis and for further evaluation for patients suspected of having relapsing vasculitis.	3	C
For remission-induction of new-onset organ-threatening or life-threatening AAV we recommend treatment with a combination of glucocorticoids and either cyclophosphamide OR rituximab.	1 for GPA/MPA, 3 for EGPA	A for GPA/MPA, C for EGPA
For remission-induction of non-organ-threatening AAV we recommend treatment with a combination of glucocorticoids and either methotrexate or mycophenolate mofetil*.	1B	B for MTX, C for MMF

9. For patients with AAV refractory to remission-induction therapy we recommend switching from cyclophosphamide to rituximab or from rituximab to cyclophosphamide. These patients should be managed in close conjunction with, or referred to, an expert centre for further evaluation and potential enrolment in clinical trials.

Plasma exchange can also be considered for the treatment of severe diffuse alveolar haemorrhage.	3	C
For remission-maintenance of AAV we recommend treatment with a combination of low-dose glucocorticoids and either azathioprine, rituximab, methotrexate or mycophenolate mofetil*.	1B for GPA/MPA 3 for EGPA and AZA	A for GPA/MPA, C for EGPA and AZA
We recommend that remission-maintenance therapy for AAV be continued for at least 24 months following achievement of sustained remission.	4	D
For patients with AAV refractory to remission-induction therapy switching from cyclophosphamide to rituximab or from rituximab to cyclophosphamide is recommended. These patients should be managed in close conjunction with, or referred to, an expert centre for further evaluation and potential enrolment in clinical trials.		C

Alternatives
thérapeutiques ?

TOCILIZUMAB

- **Etude ancillaire de RAVE**
 - IL-6 sérique corrélée au titre des anti-PR3
 - ↗ IL-6 sérique au cours du suivi associée au risque de rechute majeure chez les patients traités par rituximab
- **↗ lymphocytes B produisant de l'IL-6** chez les patients avec une GPA active
- Une étude rétrospective : **induction de la rémission chez 15/17 (88%)** des patients avec une AAV

ABATACEPT

- **Une étude prospective** ouverte sur 20 GPA traités par abatacept
 - **90% de réponse** dont 80% de rémission
 - Arrêt prednisone chez 11/15 patient
- **Essai randomisé multicentrique ABROGATE** en cours

