

Artérite à Cellules Géantes : tocilizumab ou upadacitinib ?

Journée annuelle du GFEV

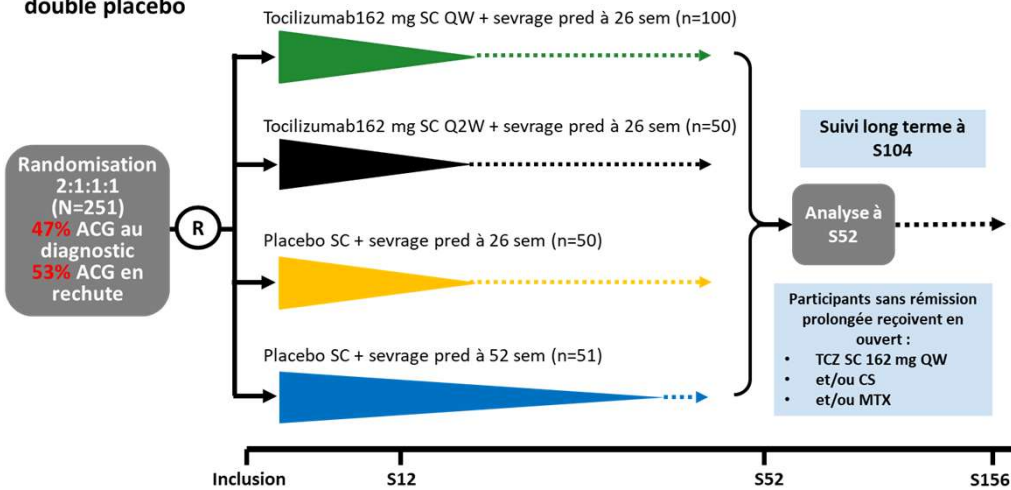
1^{er} avril 2026

Anne Claire Billet, Bernard Bonnotte, Divi Cornec, Maxime Samson

Tocilizumab au cours de l'ACG

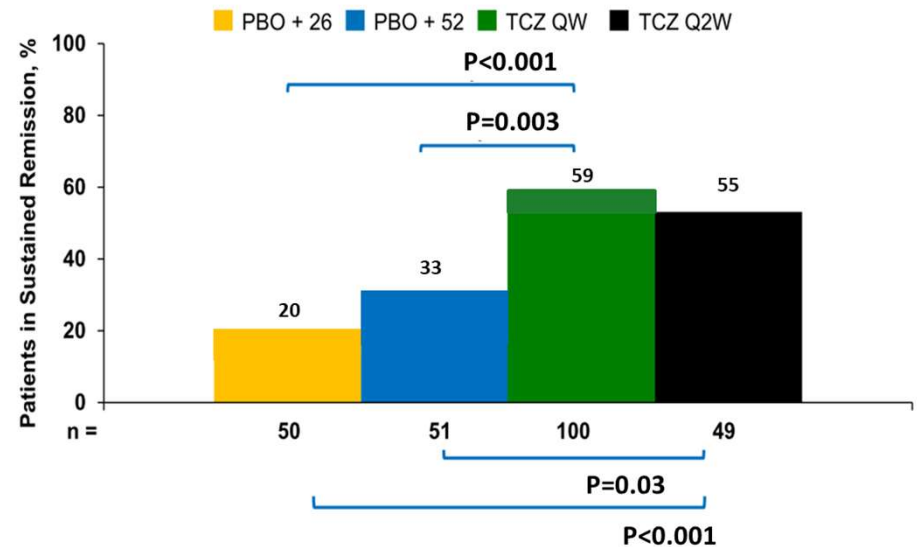
Phase III
double aveugle
double placebo

Critère principal: Rémission prolongée à S52 ET adhésion au protocole pré-défini de décroissance des corticoïdes (CS)



Efficacité

après exclusion du critère «normalisation de la CRP »



AMM

162 mg/sem en SC

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

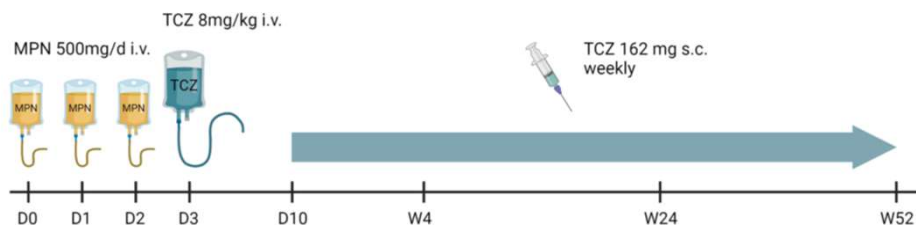
Avis
19 septembre 2018

- en cas de cortico-dépendance à une dose $\geq 7,5$ mg/jour de prednisone entraînant des rechutes itératives ;
- chez les patients où une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie est rendue nécessaire par une intolérance aux corticoïdes ou des comorbidités sévères (diabète compliqué déséquilibré, troubles thymiques et psychotiques sévères ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée...).

Corticothérapie « *ultra short* » + tocilizumab

GUSTO

étude ouverte, monocentrique, non comparative



N = 18 ACG au diagnostic
3 non répondeurs dont 1 NOIAA

Seitz L et al. Lancet Rheumatology 2021

Tocilizumab Plus a Short Prednisone Taper for GCA

TCZ 162 mg/sem 52 sem + prednisone 8 sem

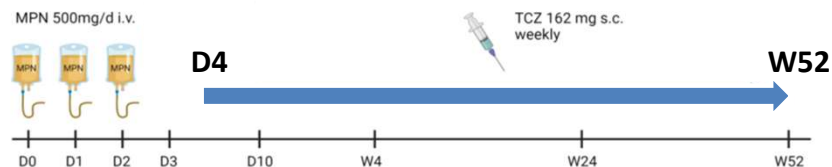
N = 30 ACG actives <6 semaines dont 11 atteintes visuelles initiales (1 amaurose, 6 flou visuels, 4 NOIAA/OACR)

77% de rémission soutenue à 1 an

Unizoni S et al. Lancet Rheum 2023

TOPAZIO

étude ouverte, monocentrique, non comparative



N = 18 ACG LVV sans signes céphaliques ischémiques

76% de rémission à 1 an

MAIS 4 patients avec une dilatation au diagnostic ont eu une progression ≥ 5 mm à W52 et 1 a été opéré à W44

Muratore F et al. Rheumatology 2024

Corticothérapie « *ultra short* » + tocilizumab

GUSTO

étude ouverte, monocentrique, non comparative



N= 18 A
3 non ré

Seitz L et al

Tocilizumab Plus a Short Prednisone Taper for GCA

TCZ 162 mg/sem 52 sem + prednisone 8 sem

**Prometteur mais méfiance si LLV ou signes
ischémiques**

→ à évaluer chez plus de patients

TOPAZIO

étude ouverte, monocentrique, non comparative



Muratore F et al. Rheumatology 2024

N = 18 ACG

76% de rém

MAIS 4 patients avec une dilatation au diagnostic ont eu une progression ≥ 5 mm à W52 et 1 a été opéré à W44

