

# MAGICA

Tocilizumab discontinuation in Giant Cell Arteritis

Promotion: CHU de Dijon

PHRC-N 2021

Investigateur principal : Maxime Samson

Directeur Scientifique : Bernard Bonnotte



# Tocilizumab = efficace mais avec des limites



- Efficace rapidement
- Forte épargne en CS
- Bonne tolérance

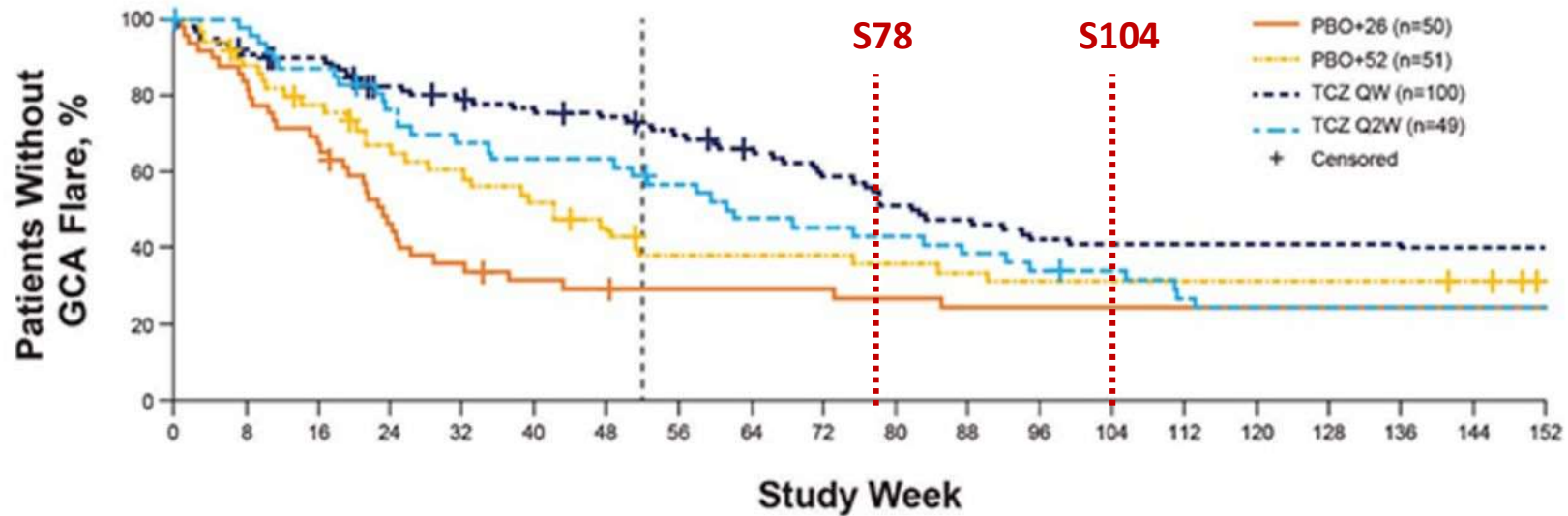


- Cher (700€/mois)
- Suspensif
- Surveillance biologique +++
- **Modalité d'arrêt non déterminée**

# Rationnel

GiACTA long terme : 215/250 patients

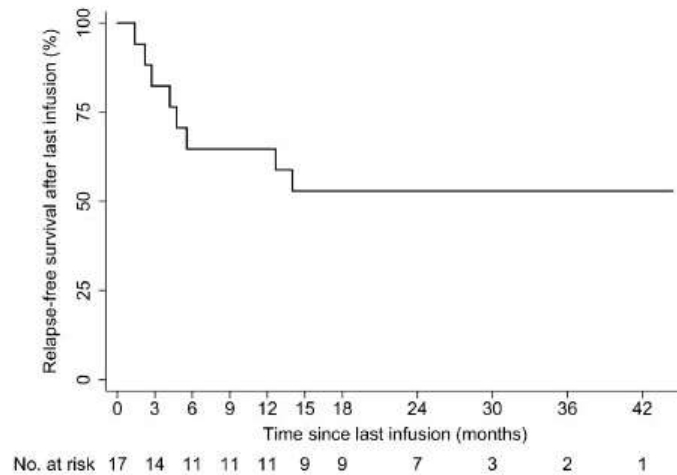
Figure 1. Kaplan-Meier plot of time to first flare over 3 years (double-blind and part 2 periods; censored for open-label TCZ; ITT population).



