

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



SATELITE

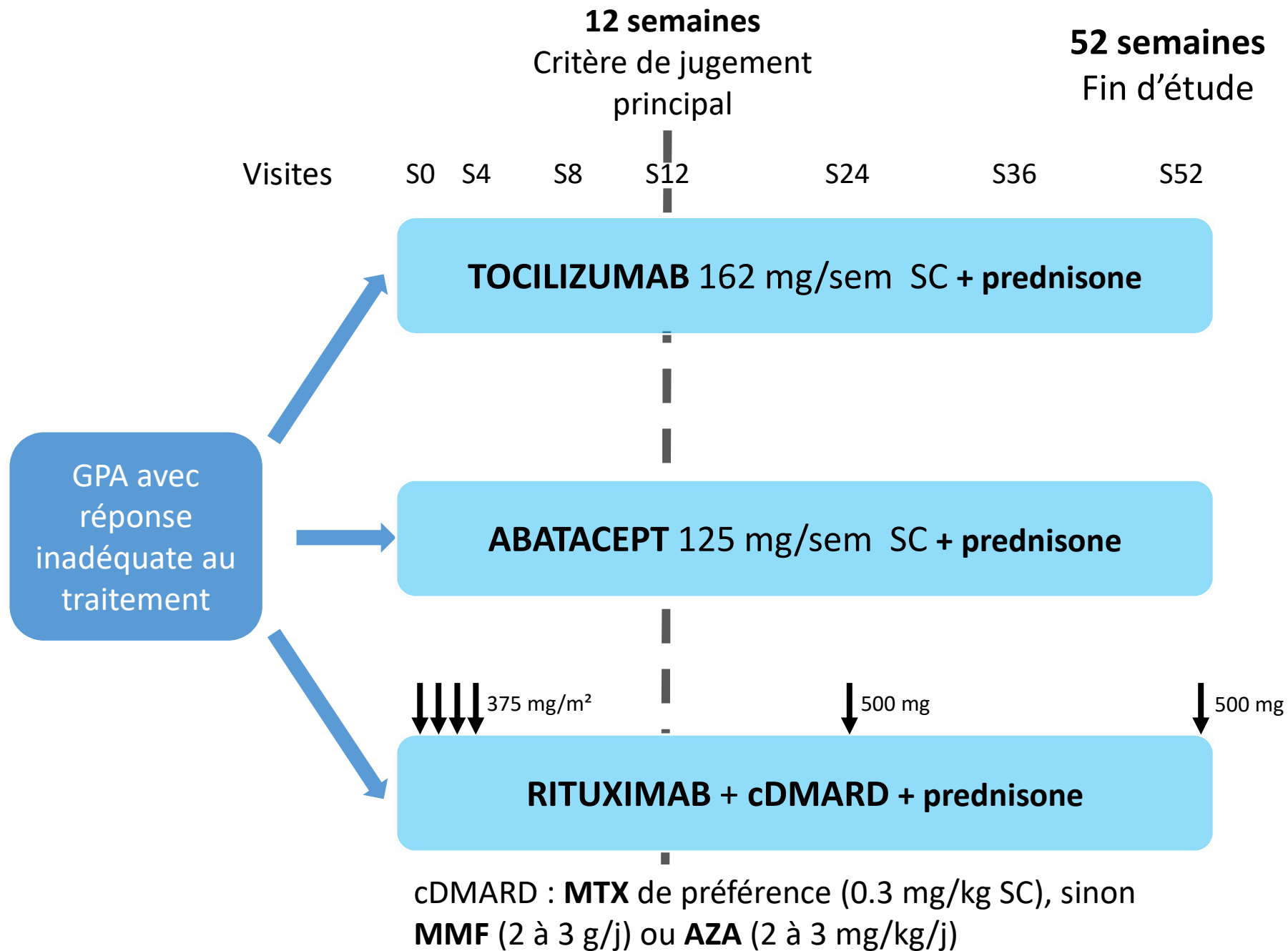
Essai pragmatique multicentrique de phase II randomisé en ouvert avec un design de type « pick the winner »

Objectif

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

Population cible initiale

- 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



Ouverture des centres aux inclusions

- Ouverture des centres aux inclusions 24/01/2024
 - 10 centres ouverts et une dizaine en cours d'ouverture avec MEP effectuée
 - **Résultats négatifs de l'essai ABGROGATE** évaluant l'ABATACEPT présenté au Vasculitis Workshop en avril 2024
 - Aucun patient encore inclus dans SATELITE
- ⇒ **Suspension des inclusions le 12/05/2024**

- **Changement de bras de randomisation : ABATACEPT => TOFACITINIB**
- **Modification majeure des critères d'inclusion**

ABATACEPT remplacé par TOFACTINIB

**Etude pilote sur le TOFACTINIB
dans la GPA réfractaire**

**TOFACTINIB 5 mgX2/jour
11 patients
Surtout des manifestations
granulomateuses**

**7 patients avec bonne réponse
au traitement et diminution de
la corticothérapie**

**Etude sur le TOFACTINIB dans
les AAV**

**TOFACTINIB 5 mgX2/jour
10 patients dont 6 GPA
(3 masses orbitaires)**

**Réponse chez tous les patients
9 patients en RC**

Modification des critères d'inclusion

Patients éligibles si :

- **Réponse inadéquate au traitement de référence**
comprenant **SOIT** :
 - **ENDOXAN**
 - **ET/OU RITUXIMAB**
- Mise à jour des recommandations sur la prise en charge des vascularites associées aux ANCA publiées en 2024

Recommandation EULAR 2016

Recommendation

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
Renal 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 (severe 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

Recommendation EULAR 2022

Recommendation

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

...not recommend stepwise reduction in glucocorticoids according to Table 4 and ... a dose of 5 mg prednisolone equivalent per day by 4–5 months.

