

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



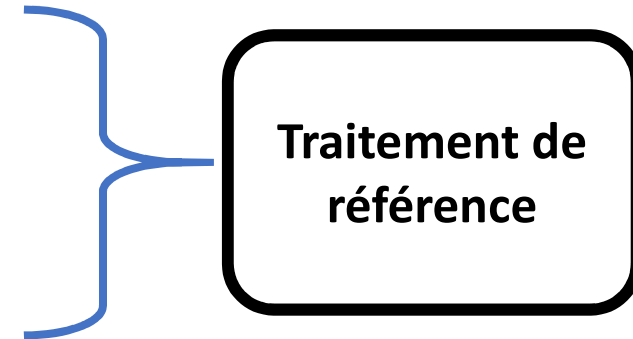
RATIONNEL

CYCLOPHOSPHAMIDE

- efficace dans 70 à 90% des AAV

RITUXIMAB

- efficace dans environ 90% des AAV¹



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

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

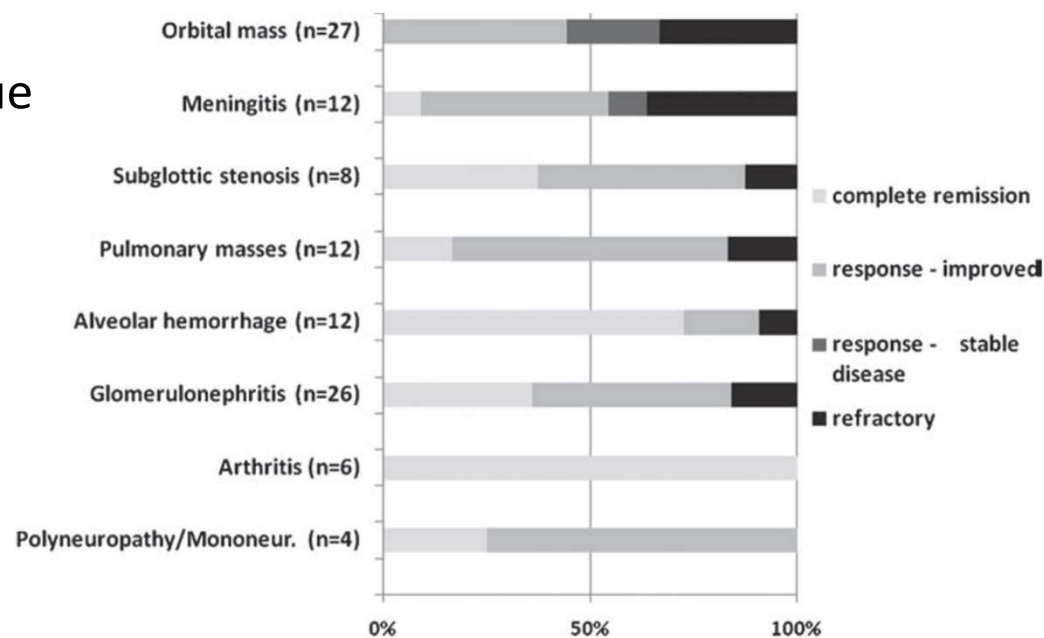
1/ Patients réfractaires « vrai »:

- 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



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
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
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 disease involving 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 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

*Methotrexate or mycophenolate mofetil are not recommended for EGPA.

EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update

induction of remission in GPA or MPA, as part of a strategy to substantially reduce exposure to glucocorticoids.

Plasma exchange may be considered as part of therapy to induce remission in GPA or MPA for those with a serum creatinine >300 μmol/L due to active glomerulonephritis.*

Routine use of plasma exchange to treat alveolar haemorrhage in GPA and MPA is not recommended.†

8 For patients with GPA or MPA with disease refractory to therapy to induce remission, we recommend a thorough reassessment of disease status and comorbidities and consideration of options for additional or different treatment. These patients should be managed in close conjunction with, or referred to, a centre with expertise in vasculitis.

For maintenance of remission of GPA and MPA, after induction of remission with either rituximab or cyclophosphamide, we recommend treatment with rituximab. Azathioprine or methotrexate may be considered as alternatives.

