

Bichat

10 janvier 2014

Stratégies de décroissance des biothérapies chez des PR en rémission

Bruno Fautrel

Thao Pham, Jacques Morel,
Toni Alfaiate, Xavier Mariette, Florence Tubach



OBJECTIF STRATEGIQUE DE LA PR

- **Objectif thérapeutique dans la PR :**
 - Rémission ou faible activité inflammatoire
- **Rémission sous anti-TNF : que faire ?**
 - Réduction ou vacances thérapeutiques ?
 - Problème de tolérance**
 - Coût substantiel**
 - Quel risque pour le patient ?



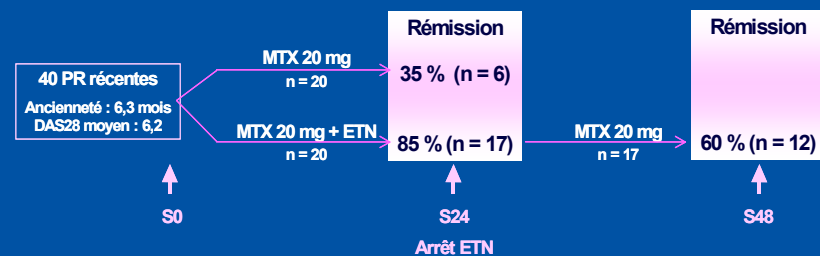
EXPERIENCES D'ARRÊT

- Dans la PR débutante
 - Faisable, MAIS interrogation sur l'indication initiale
- Dans la PR établie

| | Agent | Effectifs | Rémission à 1 an |
|--|-------|----------------------------------|-------------------|
| RRR <i>(Tanaka, ARD 2010)</i> | IFX | 114 PR DAS28 < 3,2 ; > 6 mois | 49 % |
| HONOR <i>(Tanaka, ACR 2012)</i> | ADA | 197 PR DAS28 < 2,6 ; > 6 mois | 38 % (LDA 19%) |
| ADMIRE <i>(Chatzidionysiou, ACR 2012)</i> | ADA | 31 PR DAS28 < 2,6 ; > 3 mois | 40 % (6 mois) |
| ORION (LTE) <i>(Takeuchi, ACR 2012)</i> | ABA | 34 PR DAS28 < 2,6 ; > 6 mois | 41 % |
| DREAM (LTE) <i>(Nashimoto, EULAR 2010)</i> | TCZ | 187 PR DAS28 < 3,2 ; > 6 mois | 13 % |
| OPTION (LTE) <i>(Vargas-Serafin, ACR 2012)</i> | TCA | 45 PR DAS28 < 2,6 ; > 6 mois | 40 % |

Anti-TNF : 1^{er} essai d'arrêt

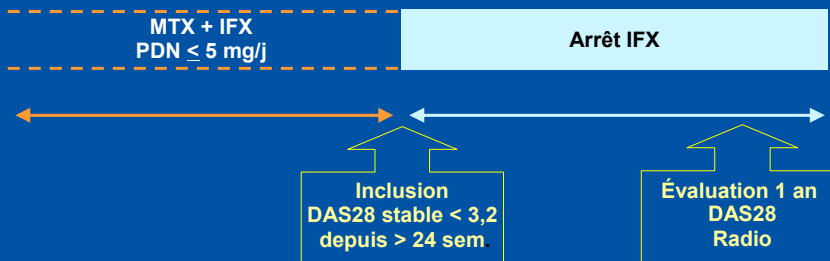
- Essai contrôlé randomisé : arrêt etanercept à 24 semaines si rémission



- 60 % des patients sont en rémission durable après 6 mois d'interruption de leur traitement anti-TNF

Anti-TNF : étude RRR (1)

- 114 PR établies traitée par MTX + IFX, rémission > 6 mois
 - âge : 51 ans, femmes : 76 %, ancienneté de la maladie : 5,9 ans
 - DAS28 : 5,5 à l'instauration de l'IFX



