

MAGICA

Tocilizumab discontinuation in Giant Cell Arteritis

Promotion: CHU de Dijon

PHRC-N 2021

Investigateur principal : Maxime Samson

Directeur Scientifique : Bernard Bonnotte



Objectif

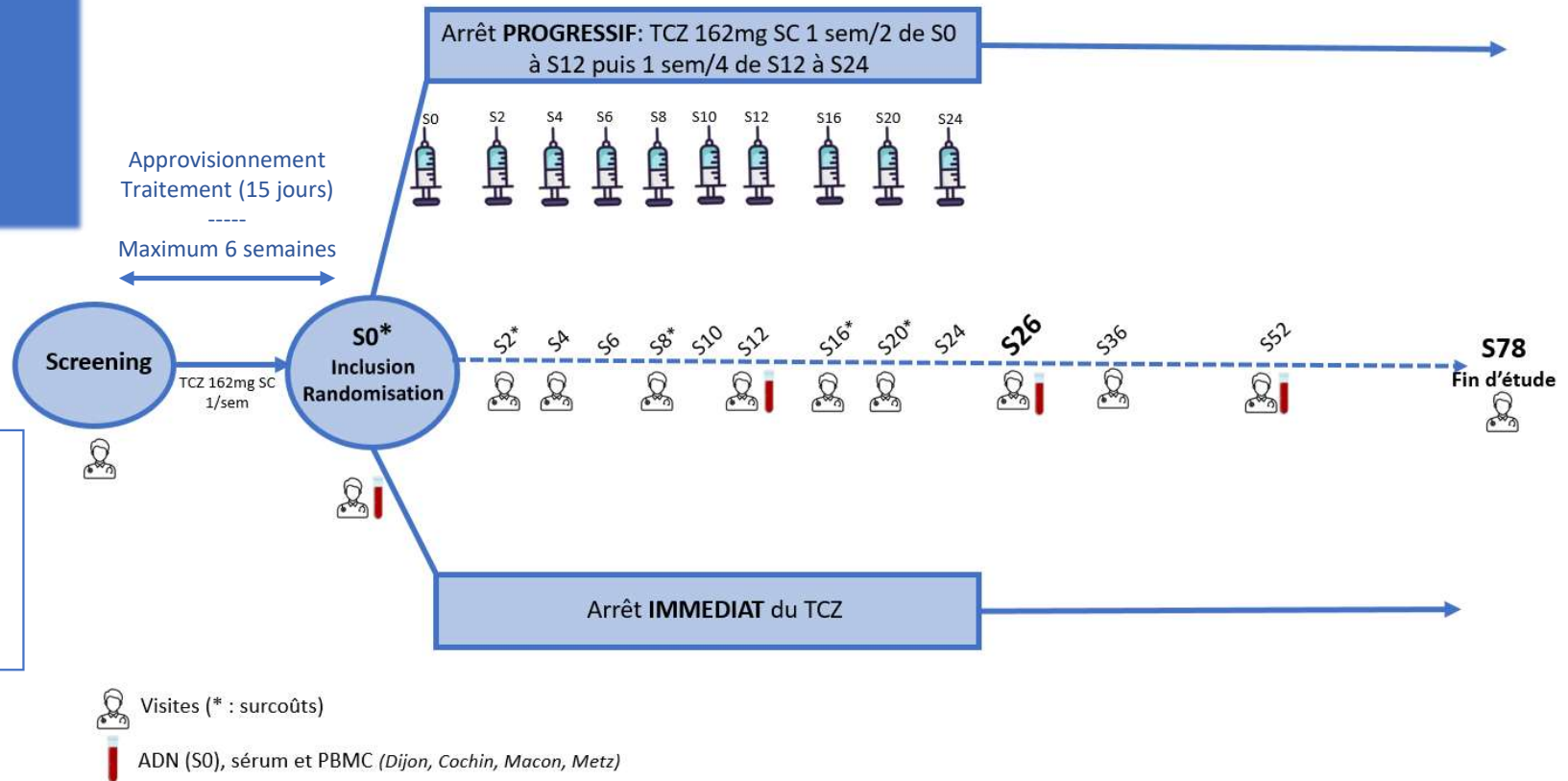
Comparer deux modalités d'arrêt du TCZ au cours de l'ACG en rémission :