RITUXIMAB + DMARD

Etude rétrospective du GFEV

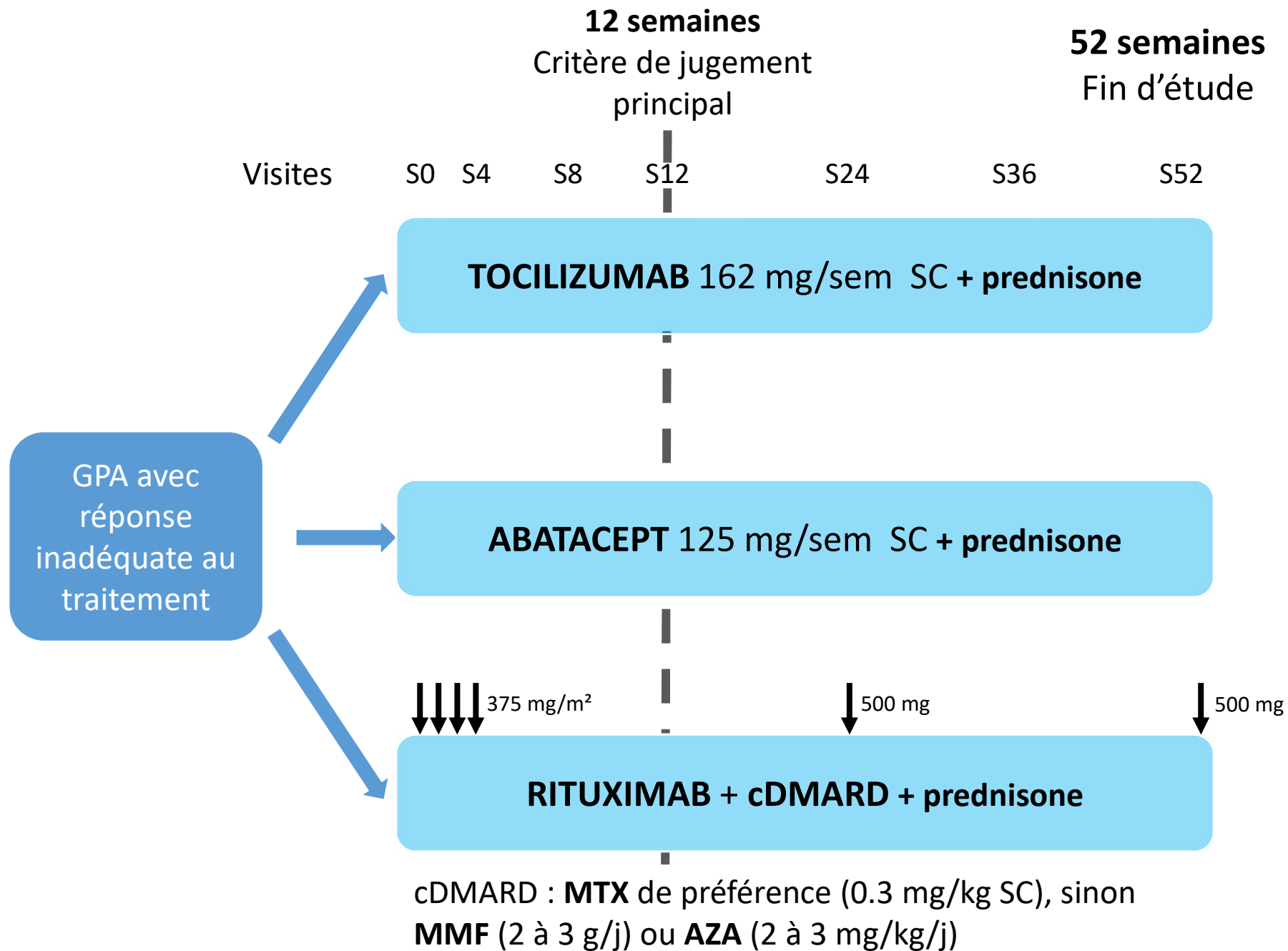
- 17 patients GPA
- RTX + MTX
- Manifestation granulomateuses
- 88% de réponse à 6 mois (dont RC 24%)

SATELITE

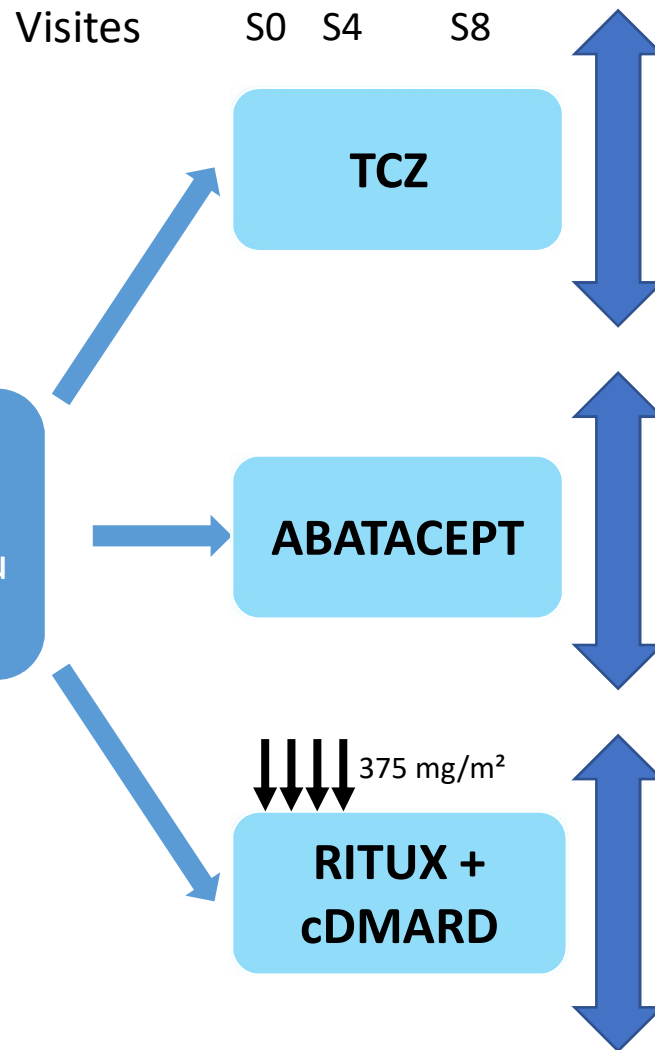
Essai pragmatique multicentrique de phase II randomisé en ouvert avec un design de type « pick the winner »