● Évolution

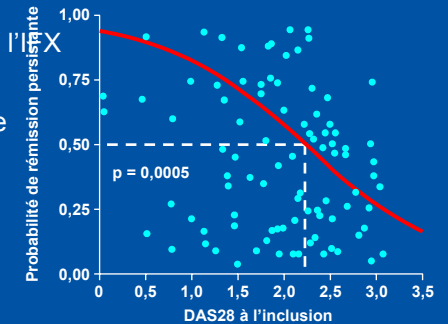
- maintien DAS28 < 3,2 sur 1 an : 56 patients, dont maintien DAS28 < 2,6 sur 1 an : 44 patients
- reprise évolutive de la PR (DAS28 > 3,2) : 46 patients → reprise IFX

Tanaka, ARD 2010

Anti-TNF : étude RRR (2)

- 56 rémissions persistantes et 46 rechutes
 - patients plus jeunes : 49 versus 56 ans
 - ancienneté PR inférieure : 4,8 versus 7,8 ans
 - score de SHS plus élevé : 47 versus 97

- Variation du risque de rechute en fonction du DAS28 à l'arrêt de l'IFX
 - si DAS28 > 2,2 : plus d'un patient sur 2 rechute

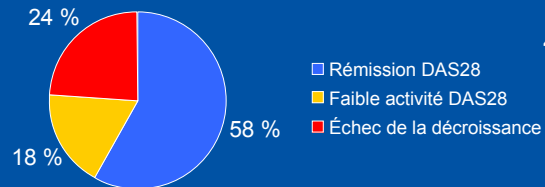


Tanaka, ARD 2010

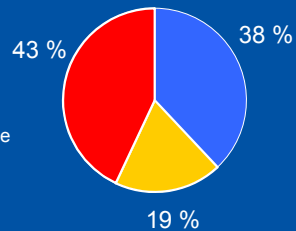
Stratégies de décroissance dans la PR en rémission : étude HONOR (1)

- Étude observationnelle au Japon chez 197 PR établie traitée par MTX + ADA
 - 69 patients en rémission DAS28 prolongée > 6 mois
 - âge moyen : 60 ans, ancienneté de la PR : 7 ans, HAQ moyen : 1, DAS28 : 5,1
 - Arrêt de l'ADA chez 51 patients, suivi à 6 mois (n = 50) et 1 an (n = 47)

Évolution à 6 mois (n = 50)



Évolution à 12 mois (n = 47)

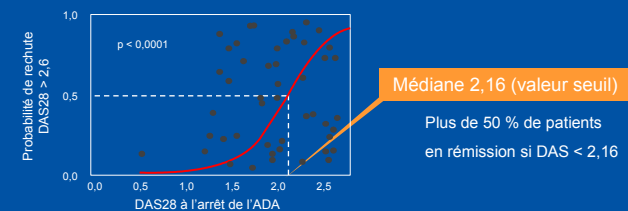


- Facteurs associés à la rémission persistante : jeune âge, rapidité d'obtention de la rémission, HAQ et DAS28 faibles

ACR 2012 - D'après Tanaka (771)

Stratégies de décroissance dans la PR en rémission : étude HONOR (2)

- DAS28 lors de l'arrêt est associé au risque de rechute dans l'année suivant l'arrêt



- Absence de progression structurale à 1 an (Δ vSHS < 0,5) chez 93 % des patients

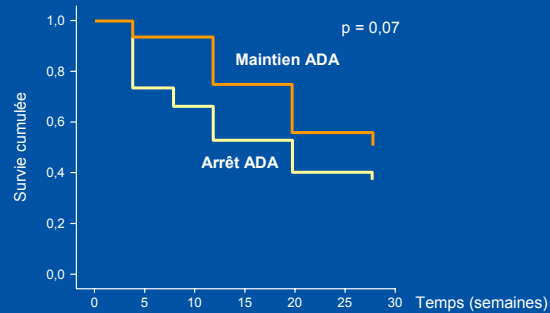
| (n = 44) | Δ vSHS moyen | Progresseurs |
|--------------------------|---------------------|--------------|
| Rémission DAS28 | -0,1 | 0/18 (0 %) |
| Faible activité DAS28 | -0,1 | 0/8 (0 %) |
| Échec de la décroissance | 0,8 | 3/18 (17 %) |

