

MAGICA

Tocilizumab discontinuation in Giant Cell Arteritis

Promotion: CHU de Dijon

Investigateur principal : Maxime Samson

Directeur Scientifique : Bernard Bonnotte



Tocilizumab = efficace mais avec des limites



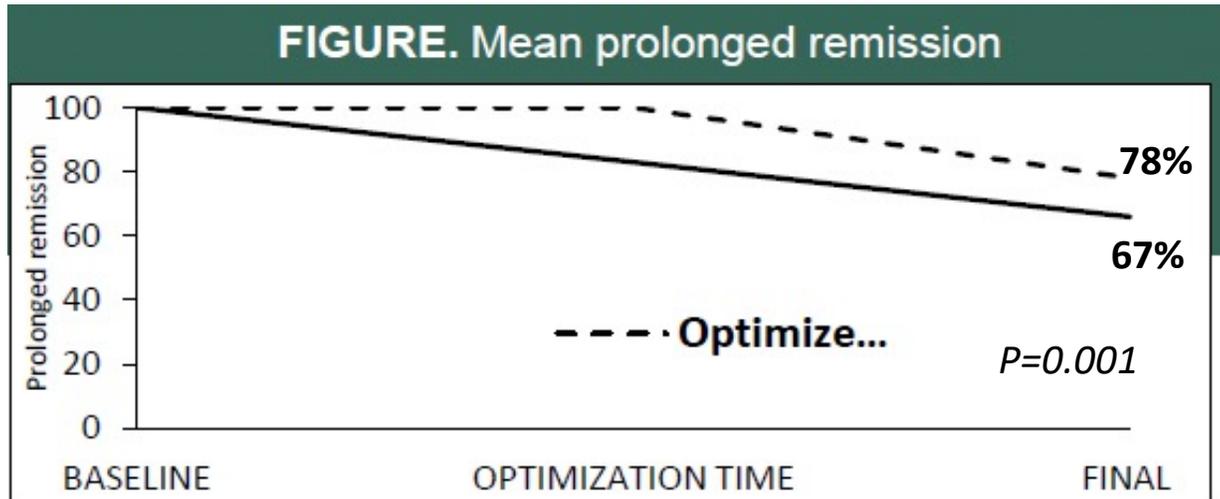
- Efficace rapidement
- Forte épargne en CS
- Bonne tolérance



- Cher (700€/mois)
- Suspensif
- Surveillance biologique +++
- **Modalité d'arrêt non déterminée**

Comment stopper le TCZ ?

- **Série rétrospective espagnole (231 patients)**
 - Diminution du traitement après obtention de la rémission (**décision médicale**)
 - 162 mg/2 sem
 - 4 mg/Kg/4 sem
- **2 groupes** : optimisation vs pas d'optimisation



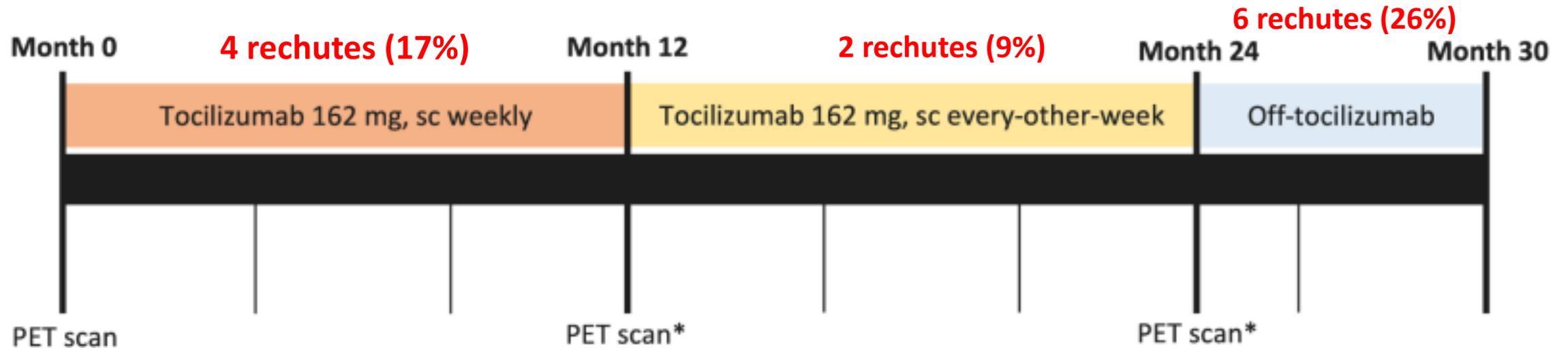
- dose médiane de prednisone lors de la première optimisation = 2,5 mg/jour
- **Dose de prednisone au début du TCZ : optimisation < non optimisation**
- Diminution du coût +++

Comment stopper le TCZ ?

