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

GFEV GROUPE FRANÇAIS D'ÉTUDE DES VASCULARITES

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

GH DIACONESSES CROIX ST SIMON

RATIONNEL

CYCLOPHOSPHAMIDE

- efficace dans 70 à 90% des AAV

RITUXIMAB

- efficace dans environ 90% des AAV[1]

Traitement de référence

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

- 75% de rémission, 98% de réponse[2]
- 9% de rémission et 61% de réponse et **27% d'échec**[3]

Etude rétrospective du GFEV sur les GPA en échec d'induction par RITUX ou CYC :

- 28% de patients réfractaires

=> **Patients réfractaires**

Nécessité d'alternatives thérapeutiques chez certains patients

[1] Stone, NEJM 2010
[2] Jones, Arthritis 2009
[3] Holle, ARD 2012
[4] Sorin, Rheumatol 2023

RATIONNEL

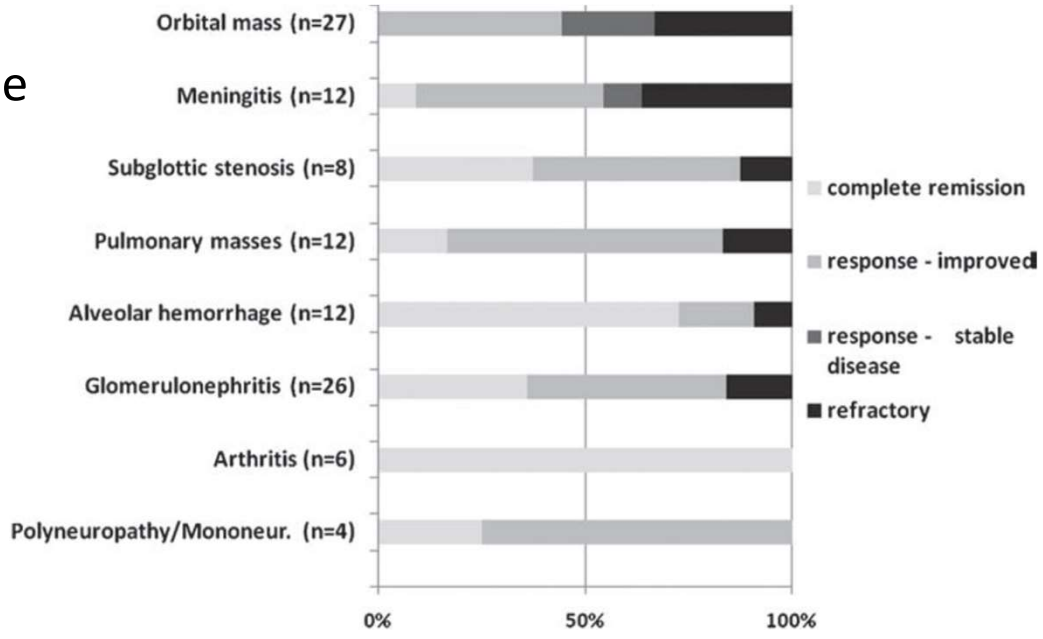
1/ Patients réfractaires « vrai »:

- 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**



Holle, ARD 2012

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 ≥500 μmol/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

Yates et al, ARD 2016

Recommendation

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

	Level of evidence	Grade of recommendation
...mend that patients with AAV are managed in close collaboration with, or at, centres of expertise.	3	C
...ve biopsy is strongly supportive of a diagnosis of vasculitis and we recommend biopsies to assist in ...ing a new diagnosis and for further evaluation for patients suspected of having relapsing vasculitis.	3	C
...remission-induction of new-onset organ-threatening or life-threatening AAV we recommend treatment with a ...ination of glucocorticoids and either cyclophosphamide OR rituximab.	1 for GPA/MPA, 3 for EGPA	A for GPA/MPA, C for EGPA
...remission-induction of non-organ-threatening AAV we recommend treatment with a combination of ...corticoids and either methotrexate or mycophenolate mofetil*.	1B	B for MTX, C for MMF
...exchange can also be considered for the treatment of severe diffuse alveolar haemorrhage.	3	C
...remission-maintenance of AAV we recommend treatment with a combination of low-dose glucocorticoids and ...azathioprine, rituximab, methotrexate or mycophenolate mofetil*.	1B for GPA/MPA 3 for EGPA and AZA	A for GPA/MPA, C for EGPA and AZA
...mend that remission-maintenance therapy for AAV be continued for at least 24 months following ...of sustained remission.	4	D
...AAV refractory to remission-i... ...rituximab to cyclophosph... ...expert centre for further...		C