Unizoni S et al. Lancet Rheum 2023

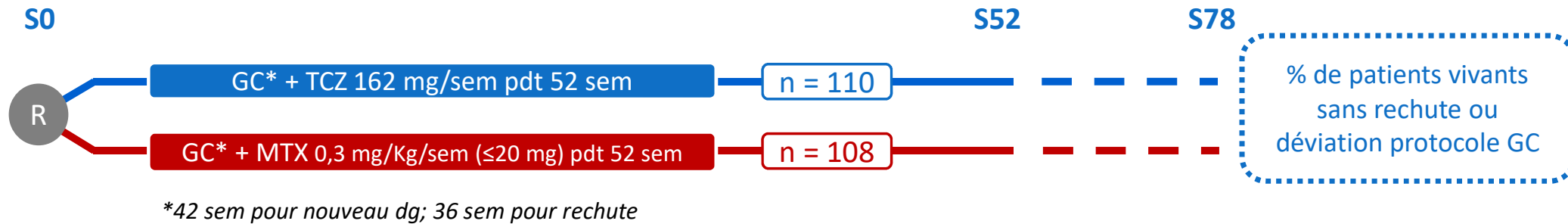
Seitz L et al. Lancet Rheumatology 2021

Muratore F et al. Rheumatology 2024

Muratore F et al. Rheumatology 2024

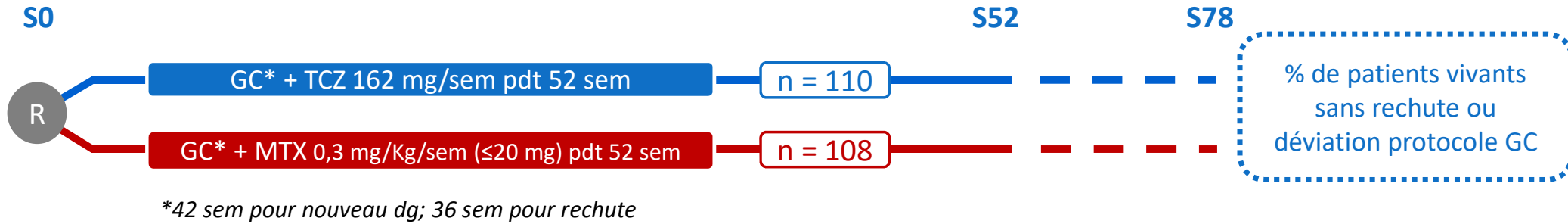
Etude TILT

METOGiA



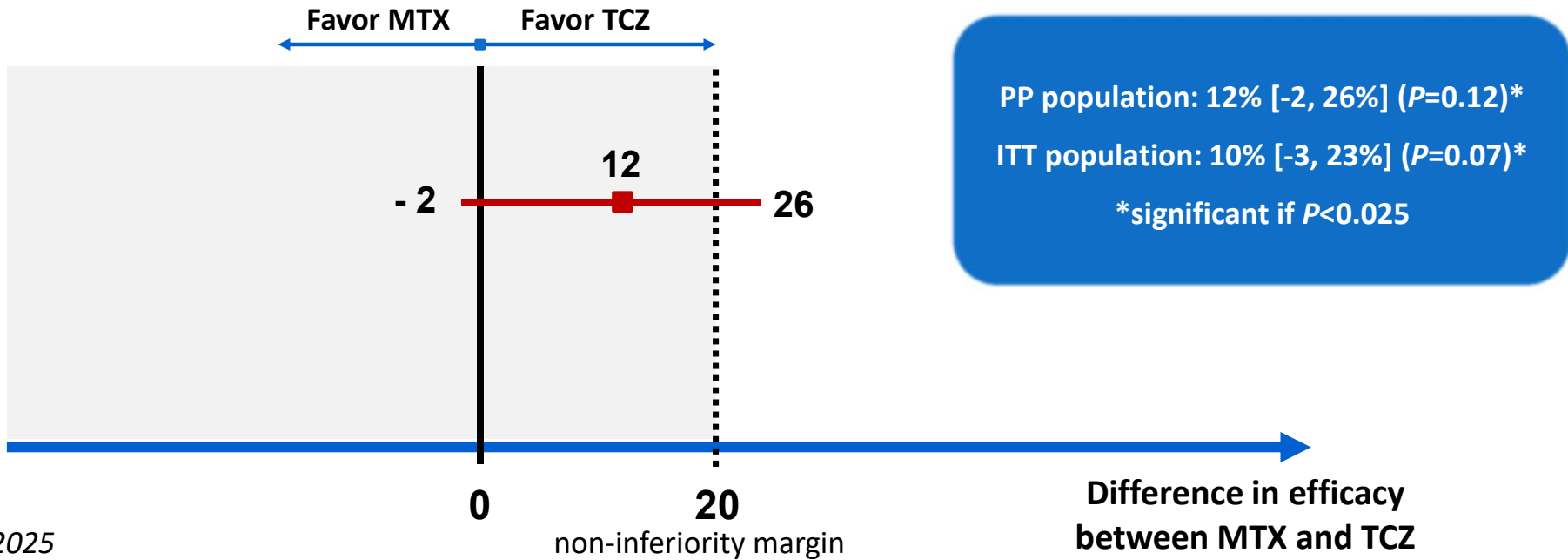
	TCZ	MTX
A l'inclusion		
Age	72,5 ± 8	73 ± 8,1
Nouveau diagnostic	77%	71%
CRP (mg/l)	45,9 ± 50,3	54,6 ± 58,8
TCZ/MTX	162	17 ± 12
Prednisone (mg/j)	38 ± 14	37 ± 12