Objectif

Identifier la stratégie thérapeutique la plus prometteuse pour les patient ayant une GPA avec une réponse inadéquate au traitement de référence



12 semaines
Critère de jugement principal



Analyse intermédiaire
par un comité
d'adjudication de la
probabilité de
l'efficacité du traitement
dès que 5 patients
inclus dans un bras

Arrêt prématurée des
inclusions dans un bras
si probabilité élevée de
traitement inactif
(absence de réponse
pour les 5 premiers
patients)

Corticothérapie : schéma de décroissance recommandé

[illegible]

Critère de jugement principal

- **Rémission ou réponse au traitement à S12**
- **Rémission** : absence d'activité de la maladie attribuable à une GPA active. L'activité de la maladie peut correspondre à la vascularite ou à des manifestations granulomateuses.
- **Réponse** : diminution de $\geq 50\%$ de l'activité de la maladie sans nouvelle manifestation

Critères de jugement secondaires

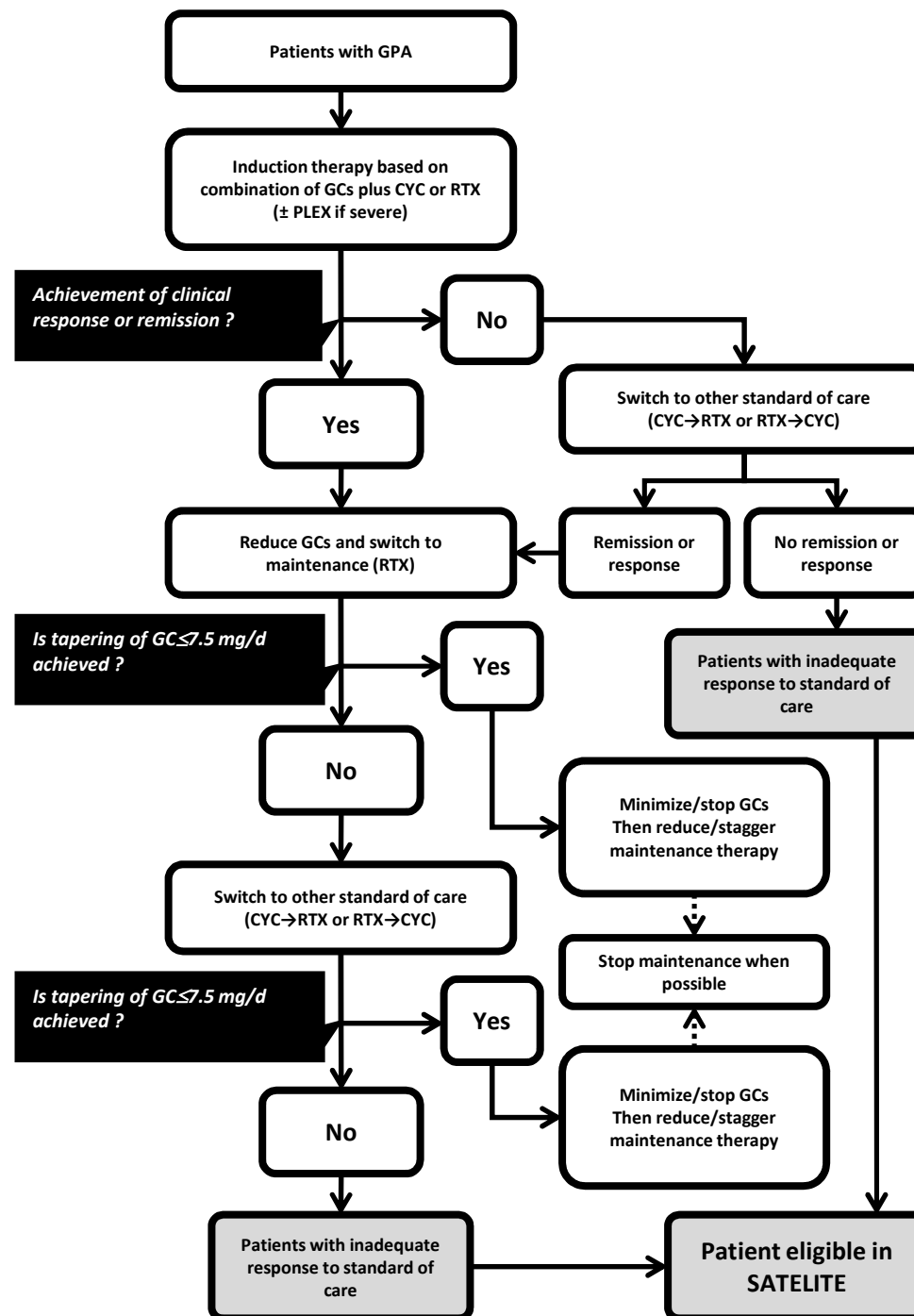
- Rémission ou réponse à S24 et S52
- PRO (VAA-PRO)
- Qualité de vie
- Tolérance
- La dose cumulée de prednisone