# Rationnel

## Follow-up étude suisse

**Fig. 1** Kaplan-Meier curve of relapse-free survival after discontinuation of tocilizumab



### Effet « rebond »

Survie sans rechute à M6 de l'arrêt=60%

*Adler S et al. Rheumatology 2019*

## Série anglaise

(2022-2023, 40 centres)

- **336 patients**, traités 12 mois par TCZ
- CS à 2 (0-5) mg/jour à l'arrêt du TCZ
- 35% et **49%** de rechutes à M12 et M24 de arrêt du TCZ

### Rechutes plus précoces si :

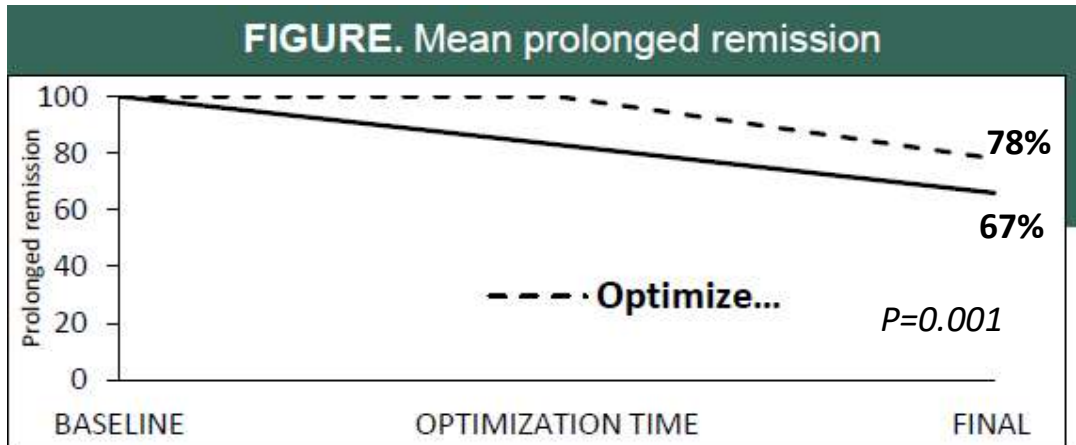
- « Rechute » sous TCZ
- « ACG active » à l'arrêt du TCZ
- **Atteinte des gros vaisseaux**

**Pas d'effet de la prise de DMARDs à l'arrêt du TCZ (54%)**

*Quick V et al. Rheumatology 2023*

# 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



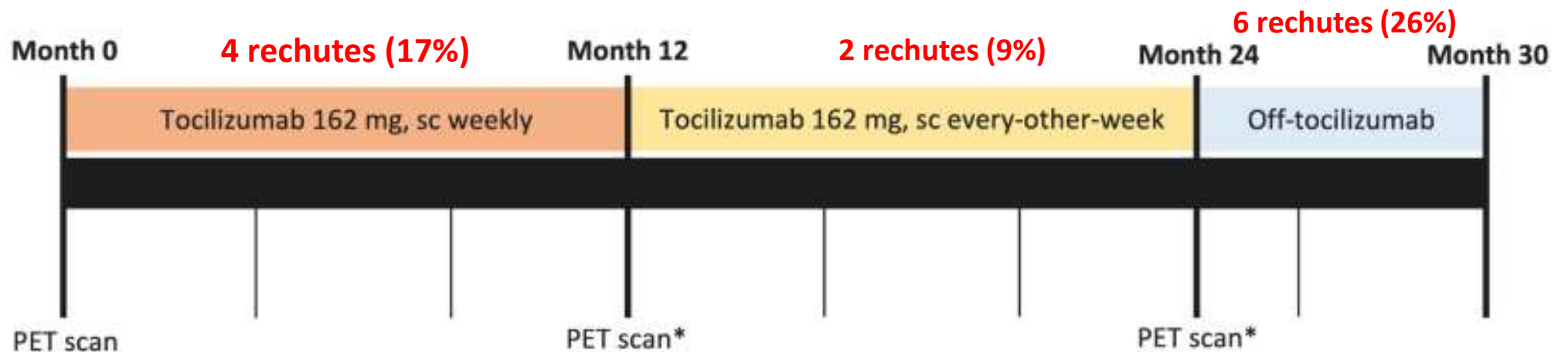
- dose médiane de prednisone lors de la première optimisation = 2,5 mg/jour
- **Dose de prednisone au début du TCZ : optimisation < non optimisation**
- Diminution du coût +++