10 We recommend that therapy to maintain remission for GPA and MPA be continued for 24–48 months following induction of remission of new-onset disease.* Longer duration of therapy should be considered in relapsing patients or those with an increased risk of relapse, but should be balanced against patient preferences and risks of continuing immunosuppression.†

For induction of remission in new-onset or threatening manifestations, we recommend glucocorticoids and cyclophosphamide. A

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

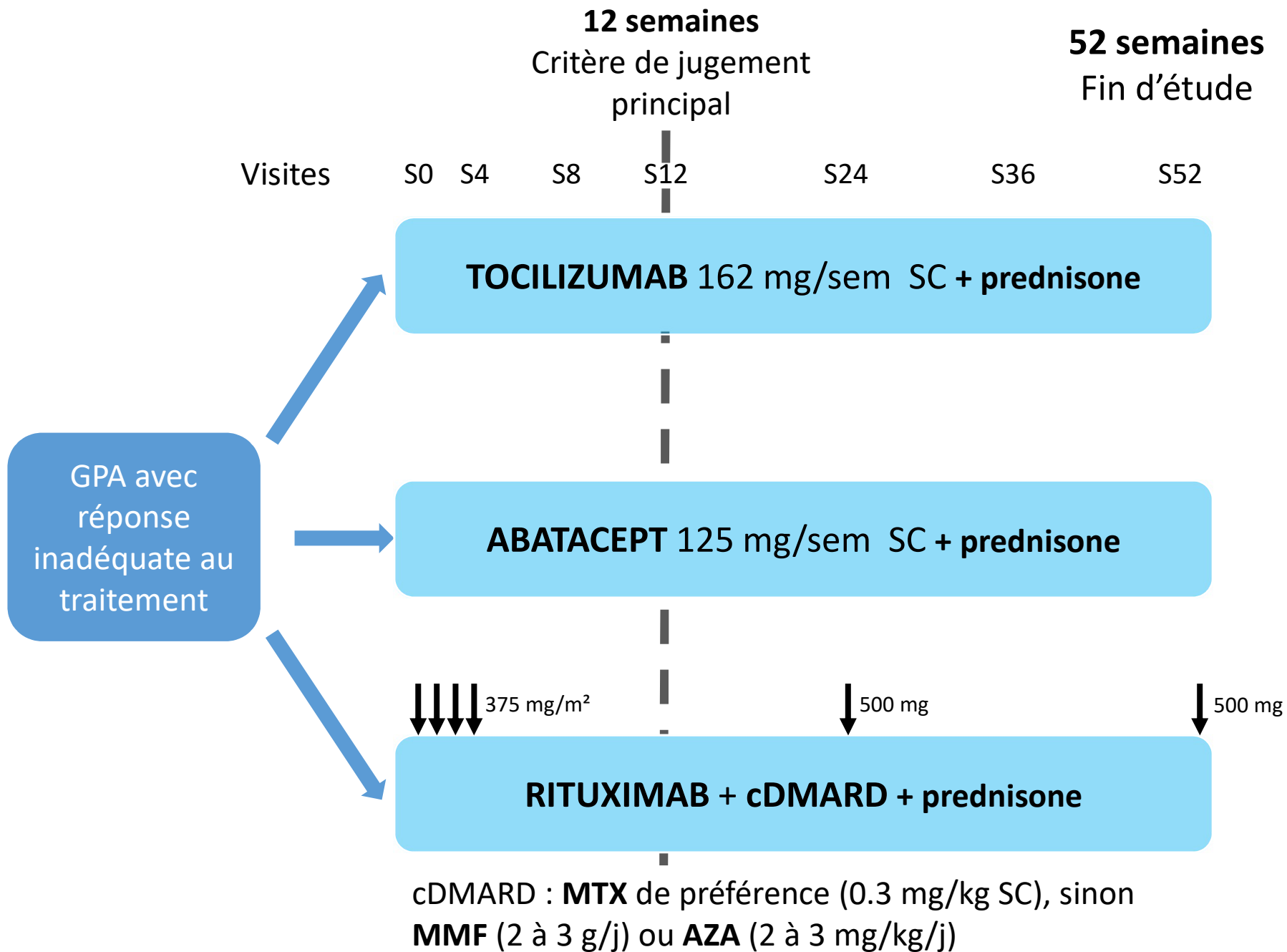
- 17 patients GPA
- RTX + MTX
- Manifestation granulomateuses
- 88% de réponse à 6 mois (dont RC 24%)

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

Visites S0 S4 S8

TCZ

ABATACEPT

↓↓↓↓ 375 mg/m²
**RITUX +
cDMARD**

GPA avec
réponse
inadéquate au
traitement

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 $\geq 50\%$ de l'activité de la maladie sans nouvelle manifestation