N=23
(14 rechutes, 5
cortico-dépendant, 4
EI des CS)
2 sous MTX

N=23
23 en rémission
2 sous CS
4 sous MTX
2 TEP+

N=23
23 en rémission
0 sous CS
0 sous MTX
0 TEP+



Rechutes :

- Aucune sévère
- PPR +++

Objectif

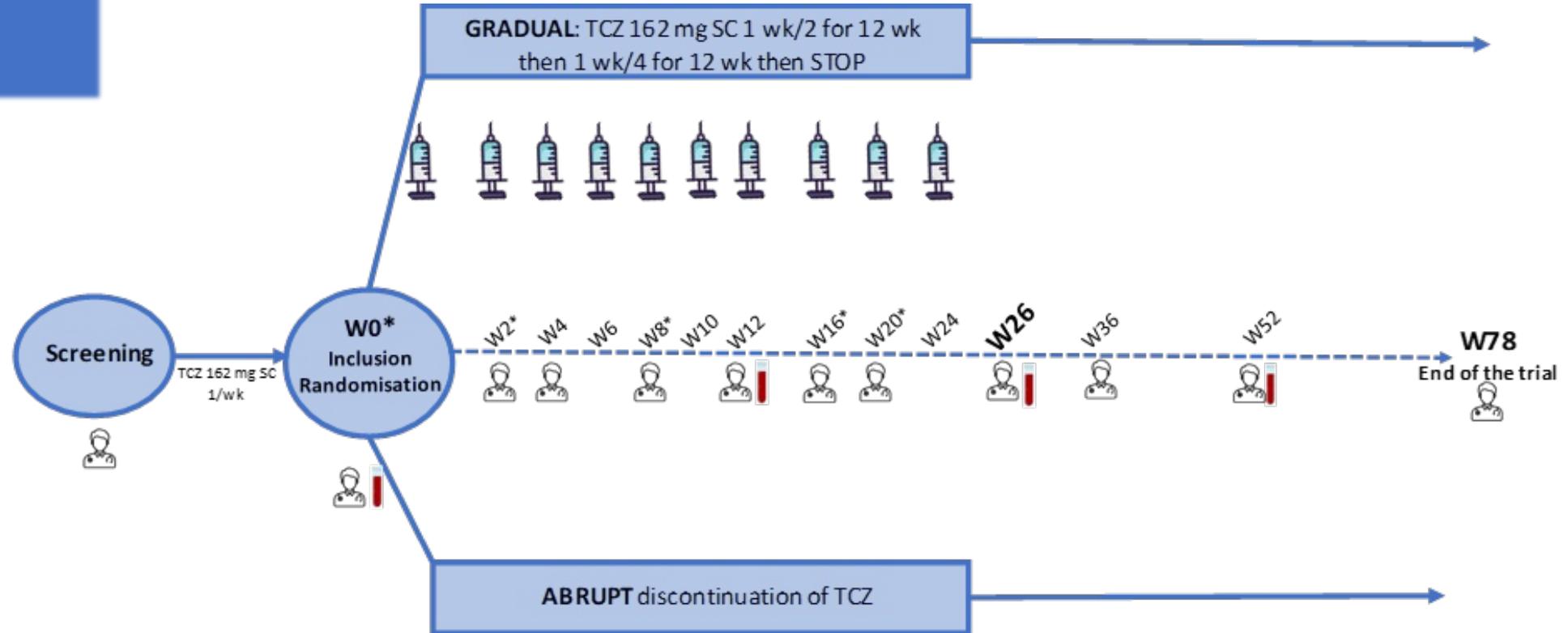
Comparer deux modalités d'arrêt du TCZ dans l'ACG :