# 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 +++

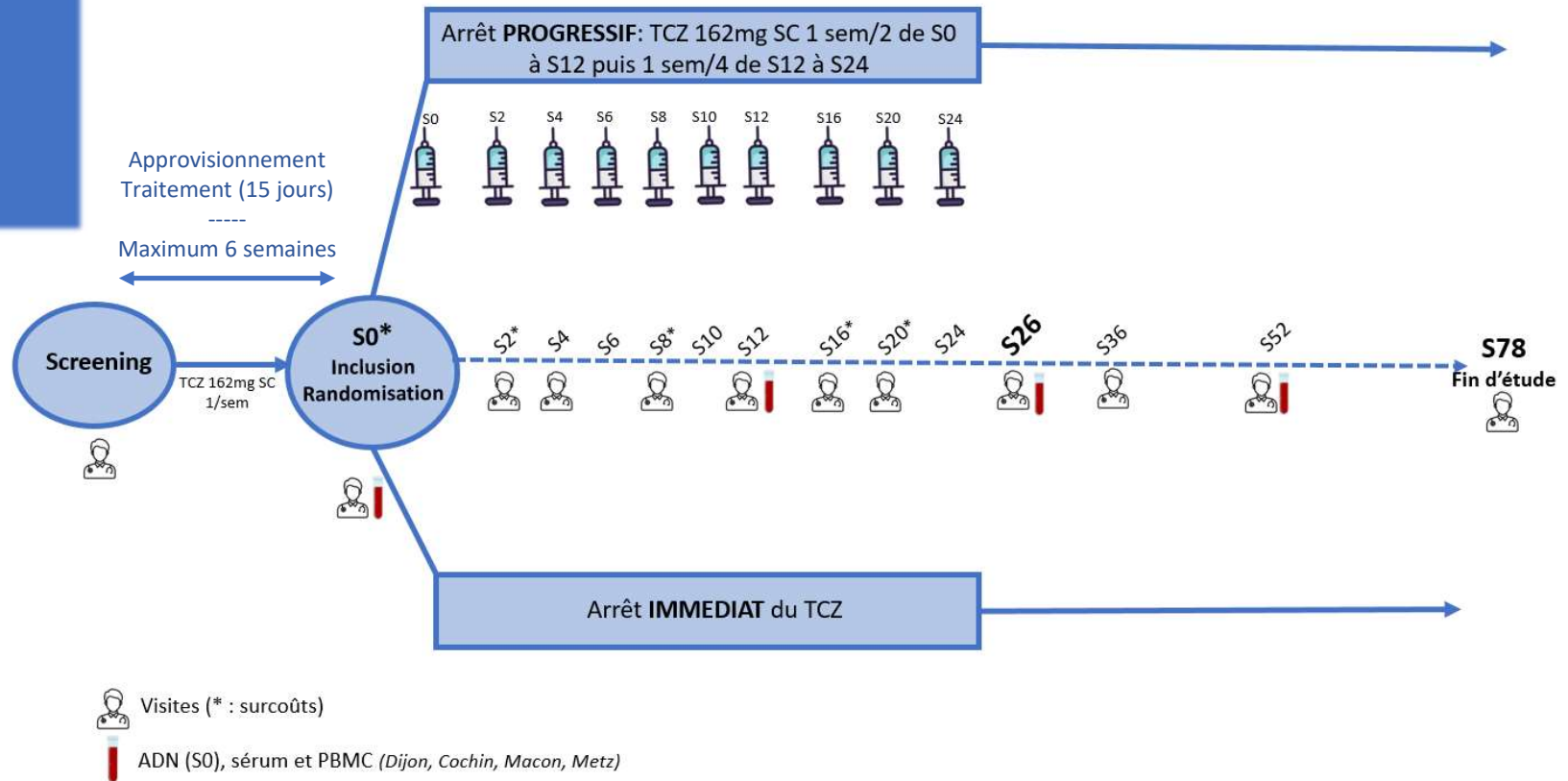
# Objectif

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

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

**Début =  
2 avril 2024**

Randomisé, contrôlé  
En ouvert  
Multicentrique (34 centres)  
Essai de supériorité  
120 patients : 60/bras  
Durée d'inclusion : 3 ans





# Objectif

## Objectif principal

Après 26 semaines de suivi, comparer l'efficacité sur la survie sans rechute d'un arrêt immédiat versus un arrêt progressif sur 24 semaines du tocilizumab.

## Critère d'évaluation principal

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