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.

Alternatives thérapeutiques ?

Yates et al, ARD 2016

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

Berti, J Autoimmun 2019
London, Rheumatol 2020
Sakai, Clin Rheumatol 2017

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

Langford et al, ARD 2014

RITUXIMAB + DMARD

Etude rétrospective du GFEV

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

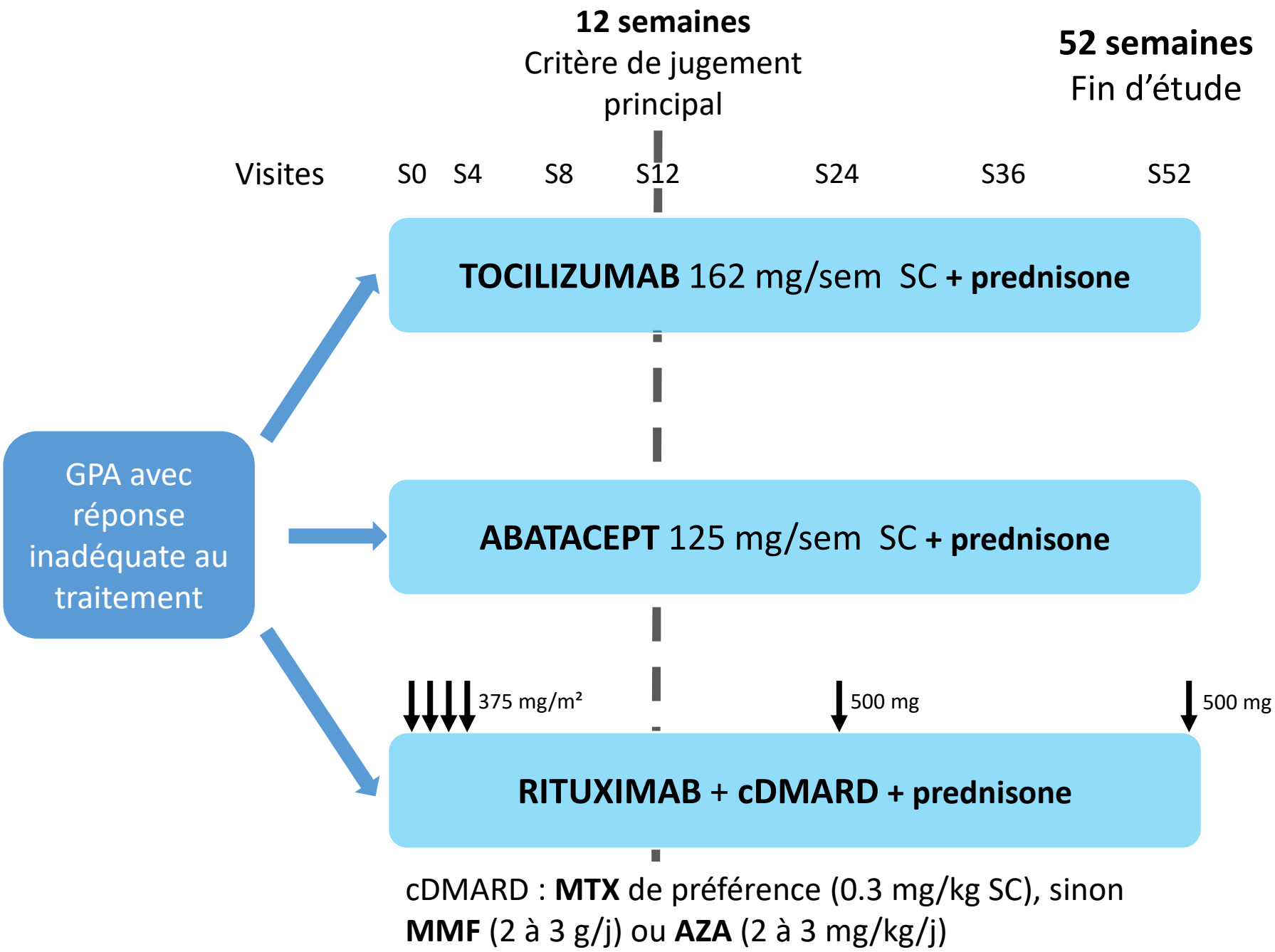
Sorin et al, Rheumatol 2022

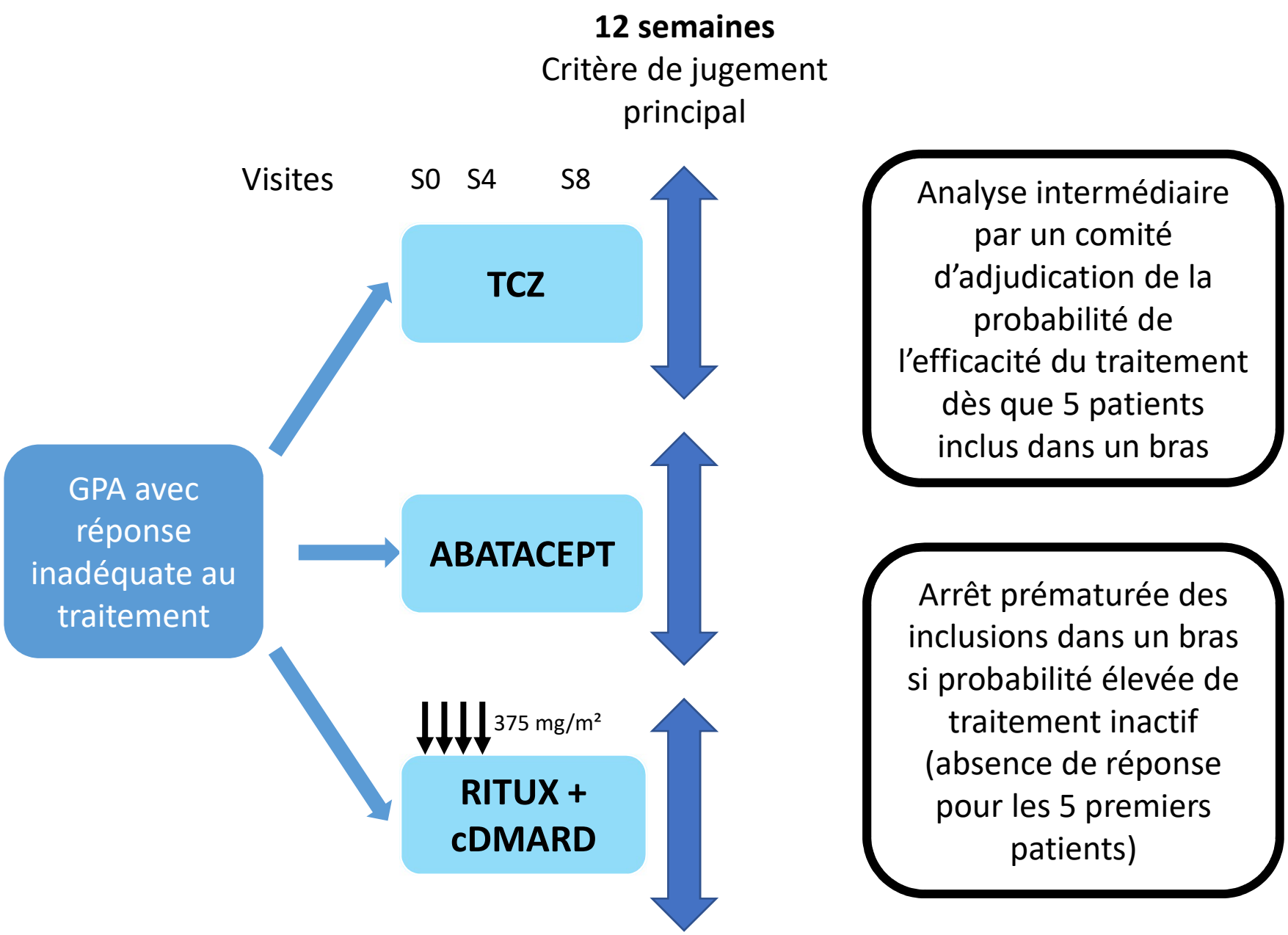
SATELITE

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
52 semaines
Fin d'étude
Visites
S0
S4
S8
S12
S24
S36
S52
GPA avec réponse inadéquate au traitement
TOCILIZUMAB 162 mg/sem SC + prednisone