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

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

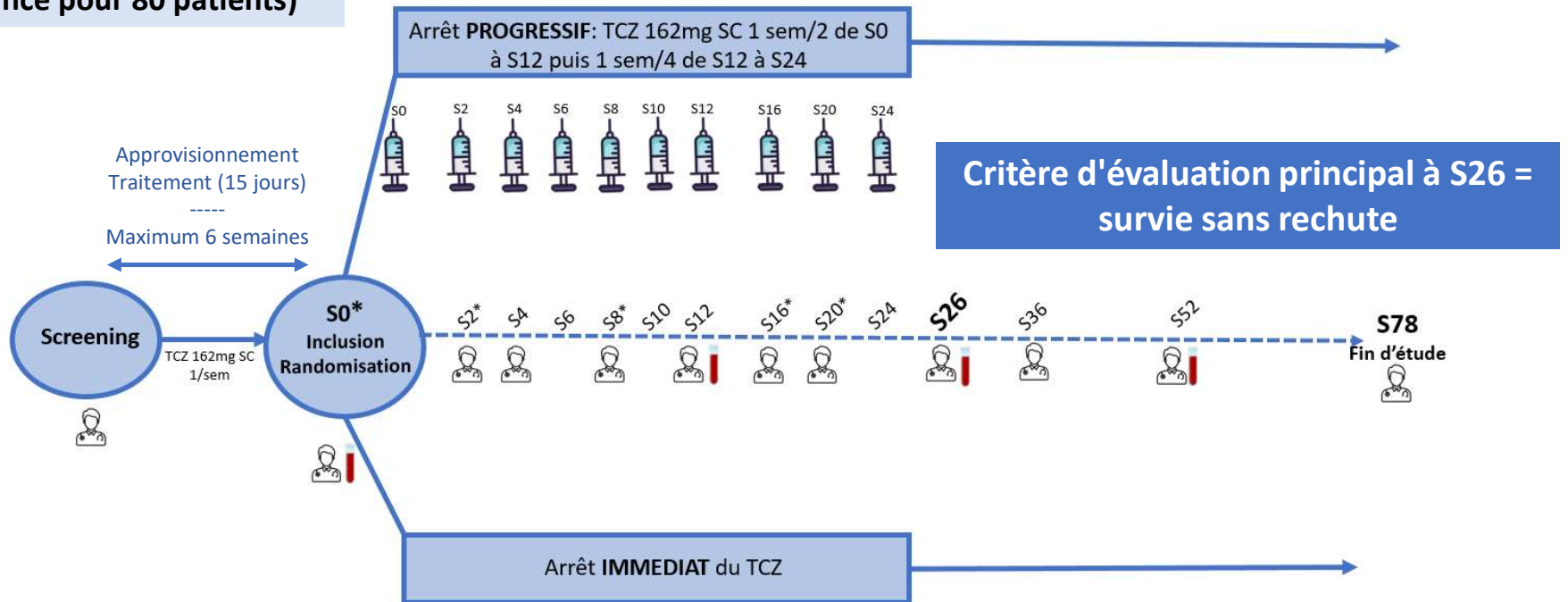
Principaux critères d'inclusion

- **ACG en rémission** depuis > 12 sem
- **TCZ** depuis 12 à 36 mois
- **CS sévères** depuis > 12 sem



Essai MAGICA

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



Visites (* : surcoûts)