Essai ouvert → **comité d'adjudication (en aveugle du groupe de randomisation)**

# Définitions

**Rémission** = absence de symptômes attribuables à l'ACG ET CRP ≤ 10 mg/L

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

**L'élévation isolée de la CRP (>10 mg/L) sans signe clinique d'ACG ≠ rechute**  
→ surveillance + contact investigateur principal

# 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  $\leq 5$  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

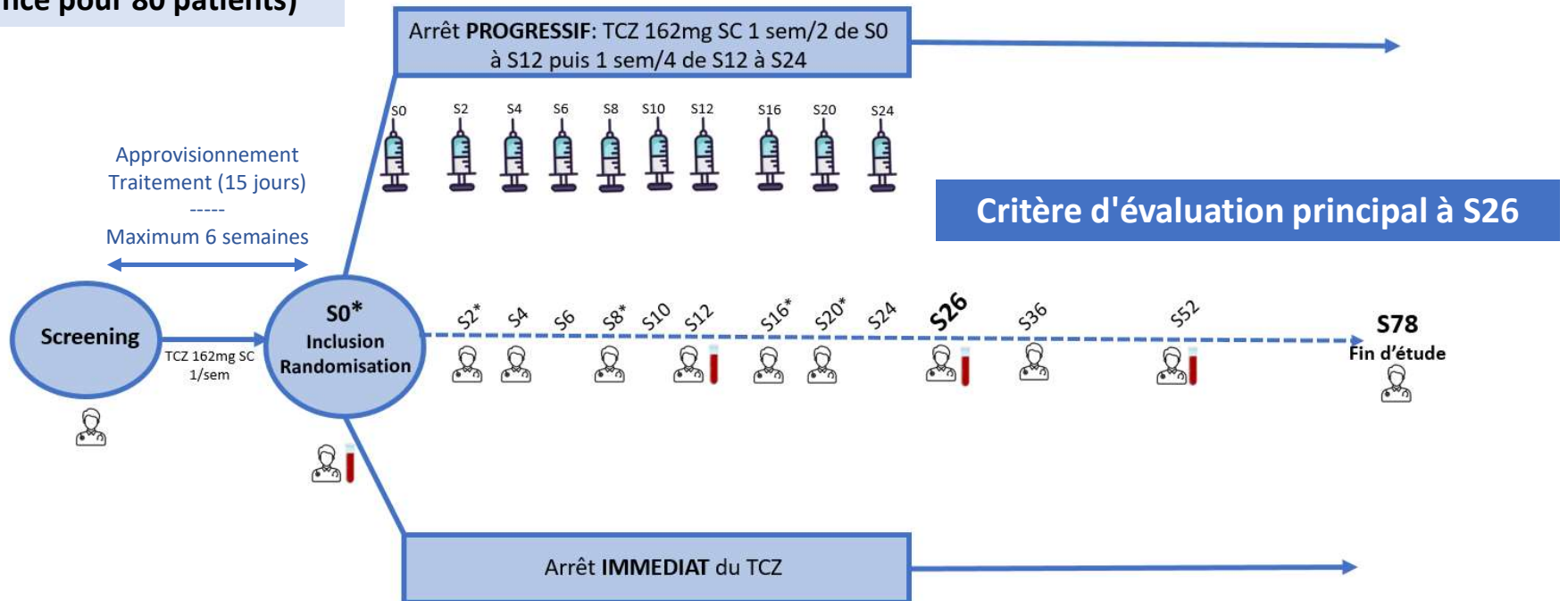
1. Fréquence et type d'effets indésirables dans les 78 mois suivant l'inclusion
2. Fréquence des effets secondaires liés aux CS (score GTI à l'inclusion et à S52)