METOGiA

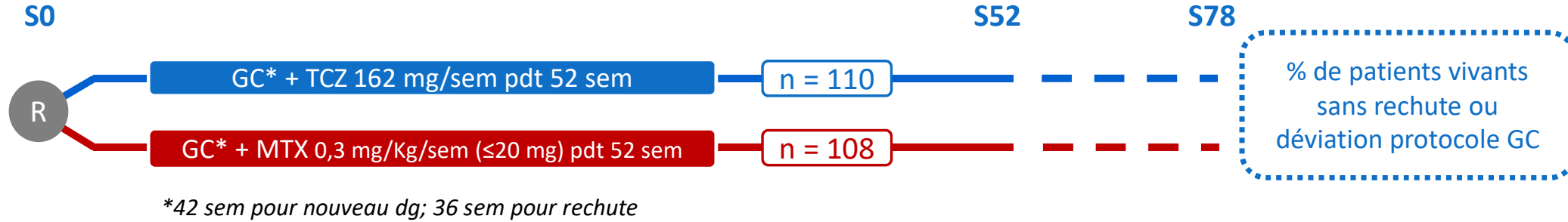


CPI

TCZ: 51%
MTX: 39%

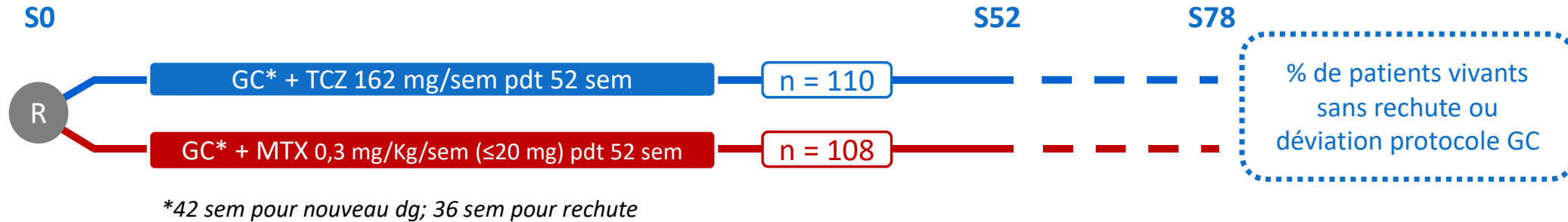


METOGiA



	S52				S78			
	TCZ	MTX	Différence (IC95%)	p	TCZ	MTX	Différence (IC95%)	p
n	110	108			103	93		
CdJ primaire	79%	56%	23% [10%, 36%]	0,0007	59%	49%	10% [-4%, 24%]	0.17
Survie sans rechute	85%	68%	18% [6%, 29%]	0,033	59%	49%	10% [-4%, 24%]	0.17
Rémission sans GC	85%	62%	23% [11%, 36%]	0,0002	51%	53%	-2% * [-16%, 12%]	0.79
Rémission avec GC<5mg/j	90%	75%	15% [5%, 26%]	0,0045	57%	65%	-7% * [-21%, 7%]	0.32
Dose cumulée de GC	3630 ± 1277	3823 ± 1651	-193 [-620, 234]	0,30	3260 ± 959	3369 ± 1230	-109 [-427, 208]	0.30

METOGiA



	TCZ	MTX
Décès à S78	1 (1%)	6 (6%)
Effets indésirables graves (% d'EI)	86 (5%)	107 (6%)
Infectieux (% d'EIG)	14 (13%)	16 (15%)
Liés aux ttt (% d'EIG)	6 (7%)	12 (11%)

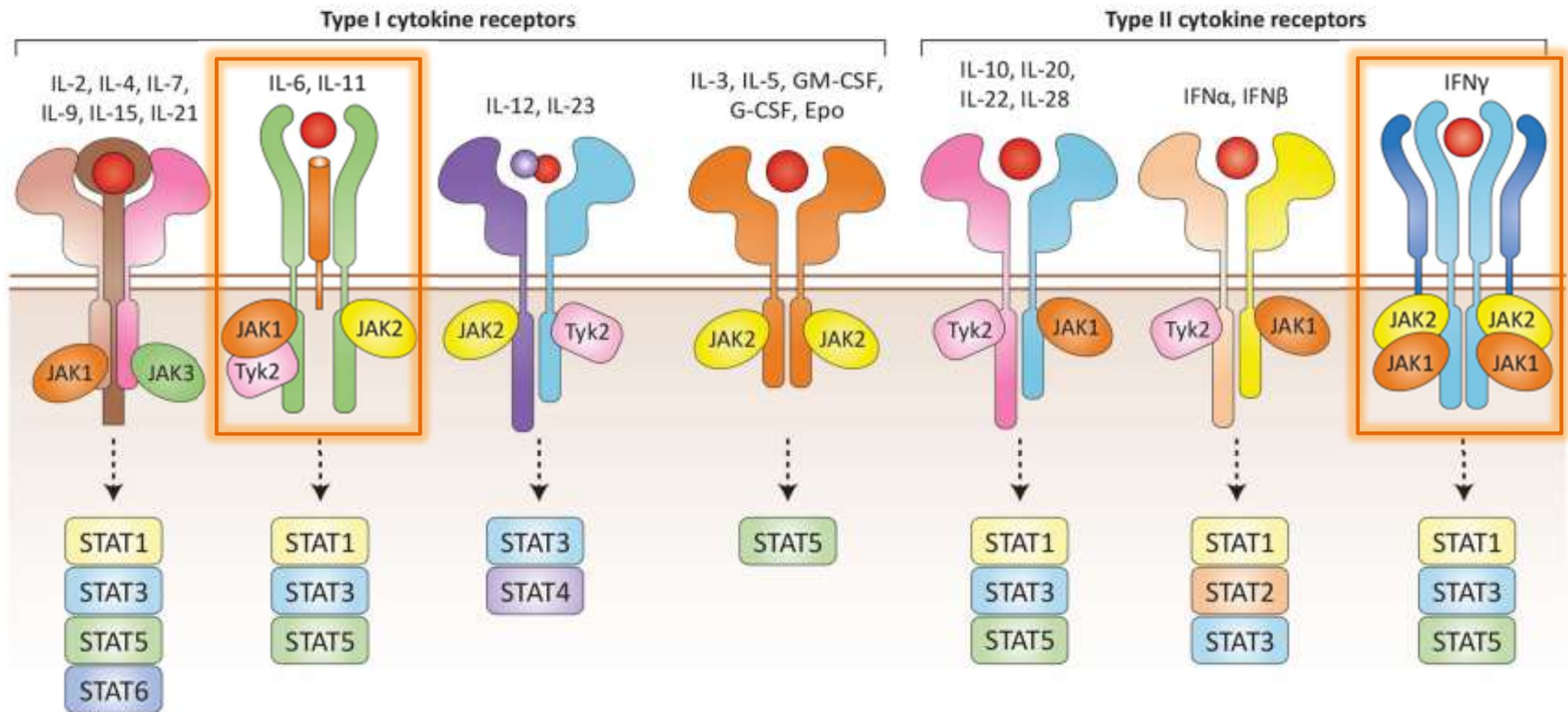
IDM
 Arthrite septique
 Diverticulite perforée
 Sepsis post-opératoire
 Neutropénie (n=2)

Pneumocystose (n=5)
 GEI virale
 Abscès dentaire
 Choc septique (urinaire)
 Pneumopathie interstitielle
 Hépatite