- **Arrêt brutal**
- **Arrêt progressif**

Randomisé, contrôlé
En ouvert
Multicentrique (48 centres)
Essai de supériorité
120 patients : 60/bras

Début = 2024

- ACG (GiACTA + Doppler)
- En **rémission** depuis > 3 mois
- Traitée par TCZ depuis 12 à 36 mois (TCZ SC > 12 sem)
- CS stoppés depuis > 12 sem (HC ok)



Visits (* : overcosts)



DNA (W0), sérum and PBMC (Dijon, Cochin, Macon, Auxerre, Metz)

Critères d'inclusion

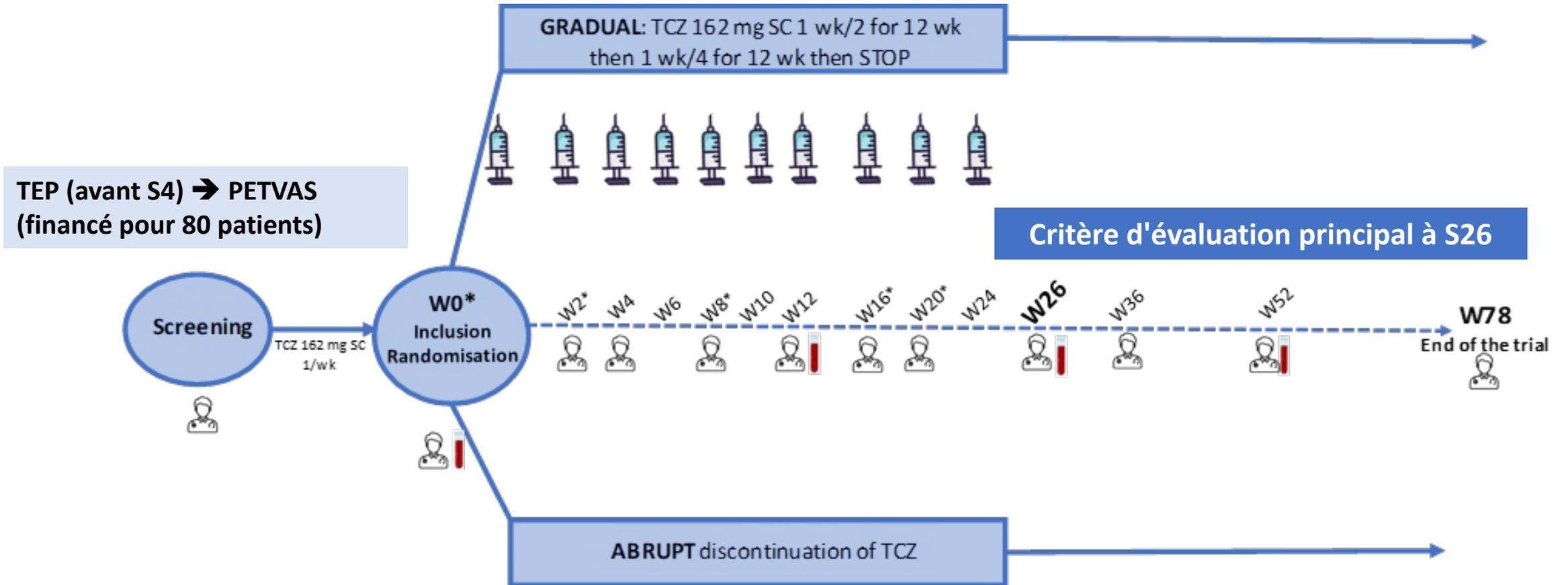
Diagnostic de l'ACG :

- Âge ≥ 50 ans au diagnostic
- **ET** Antécédents de VS ≥ 50 mm/h **OU** CRP ≥ 20 mg/L (critère facultatif si BAT positive)
- **ET** au moins un des critères cliniques suivants :
 - Au moins un signe non équivoque d'ACG
 - Au moins un signe de PPR
- **ET** au moins un des critères suivants au cours du suivi de l'ACG :
 - BAT +
 - Vascularite de l'artère temporale par écho-Doppler (signe du halo unilatéral ou bilatéral)
 - Mise en évidence d'une vascularite d'au moins un gros vaisseaux par imagerie : angio-TDM, angio-IRM ou TEP