## ETUDES ANCILLAIRES

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

# Essai MAGICA

TEP (S0-S8) → PETVAS  
(financé pour 80 patients)



Visites (\* : surcoûts)

ADN (S0), sérum et PBMC (Dijon, Cochin, Macon, Metz)

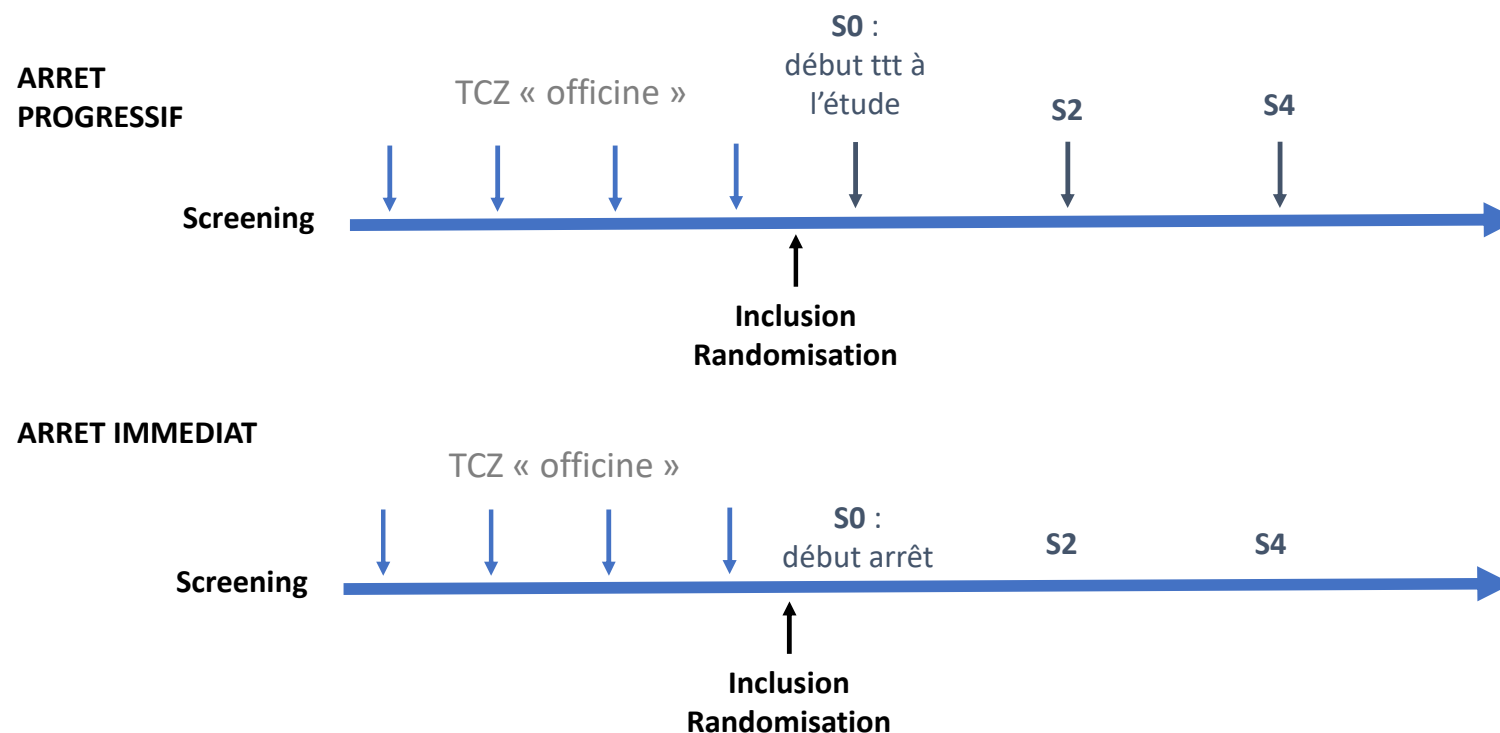
## Échantillons de recherche biologique :