Upadacitinib

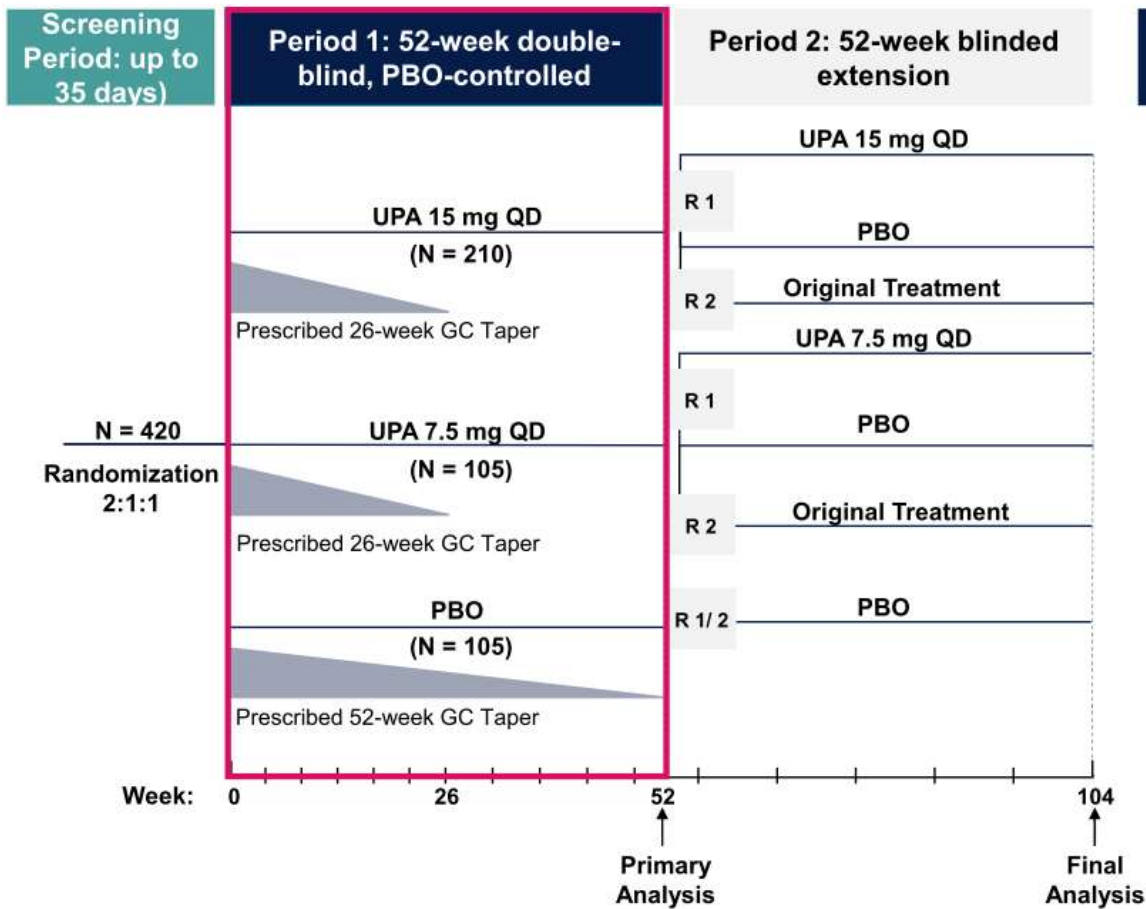
Inhibiteurs de JAK

Upadacitinib (SELECT-GCA) → IL-6 et IFN- γ



Essai SELECT-GCA

Efficacité et tolérance de l'upadacinitib chez les patients atteints d'ACG



RCT double aveugle, phase 3

24 pays

428 patients avec ACG active

70% nouveaux dg, **30%** rechute

recevant ≥ 20 mg/j de prednisone à l'inclusion

Critère de jugement principal : rémission soutenue

- Absence de signes cliniques d'ACG de S12 à S52
- ET adhérence à la décroissance des corticoïdes

Essai SELECT-GCA

Efficacité et tolérance de l'upadacinitib chez les patients atteints d'ACG

Rémission soutenue à S52

Dose cumulée de CS à S52

AMM obtenue le 8 avril 2025

Avis de la CT favorable dans le « traitement de l'ACG en association à une corticothérapie dégressive chez les patients adultes nécessitant une épargne cortisonique, en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée dont le tocilizumab, dans les situations suivantes :

- en cas de cortico-dépendance à une dose $\geq 7,5$ mg/jour de prednisone entraînant des rechutes itératives,
- lorsqu'une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie est rendue nécessaire par une intolérance aux corticoïdes ou des comorbidités sévères (diabète compliqué déséquilibré, troubles thymiques et psychotiques sévères, ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée...). »

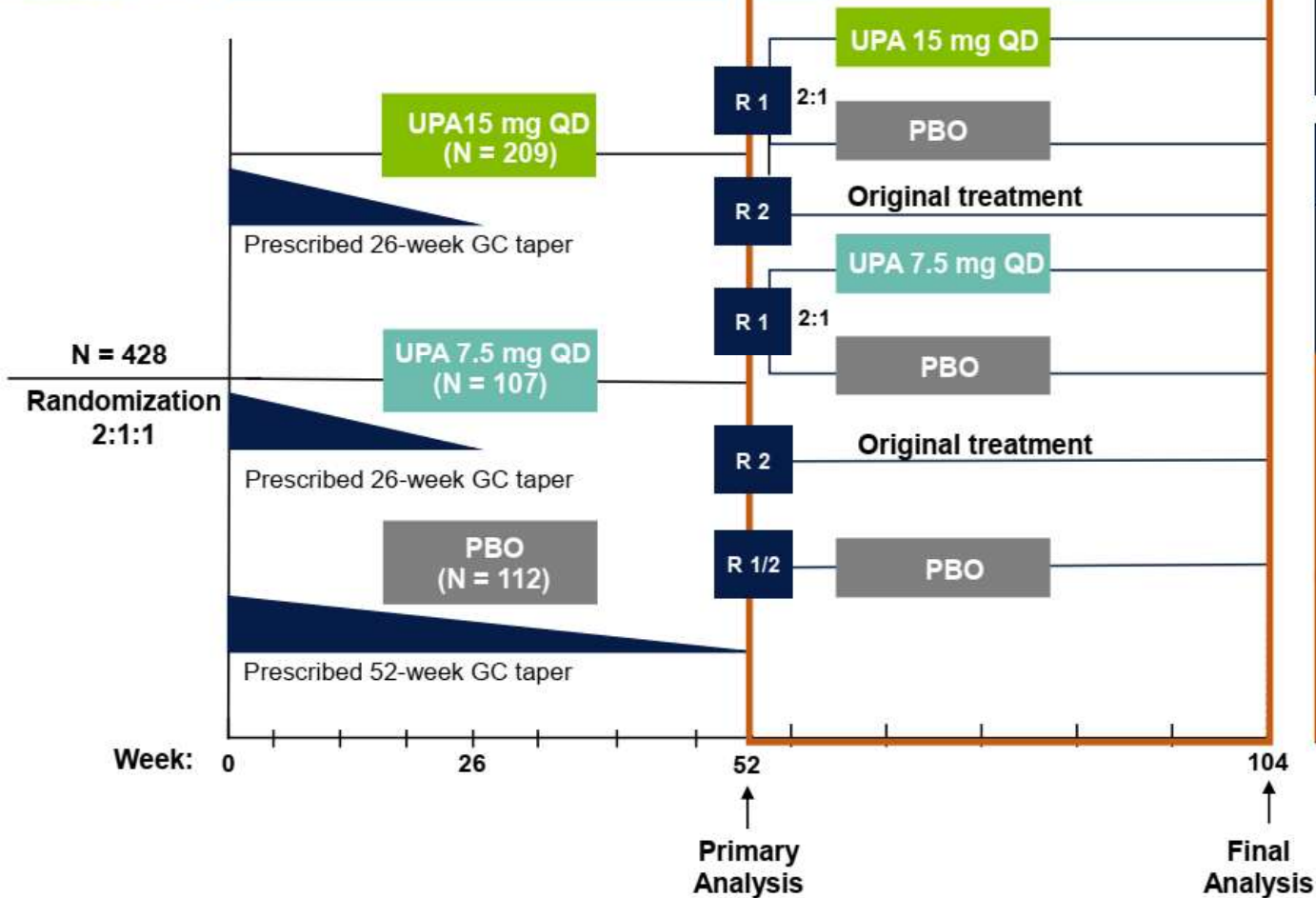
- PBO + 52-week GC-T
- UPA 7.5 mg + 26-week GC-T
- UPA 15 mg + 26-week GC-T