- Dans HONOR, la rémission persiste chez moins de 50 % des patients 1 an après l'arrêt de l'ADA, mais peu de risque « structural »

ACR 2012 - D'après Tanaka (771)

Stratégies de décroissance dans la PR en rémission : étude ADMIRE

- Essai randomisé conduit en Suède chez 31 PR établies
 - Traitées par MTX + ADA à doses stables depuis ≥ 3 mois (\pm PDN ≤ 10 mg/l)
 - En rémission depuis ≥ 3 mois
 - Arrêt de l'ADA (n = 15) ou maintien (n = 16)
- Évaluation à 28 semaines : poussée de la PR (DAS28 $> 2,6$ et Δ DAS28 $> 1,2$)



- ➔ Il existe un risque important de rechute de la PR quand l'ADA est arrêté après seulement 3 mois de rémission

ACR 2012 - D'après Chatzidionysiou (776)

Rituximab / Abatacept

● Rituximab

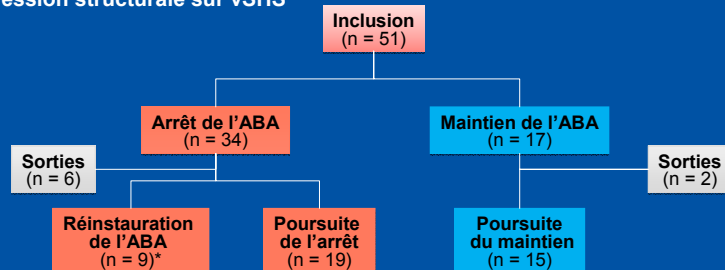
- Possibilité de rémission prolongée après 1 cure de rituximab
 - En moyenne retraitement à 9 mois
 - Possibilité de rémission prolongée > 2 ans
- Situation particulière car traitement à la demande

● Abatacept

- Pas de donnée

Stratégies de décroissance dans la PR en rémission : étude ORION (1)

- Étude observationnelle, chez 51 PR traitées par ABA (\pm MTX) au Japon
 - En rémission DAS28-CRP ($< 2,3$)
 - Âge moyen : 58 ans, F : 82 %, durée moyenne de la PR : 8 ans, DAS28-CRP : 1,64
 - ABA depuis en moyenne 3,2 ans, association MTX 61 % et PDN 39 %
- Arrêt de l'ABA selon la volonté du patient et évaluation à 1 an
 - Rechute définie par un DAS28-CRP $> 2,7$ à 2 visites
 - Progression structurale sur vSHS

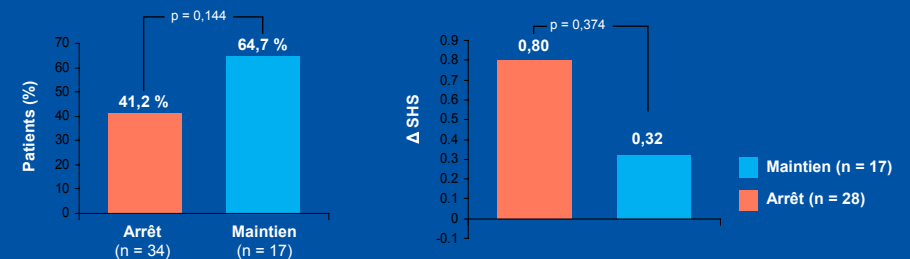


* 1 sortie après réinstauration l'ABA.

ACR 2012 - D'après Takeuchi (1289)

Stratégies de décroissance dans la PR en rémission : étude ORION (2)

- Rémission persistante à 1 an
- Progression structurale à 1 an

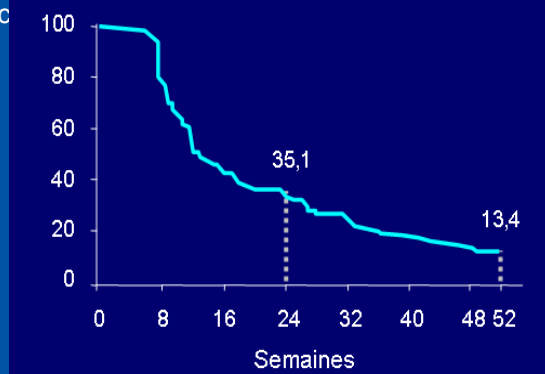


- Même après plusieurs années de traitement, l'arrêt de l'ABA est associé à une reprise évolutive de la PR dans près de 60 % des patients