ABATACEPT 125 mg/sem SC + prednisone
375 mg/m²
500 mg
500 mg
RITUXIMAB + cDMARD + prednisone
cDMARD : MTX de préférence (0.3 mg/kg SC), sinon
MMF (2 à 3 g/j) ou AZA (2 à 3 mg/kg/j)


12 semaines
Critère de jugement principal
Visites
S0
S4
S8
GPA avec réponse inadéquate au traitement
TCZ
ABATACEPT
375 mg/m²
RITUX + cDMARD
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

		Baseline prednisone dose													
		50-60 mg	45-49 mg	40-44 mg	35-39 mg	30-34 mg	25-29 mg	20-24 mg	17.5-19.5 mg	15-17 mg	12.5-14.5 mg	10-12 mg	9-9.5 mg	8-8.5 mg	7.5 mg
week	4	40	40	35	30	25	20	17.5	15	12.5	10	7.5	7.5	6	6
	5	40	40	35	30	25	20	17.5	15	12.5	10	7.5	7.5	6	6
	6	30	30	30	20	20	17.5	15	12.5	10	7.5	5	5	5	5
	7	30	30	30	20	20	17.5	15	12.5	10	7.5	5	5		
	8	20	20	20	17.5	17.5	15	12.5	10	7.5	5				
	9	20	20	20	17.5	17.5	15	12.5	10	7.5	5				
	10	17.5	17.5	17.5	15	15	12.5	10	7.5	5	5				
	11	17.5	17.5	17.5	15	15	12.5	10	7.5	5					
	12	15	15	15	12.5	12.5	10	7.5	5	5					
	13	15	15	15	12.5	12.5	10	7.5	5						
	14	12.5	12.5	12.5	10	10	7.5	5	5						
	15	12.5	12.5	12.5	10	10	7.5	5		Once patients have reached a dose of 5mg/day, the investigator is encouraged to maintain a low dose of prednisone of 5 mg/day until week 52.					
	16	10	10	10	7.5	7.5	5	5							
	17	10	10	10	7.5	7.5	5								
	18	7.5	7.5	7.5	5	5	5								
	19	7.5	7.5	7.5	5	5									
	20	5	5	5	5	5									
	31	5	5												

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 ≥ 50% de l'activité de la maladie sans nouvelle manifestation