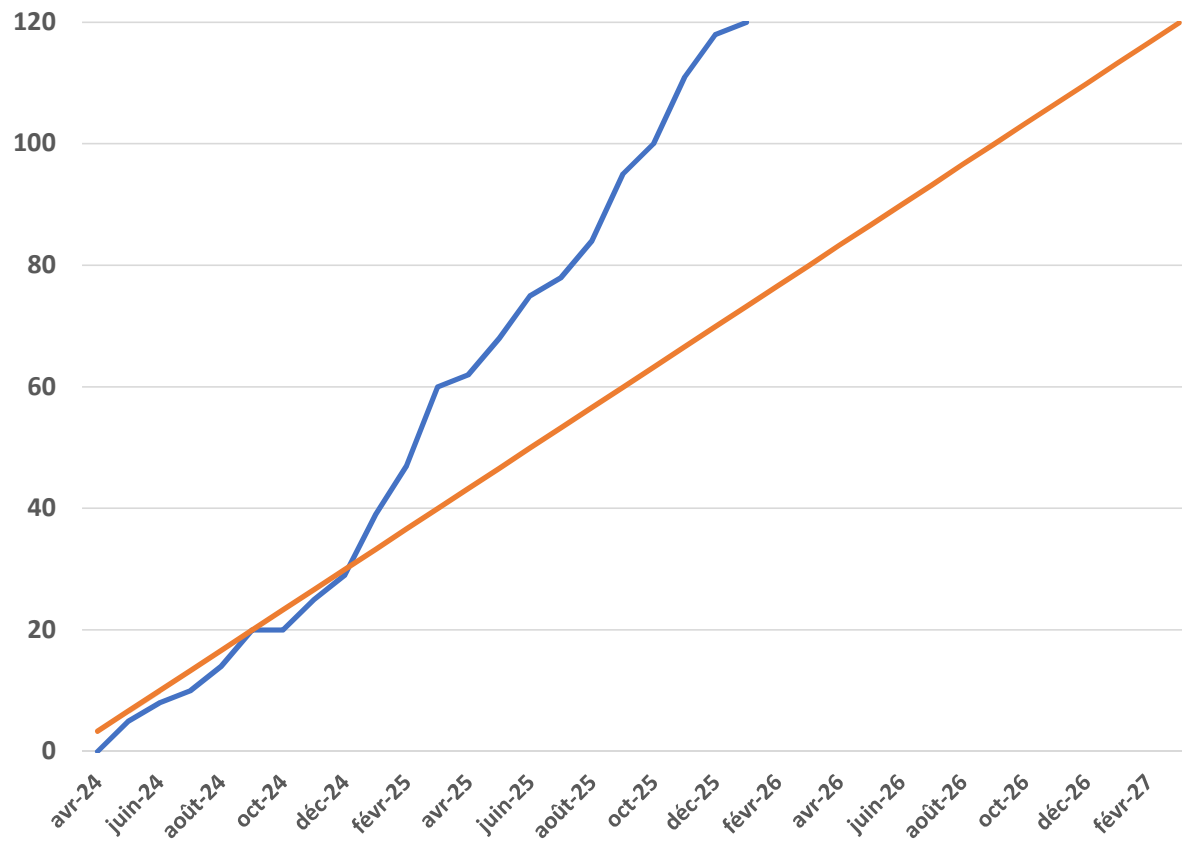
ADN (S0), sérum et PBMC (Dijon, Cochin, Macon, Metz)

Échantillons de recherche biologique :

- PBMC
- Sérum et ADN

Merci à tous ceux qui ont inclus !