...in combination with rituximab or cyclophosphamide may be considered for ... 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 ... 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.†

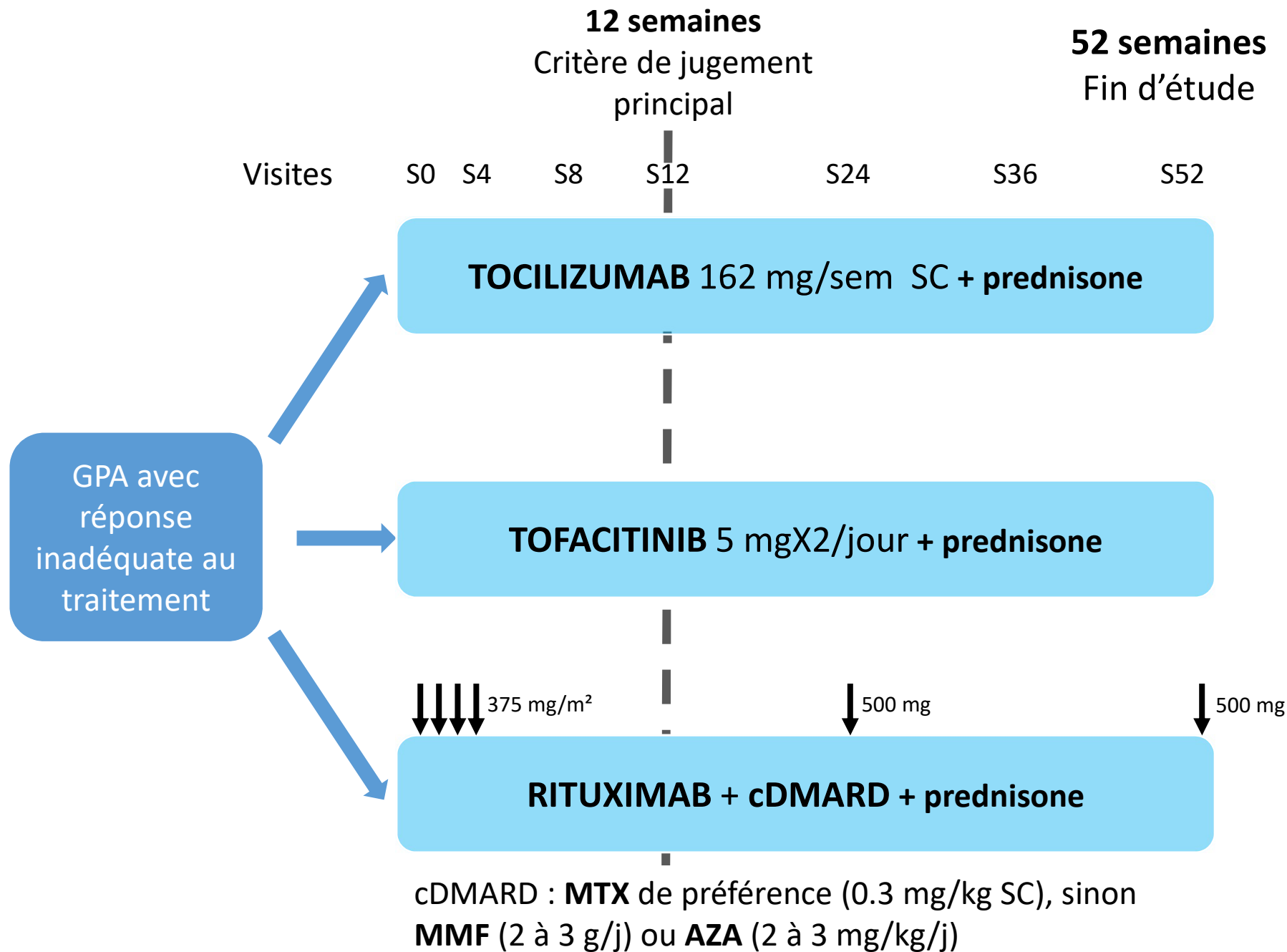
1b B 100

1a* B* 95*

1b† B† 90†

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.

Given new options, it is too narrow to limit the recommendation for refractory disease to switching from CYC to RTX or vice versa, as stated in 2016.



12 semaines
Critère de jugement principal

Visites

S0

S4

S8

TCZ

TOFACITINIB

**RITUX +
cDMARD**

375 mg/m²

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

[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** comprenant soit
 - **ENDOXAN**
 - **ET/OU RITUXIMAB (+ CTC)**
- 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

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
- **Durée d'inclusion** : 3 ans
- **Durée de participation d'un patient** : 1 an
- **50 centres**

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

- Accord du CPP et de l'ANSM : septembre et octobre 2024
- Accord de la DGOS pour un financement complémentaire permettant de poursuivre l'étude (après plus de 6 mois d'attente...)
- 8 centres prêt avec **feu vert pour les inclusions donné aujourd'hui et 5 centres supplémentaires dans les jours à venir**
- 10 autres centres ouverts avec formation complémentaire prévue ou en cours de programmation
- 10 autres centres avec ouverture prévue ou en cours d'organisation
- Possibilité de participer pour d'autres centres
- **Prorogation pour modification de l'étude mais inclusion impérative avant septembre 2025**
- Pour les centres qui ne sont pas encore enregistrés ou discuter d'une inclusion
 - Jonathan London : jlondon@hopital-dcss.org
 - Benjamin Terrier : benjamin.terrier@aphp.fr



GFEV

GROUPE FRANÇAIS
D'ÉTUDE DES
VASCULARITES