Critères de jugement secondaires

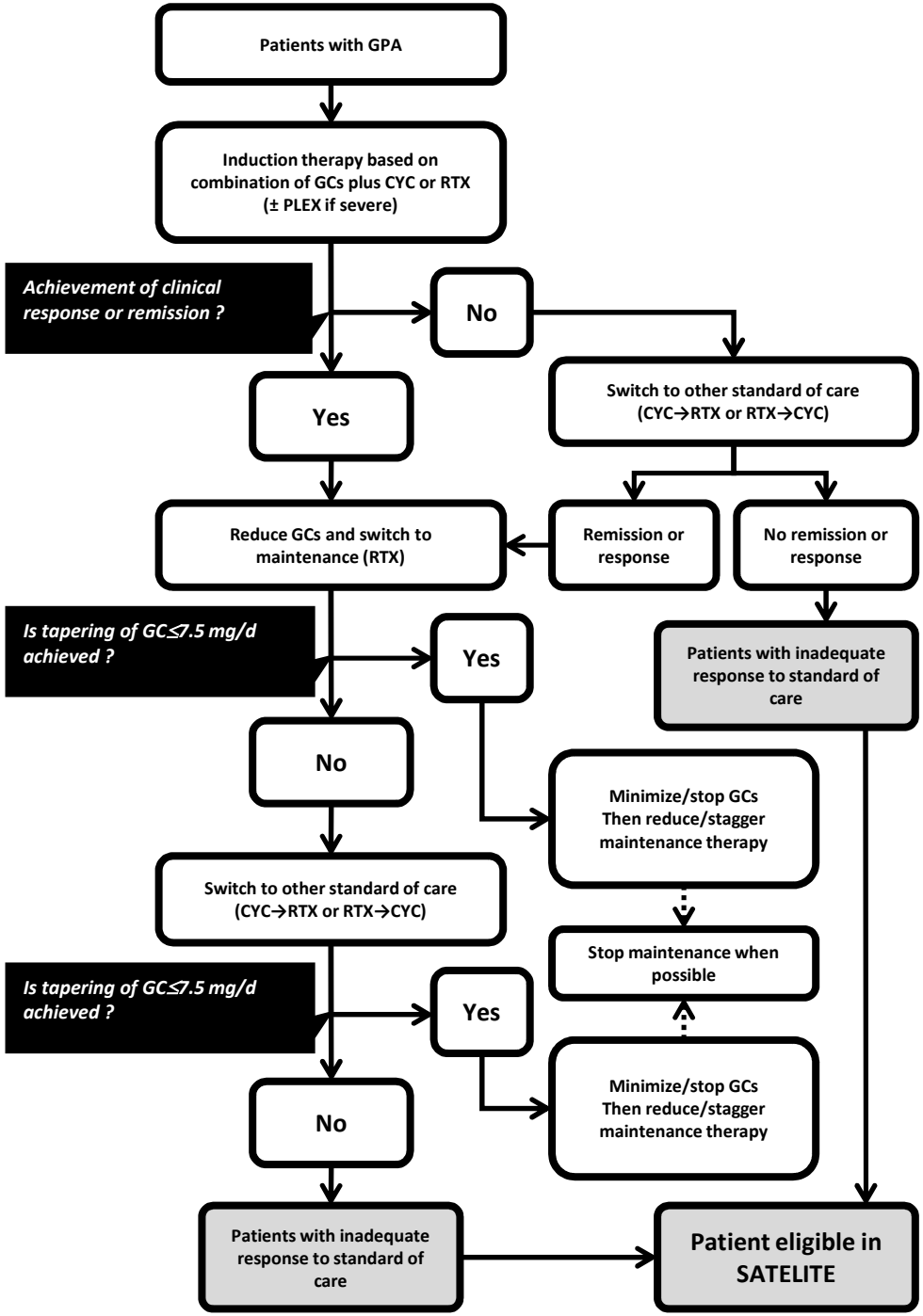
- Rémission ou réponse à S24 et S52
- PRO (VAA-PRO)
- Qualité de vie
- Tolérance
- La dose cumulée de prednisone

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)
  - 1ère 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 ≤ 5% et un traitement actif et prometteur défini par une probabilité de réponse à S12 ≥ 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 (puis plusieurs amendements)
- Difficultés de production de l'eCRF et de la mise en place du processus de randomisation / analyse intermédiaire

- 1ère visites de mise en place ont débuté, d'autres sont prévues
- En attente des signatures de convention dans certains centres
- Début des inclusions prévues avant le début de l'été

- 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