Critères d'inclusion

- **ACG en rémission** depuis au moins **12 semaines** (rémission = absence de symptômes attribuables à l'ACG ET $CRP \leq 10$ mg/L)
- **Traitement par TCZ (IV ou SC) initié 12 à 36 mois avant la randomisation**
- Traitement par TCZ (IV ou SC) n'ayant pas été interrompu plus de 12 semaines au cours des 12 mois précédant la randomisation.
- **Traitement par TCZ sous-cutané (162 mg/semaine) pendant au moins 12 semaines consécutives** avant la randomisation.
- **Traitement par prednisone/prednisolone/méthylprednisolone** pendant au moins 6 mois consécutifs à partir du diagnostic d'ACG et **arrêté depuis au moins 12 semaines** avant la randomisation (**un traitement par hydrocortisone ≤ 20 mg/jour reste possible durant la durée de l'étude**)
- **Bilan biologique, datant de moins de 6 semaines le jour de la randomisation, montrant une bonne tolérance du tocilizumab :**
 - ASAT et ALAT < 1.5 x la limite supérieure de la normale (ULN)
 - Hémoglobine > 8 g/dL
 - Plaquettes > 100 G/L
 - Polynucléaires neutrophiles > 1 G/L
 - Lymphocytes $> 0,5$ G/L

Essai MAGICA



Visits (* : overcosts)

DNA (W0), sérum and PBMC (Dijon, Cochin, Macon, Auxerre, Metz)

Échantillons de recherche biologique :

- PBMC
- Sérum et ADN

Critère d'évaluation principal

Survie sans rechute dans les deux groupes après 26 semaines de suivi

Rechute = réapparition de symptômes attribuables à une ACG active, avec ou sans élévation de la CRP.

En raison de la nature ouverte de l'essai, la survie sans rechute sera évaluée par un **comité de sélection (en aveugle du groupe de randomization).**

Critères d'évaluation secondaires

EFFICACITÉ

1. Survie sans rechute dans les deux groupes (arrêt brutal ou progressif) après 52 et 78 semaines de suivi.
2. Dose cumulée de prednisone à 26, 52 et 78 semaines de suivi
3. Qualité de vie (HAQ, SF36) à S12, 26, 52 et 78
4. Fatigue mesurée par FACIT-Fatigue à S12, 26, 52 et 78
5. Pourcentage de patients en rémission sans prednisone à S26, 52 et 78
6. Pourcentage de patients en rémission avec prednisone ≤ 5 mg/jour à S26, 52 et 78.
7. Comparaison de la survie sans rechute au sein de sous-groupes pré-spécifiés

Critères d'évaluation secondaires

SÉCURITÉ

1. Fréquence et type d'effets indésirables dans les 78 mois suivant l'inclusion
2. Fréquence des effets secondaires liés aux CS (score GTI à l'inclusion et à S52)

ETUDES ANCILLAIRES

1. **Immunomonitoring** : DNATHèque, sérothèque et cellulothèque
2. **Imagerie** : ^{18}F FDG PET-CT avec calcul PETVAS pour prédire le risque de rechute à S78 (**lecture centralisée**)

Circuit médicament

- Pas possible d'obtenir un placebo
- Pas d'aveugle
- TCZ fourni par la PUI de Dijon pour le bras diminution progressive
- **Délai** entre screening et inclusion = **2 semaines** (sauf stock présent dans le centre)

NB : TCZ est financé par le PHRC-N

Nombre de patients et agenda

- **120 patients** (60 par bras)
 - Survie sans rechute = 60% vs 85% à 26 mois
 - Puissance = 81%
- **48 centres**
- Période de recrutement = **3 ans**

- Dépôt aux autorités = **avant été 2023**
- Début des ouvertures de centres = **septembre 2023**
- Début des inclusions = **janvier 2024**

Merci de votre attention



maxime.samson@chu-dijon.fr
bernard.bonnotte@chu-dijon.fr



Département de médecine interne et d'immunologie clinique

CHU Dijon Bourgogne

Tel : 03 80 29 34 32



Emilie Galizzi

Coordinateur d'étude clinique

CIC 1432 - Module d'épidémiologie clinique

UFR des sciences de la santé de Dijon

Tel : +33 3.80.29.37.75