Critères de jugement secondaires

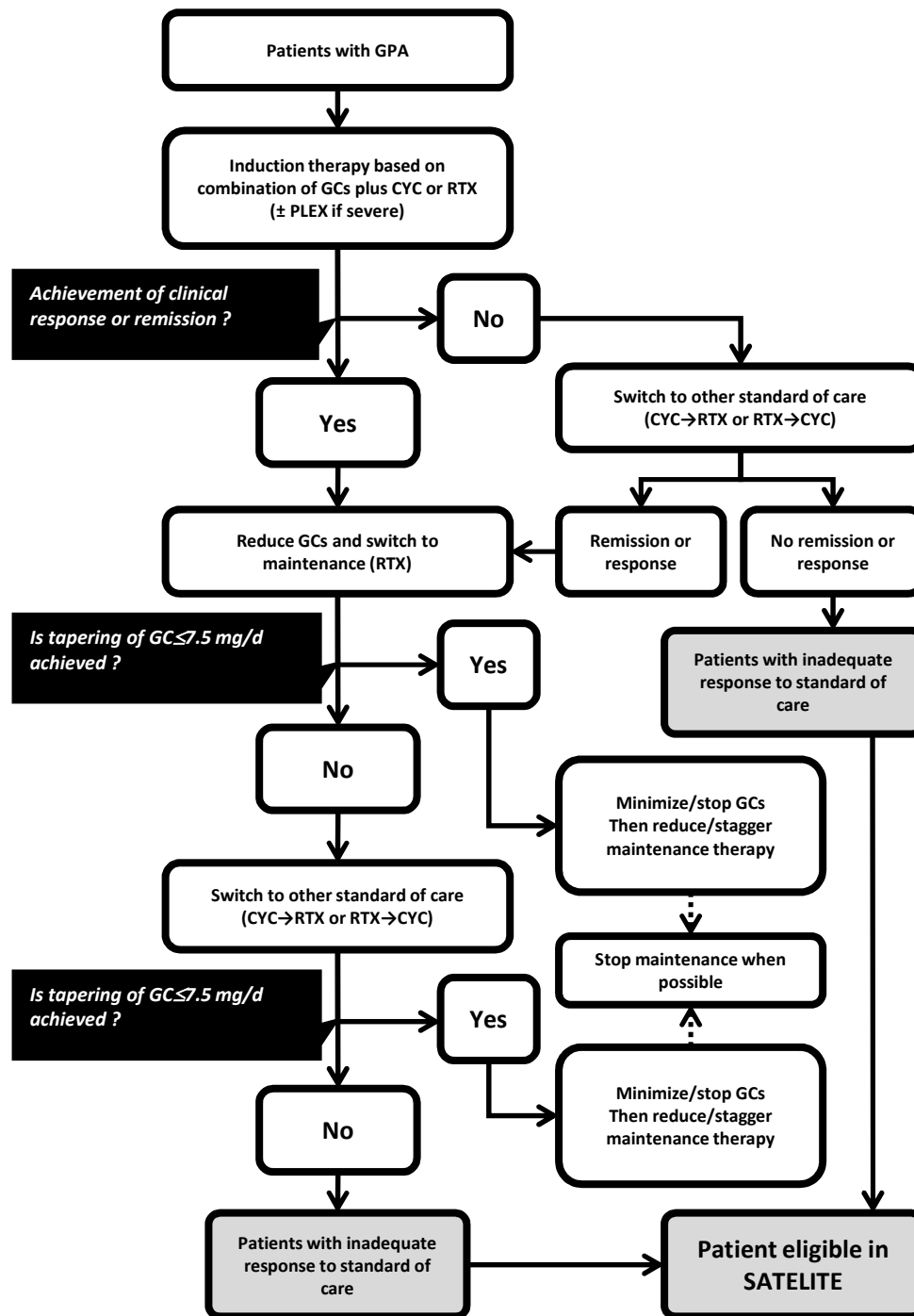
- Rémission ou réponse à S24 et S52
- PRO (VAA-PRO)
- Qualité de vie
- Tolérance
- La dose cumulée de prednisone

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 $S_{12} \leq 5\%$ et un traitement actif et prometteur défini par une probabilité de réponse à $S_{12} \geq 40\%$
 - Risque α 5% et puissance 90%
- **Durée d'inclusion** : 3 ans
- **Durée de participation d'un patient** : 1 an
- **50 centres**

AVANCEMENT

- Ouverture des centres aux inclusions 24/01/2024
- 10 centres ouverts
- 10 en cours d'ouverture avec MEP effectuée
- Pas d'inclusion (1 patiente exclue / toxicomanie)

- Pour les centres qui ne sont pas encore enregistrés
 - **Jonathan London** : jlondon@hopital-dcss.org
 - **Benjamin Terrier** : benjamin.terrier@aphp.fr



GFEV

GRUPE FRANÇAIS
D'ÉTUDE DES
VASCULARITES