SELECT-GCA Study Design

Screening period: up to 35 days

Period 1: 52-week double-blind, PBO-controlled

Period 2: 52-week blinded extension



Period 1

Purpose: To assess the efficacy and safety of UPA combined with a 26-week GC taper versus PBO with a 52-week GC taper through 52 weeks

Period 2: Eligible patients meeting R1 or R2 criteria

Purpose: To evaluate the long-term safety and efficacy of continuing vs withdrawing UPA in patients who achieved remission in period 1

R1: Sustained remission for ≥ 24 consecutive weeks prior to week 52

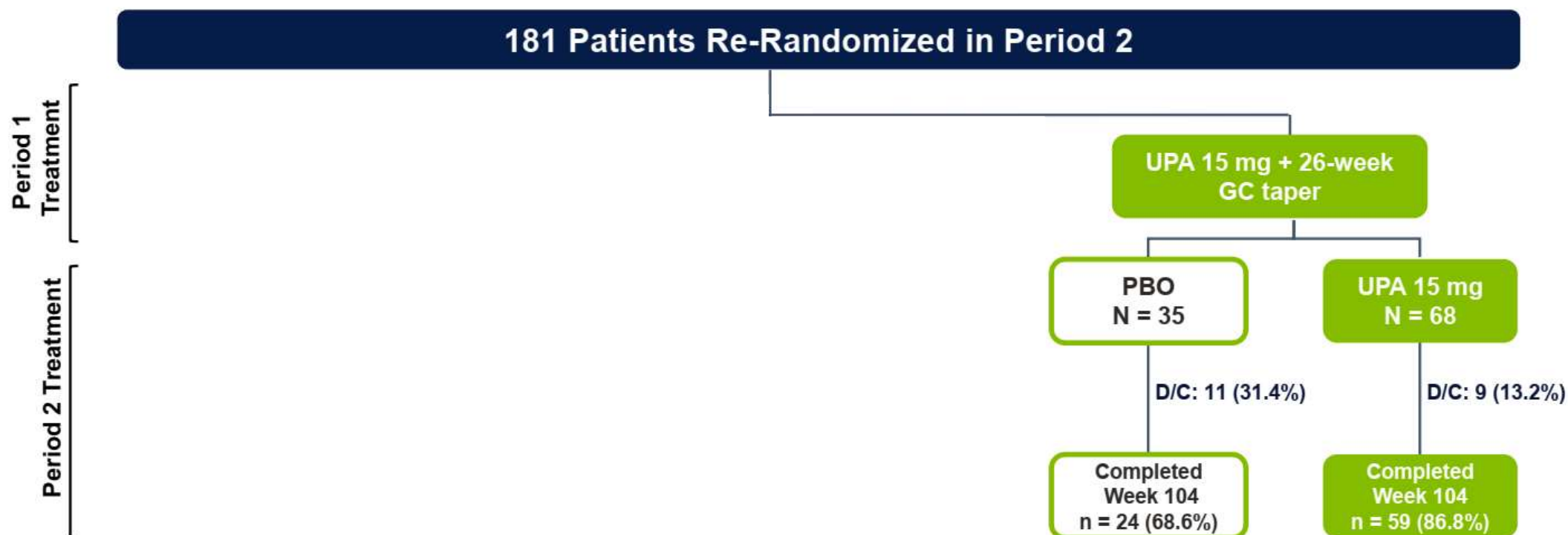
- Patients receiving UPA were re-randomized at a 2:1 ratio to either UPA at their original dose or switched to PBO at week 52
- Patients receiving PBO remained on PBO