Randomisations



42 centres ouverts

33 centres actifs

Inclusions terminées



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

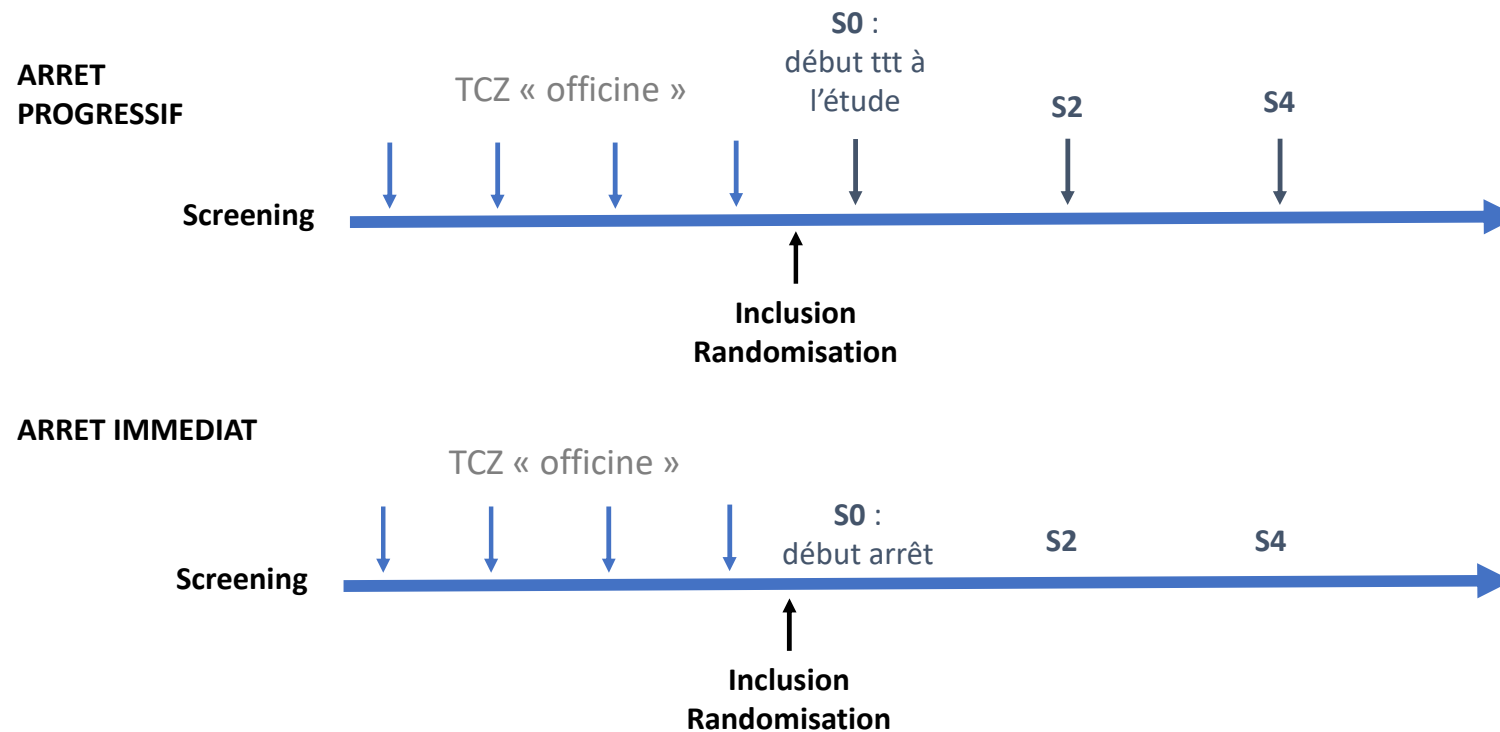
Tel : +33 3.80.29.37.75



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 ≤ 7 jours entre date inclusion et 1^{ère} injection (bras diminution progressive)



TCZ officine = RoACTEMRA ou biosimilaire

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

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 $CRP \leq 10$ 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 \neq 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 ≤ 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

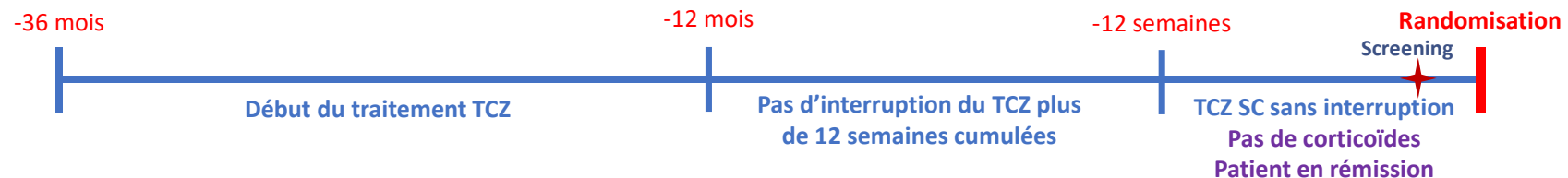
1. Fréquence et type d'effets indésirables dans les 78 mois suivant l'inclusion
2. Fréquence des effets secondaires liés aux CS (score GTI à l'inclusion et à S52)

ETUDES ANCILLAIRES

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

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 ≤ 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.



**Passage 1/2 sem à 1/4 sem (visite S12)
Arrêt du TCZ à S24**

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