Critères d'inclusion

- Diagnostic de **GPA**
- Symptômes attribuables à une **manifestation active de la GPA**
- **Réponse inadéquate au traitement de référence** dont
 - **ENDOXAN**
 - **ET RITUXIMAB (+ CTC)**
 - **(OU RITUXIMAB (+ CTC) ET** contre indication à l'EDX)
- Une dose stable de prednisone ≥ 7.5 mg/j depuis 4 semaines
- Absence de manifestation sévère de la vascularite nécessitant des échanges plasmatiques

Réponse inadéquate au traitement

- Progression de la maladie
- Absence de réponse (<50% de diminution de l'activité)
- Une maladie persistante nécessitant le maintien d'une corticothérapie ≥ 7.5 mg/j
- Après ≥ 12 sem de traitement de référence



Patients eligible in the SATELITE trial

SATELITE : en pratique

- **Nombre de patients : 42 patients au maximum**
 - Chaque bras est indépendant
 - 14 patients par bras (au maximum)
 - 1^{ère} analyse à 5 patients par bras et arrêt d'un ou plusieurs bras en l'absence de réponse
 - en considérant un traitement inactif défini par une probabilité de réponse à $S12 \leq 5\%$ et un traitement actif et prometteur défini par une probabilité de réponse à $S12 \geq 40\%$
 - Risque α 5% et puissance 90%
- **Durée d'inclusion : 3 ans**
- **Durée de participation d'un patient : 1 an**
- **50 centres**

AVANCEMENT

- Enregistrement sur ClinicalTrials.gov en mai 2021
- Autorisation ANSM et CPP en septembre 2021
- eCRF en production depuis octobre 2021 (> 5 mois).
- Tests de l'eCRF en avril
- Difficultés de l'URC de la mise en place du processus de randomisation / analyse intermédiaire
- Validation du circuit pharmaceutique en cours
- Visites de mise en place prévues à partir de mai/juin 2022
- Pour les centres qui ne sont pas encore enregistrés
 - **Jonathan London** : jlondon@hopital-dcss.org
 - **Benjamin Terrier** : benjamin.terrier@aphp.fr



GFEV

GROUPE FRANÇAIS
D'ÉTUDE DES
VASCULARITES