R2: Remission at week 52 but < 24 consecutive weeks prior to week 52

- Patients continued period 1 treatment assignment

Schmidt W et al. ACR 2025

Disposition of Patients Entering Period 2^a



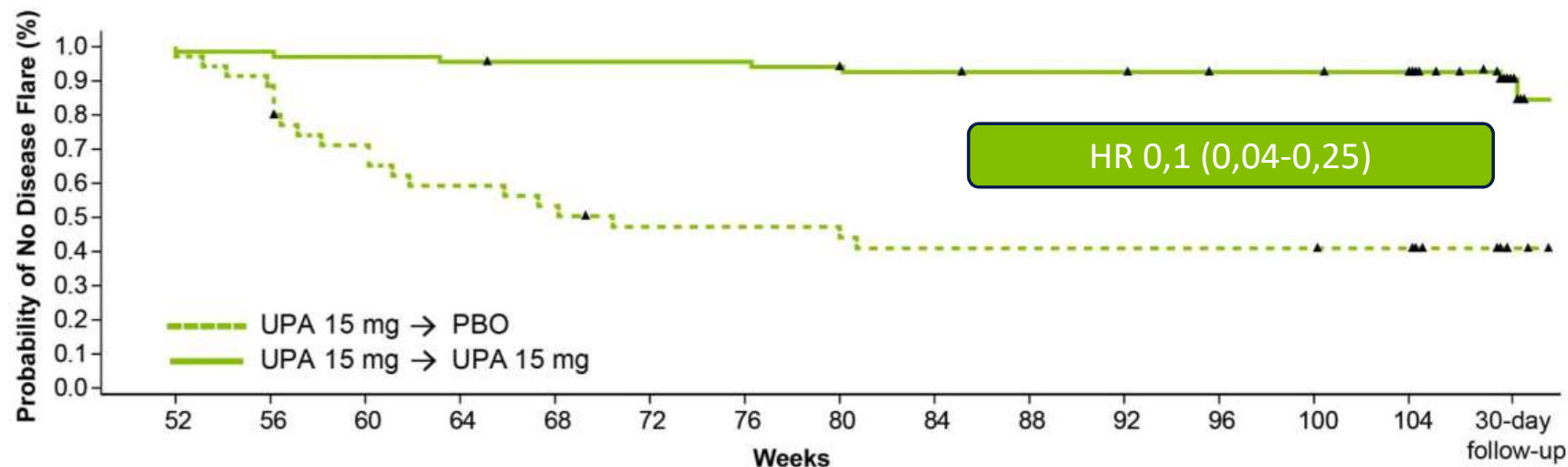
- Most patients (91%) entering period 2 completed the study, with 82% (149/181) remaining on study drug
- No patients who remained on UPA 7.5 mg or UPA 15 mg in period 2 discontinued due to lack of efficacy

GC, glucocorticoid; PBO, placebo; UPA, upadacitinib.

^aIncludes patients who achieved ≥ 24 weeks of consecutive remission before the week 52 visit.

Schmidt W et al. ACR 2025

Time to First Disease Flare From Week 52 to Week 104



	No. at Risk														
UPA 15 mg → PBO	35	31	24	20	18	15	15	15	13	13	13	13	13	12	
UPA 15 mg → UPA 15 mg	68	67	66	65	64	64	64	63	61	60	60	58	58	57	

Rémission complète entre S52 et S104 : 71,9% (UPA) vs 20% (PCB)

Posologie cumulée moyenne de GC entre S52 et S104 : 139 mg (UPA) vs 1536 mg (PCB)

Rates of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Through 2 Years in SELECT-GCA^{a,b} (1/2)

	Suivi à 2 ans	
	UPA-PCB	UPA-UPA
EIG	36,6 %	31,1 %
Décès	1,5 %	0,7 %
Infection sévère	10,5 %	5,9 %
HSV	3 %	5,9 %
Cancer	1,5 %	1,9 %
ECV	1,5 %	0 %
MTEV	3 %	3 %

Rates of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Through 2 Years in SELECT-GCA^{a,b} (1/2)

Events/100 Patient-Years (95% CI) [No. of Events]	Through Week 52		Through 2 Years	
	PBO + 52-week GC-T (N = 112) (PY = 94.3)	UPA 15 mg + 26-week GC-T (N = 209) (PYS = 178.1)	PBO + 52-week GC-T (N = 112) (PYS = 133.9)	UPA 15 mg 26-week GC-T (N = 209) (PYS = 270.3)
Herpes zoster	4.2 (1.2, 10.9) [4]	7.3 (3.9, 12.5) [13]	3.0 (0.8, 7.6) [4]	5.9 (3.4, 9.6) [16]
CPK elevation	0	3.4 (1.2, 7.3) [6]	0	3.3 (1.5, 6.3) [9]

Schmidt W et al. ACR 2025

PBO, placebo; TEAE, treatment-emergent adverse event; UPA, upadacitinib.

^aSafety analysis includes all patients enrolled in SELECT-GCA who received ≥ 1 dose of study drug. ^bSafety outcomes were also evaluated and found to be similar in patients originally randomized to PBO, UPA 7.5 mg, or UPA 15 mg and who received continuous treatment with the same drug and dose thereafter in period 2 (data not shown). ^cExcludes herpes zoster. ^dReported as exposure-adjusted incidence (n/100 PY). ^eDefined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, and non-fatal stroke. ^fIncludes pulmonary embolism and deep vein thrombosis.

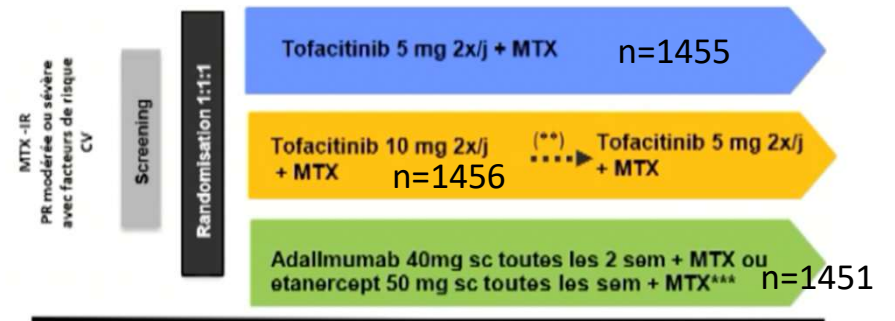
Inhibiteurs de JAK

ORAL Surveillance

4362 patients PR modérée à sévère avec FdR CV

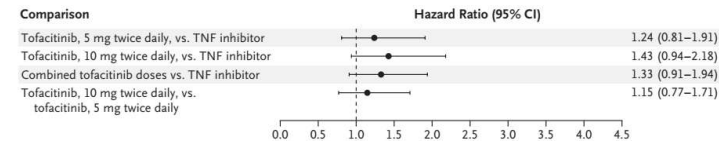
- Age médian : **60 ans**
- Fumeurs : **48 %**
- Durée de la PR : **10,5 ans**
- bDMARDs préalables : **10 %**
- Traitement par CS : **57 %**

Essai de NI ; suivi = 4 ans

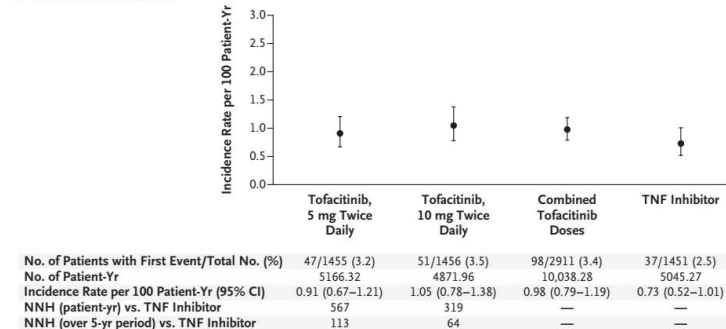


Tofa pas non inférieur à ADA pour le risque de MACE et de cancer (hors peau non-mélanome)