- PBMC
- Sérum et ADN

# Attention à la date inclusion

**Pour éviter que l'interruption réelle du traitement par TCZ ait lieu avant l'inclusion :**

- La date d'inclusion ne doit pas correspondre à un jour habituel d'injection du TCZ
- Délai  $\leq 7$  jours entre date inclusion et 1<sup>ère</sup> injection (bras diminution progressive)



TCZ officine = RoACTEMRA ou biosimilaire

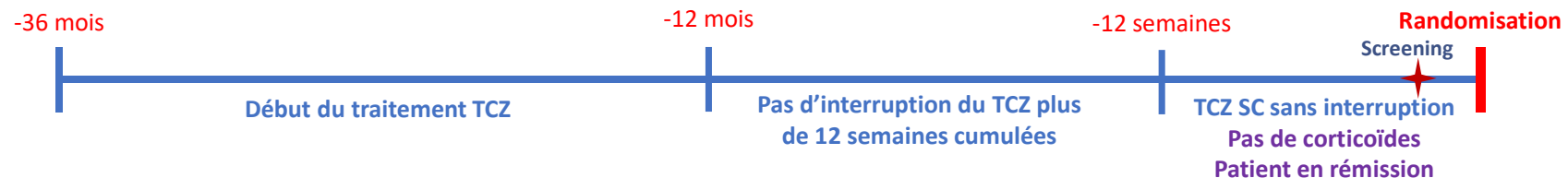
# Critères d'inclusion

## Diagnostic de l'ACG :

- Âge  $\geq 50$  ans au diagnostic
- **ET** Antécédents de VS  $\geq 50$  mm/h **OU** CRP  $\geq 20$  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 ≤ 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.





# 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  $\leq 20$  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

# Circuit médicament

**Approvisionnement** : 12 stylos de TCZ 162 mg au moment du screening → 10 stylos + 2 stylos de réserve de sécurité

**Circuit d'acheminement du traitement :**

Screening (eCRF) → Notification PUI Dijon + PUI Centre → Envoi des traitements (sous 15 jours)

**Bien préciser au patient d'utiliser les stylos étiquetés et dispensés dans le cadre de l'étude à partir de S0, et PAS ceux qu'il pourrait avoir en stock.**

**Consignes dispensation :**

- **S0** : dispensation d'une boîte de **4 stylos**.  
→ permet de couvrir les injections S0, S2, S4, S6
- **S4** : dispensation d'une boîte de **4 stylos**.  
→ permet de couvrir les injections S8, S10, S12, S16
- **S12** : dispensation d'une boîte de **4 stylos**.  
→ permet de couvrir les injections S20, S24.

Les stylos non utilisés seront **IMPERATIVEMENT récupérés à la visite S26** afin que le patient ne continue pas son traitement après S24.

# Merci de votre attention



[maxime.samson@chu-dijon.fr](mailto:maxime.samson@chu-dijon.fr)  
[bernard.bonnotte@chu-dijon.fr](mailto: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