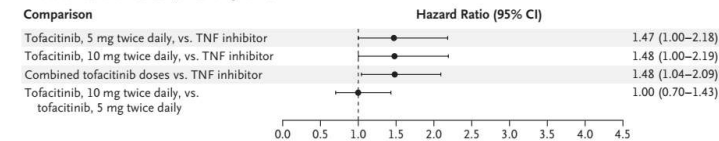
A Hazard Ratio for MACE



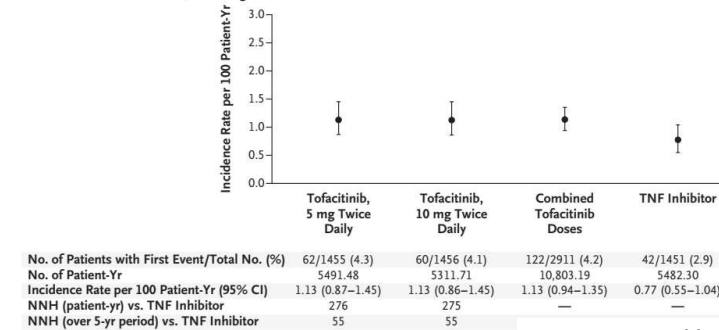
B Incidence Rate for MACE



A Hazard Ratio for Cancers, Excluding NMSC



B Incidence Rate for Cancers, Excluding NMSC



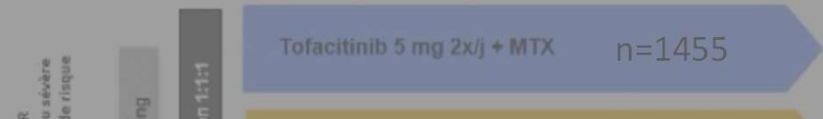
Inhibiteurs de JAK

ORAL Surveillance

4362 patients PR modérée à sévère avec FdR CV

- Age médian : 60 ans

Essai de NI ; suivi = 4 ans



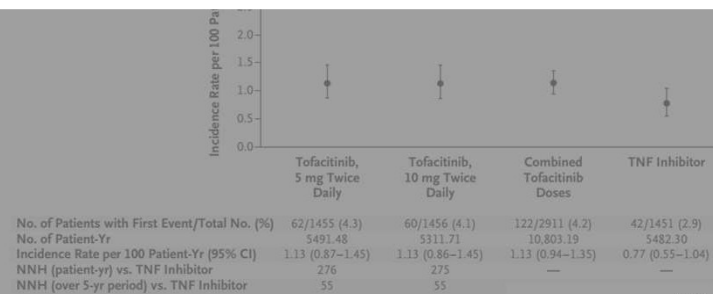
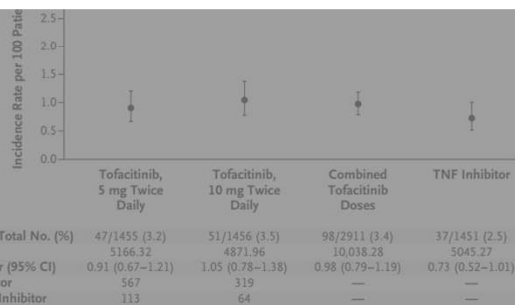
Recommandations du PRAC (nov 2022)

MINIMISATION DES EIG

Les JAKi ne doivent être utilisés que chez les patients suivants si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible :

- Agés de ≥ 65 ans
- Avec des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risques cardiovasculaires
- Avec des facteurs de risque de cancer
- Présentant un tabagisme actif ou ex-fumeurs avec tabagisme « prolongé »

UTILISATION PRUDENTE RECOMMANDÉE SI FACTEURS DE RISQUE CONNUS DE TEV



Ytterberg SR et al. N Engl J Med 2022

Données de tolérance de l'upadacitinib

16 RCT de phase 3 (PR, Pso, SPA, DA, MC, RCH)

8632 patients

27164 PA

Dosages : 15 mg (PR, DA, MC, RCH),
30 ou 45 mg (DA, MICI)

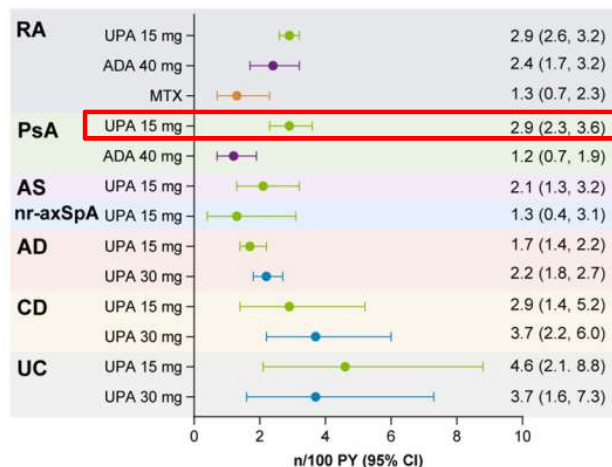
Comparateurs :

- ADA (PR, Pso)
- MTX (PR)

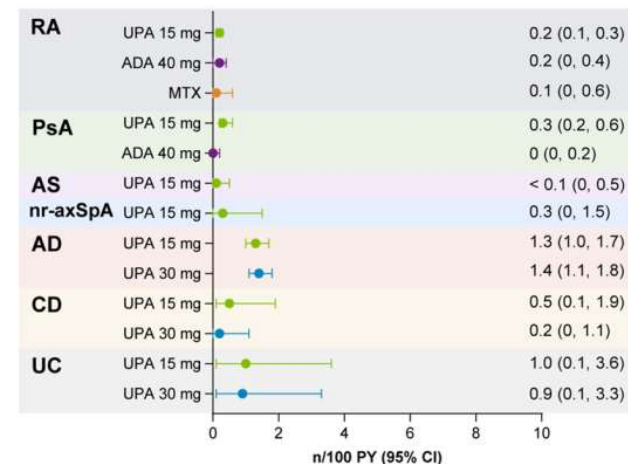
La plupart des patients avaient > 1
FdR CV

Exposition médiane à UPA = 4 ans
(max = 8,5 ans)

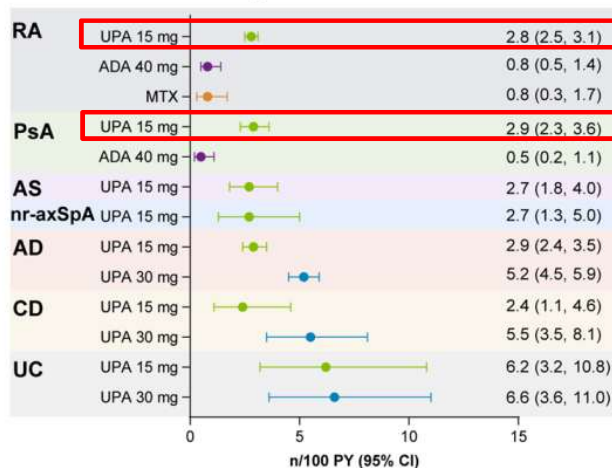
Serious Infection



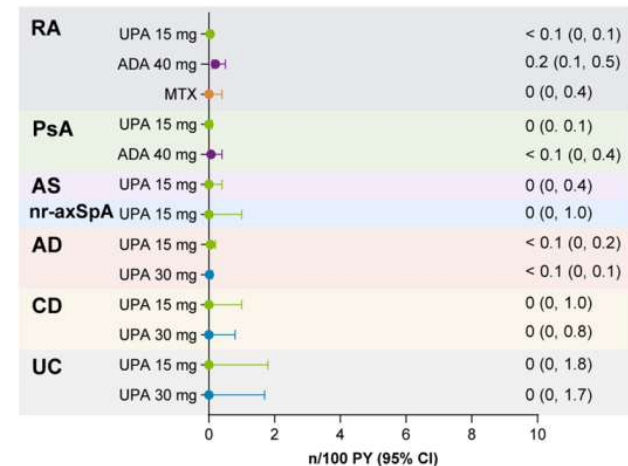
Opportunistic Infections (Excl. TB and HZ)



Herpes Zoster



Active TB



Données de tolérance de l'upadacitinib

16 RCT de phase 3 (PR, Pso, SPA, DA, MC, RCH)

8632 patients
27164 PA

Dosages : 15 mg (PR, DA, MC, RCH),
30 ou 45 mg (DA, MICI)

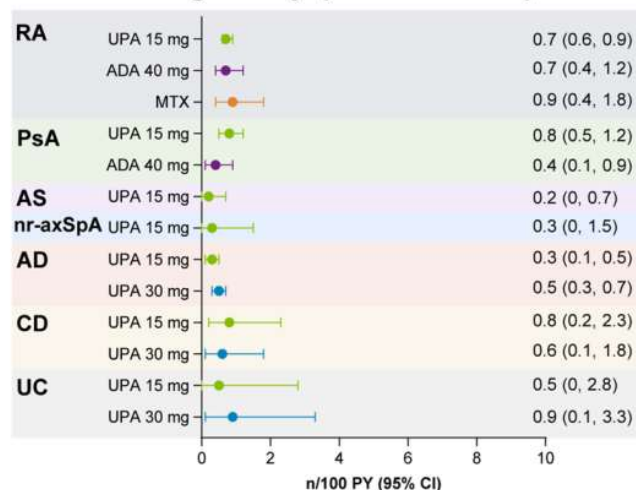
Comparateurs :

- ADA (PR, Pso)
- MTX (PR)

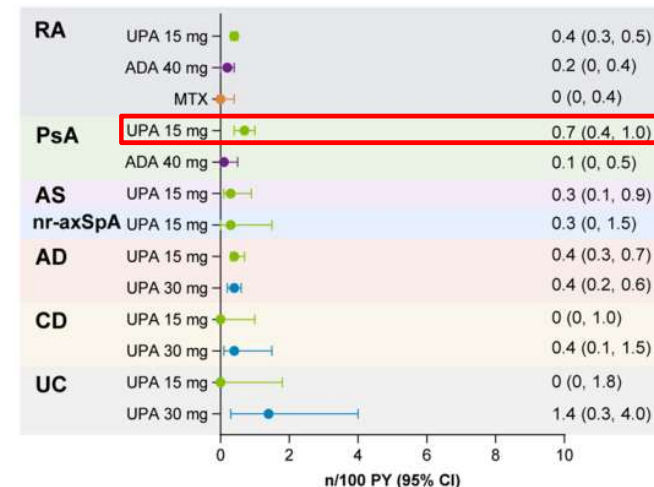
La plupart des patients avaient > 1
FdR CV

Exposition médiane à UPA = 4 ans
(max = 8,5 ans)

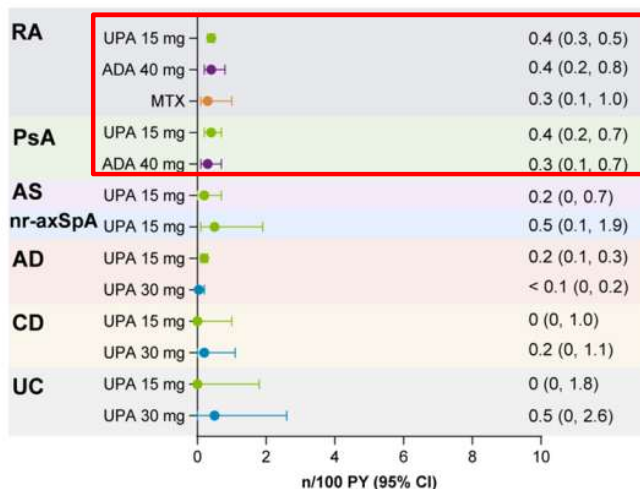
Malignancy (Excl. NMSC)



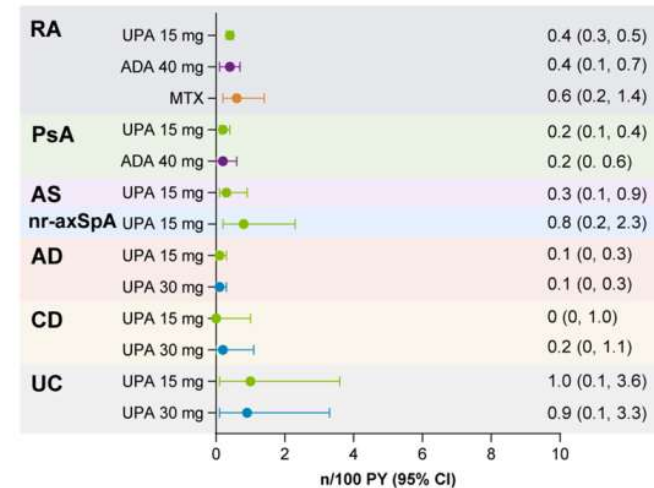
NMSC



Adjudicated MACE



Adjudicated VTE



Conclusion

TOCILIZUMAB

POUR

Recul
Schéma GC ultra courts (à valider)
Tolérance

LIMITES

Injectable
Pas de biomarqueur fiable
Pas d'effet sur la **voie Th1**
Suspensif ...

UPADACITINIB

POUR

Voie orale
Effet sur voies IL-6 et IFN- γ
Biomarqueurs plus fiables

LIMITES

Tolérance ?
Moins de recul vs TCZ
Suspensif ...

Conclusion

ART-GCA :

**TCZ vs UPA en association à la prednisone (26 semaines)
pour le traitement de l'ACG. LI accepté, sera déposé au
PHRC-N 2026**