ACR 2012 - D'après Takeuchi (1289)

Tocilizumab : étude DREAM

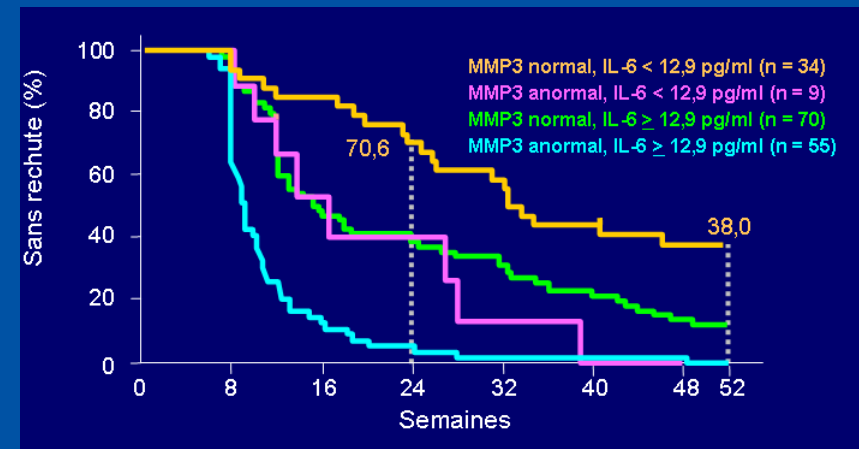
- DREAM : *Drug free REmission after cessation of Actemra Monotherapy*
 - 187 PR en rémission DAS28 des phases de suivi des essais
 - FR 87% - Durée maladie 7,8 ans
 - Arrêt TCZ et suivi sur 1 an → rechute : DAS28 > 3,2 à 2 visites consécutives



Nashimoto, EULAR 2010 OP0134

Tocilizumab : étude DREAM (2)

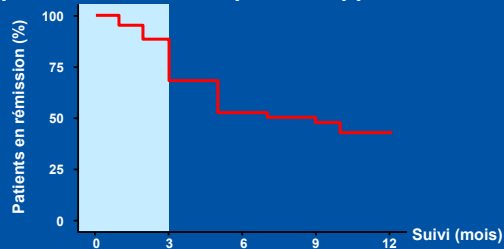
- Facteurs prédictifs de rémission persistante
 - Taux initiaux bas d'IL-6 et de MMP3



Nashimoto, EULAR 2010 OP0134

Stratégies de décroissance dans la PR en rémission : étude TCZ

- Étude observationnelle, chez 45 PR traitées par TCZ au Mexique
 - Traitement par MTX + TCZ dans l'étude OPTION pendant 5 ans
 - Rémission DAS28 (< 2,6) et 0 synovite à la sortie de l'étude
 - Arrêt du TCZ et maintien du MTX (dose moyenne de 12,5 mg/sem.)
- Âge moyen : 52 ans, F : 87 %, durée moyenne de la PR : 14 ans, DAS28-CRP : 1,29
- Critère principal : rechute définie par la réapparition d'au moins 1 synovite



- Comme avec l'ABA, même après plusieurs années de traitement, l'arrêt du TCZ est associé à une reprise évolutive de la PR chez près de 60 % des patients

ACR 2012 - D'après Vargas-Serafin (446)



EXPERIENCES DE REDUCTION DE DOSE

- 2 études dans la PR établie
 - Etanercept 50 mg → 25 mg/semaine ou arrêt
 - Etude PRESERVE (Smolen, ACR 2011)
 - Etude DOSERA (van Vollenhoven, ACR 2012)
- Réduction de dose possible
 - Rechute :
 - risque faible, moins élevé qu'avec l'arrêt
 - Progression structurale (PRESERVE) :
 - faible (ns par rapport à 50 mg),
 - significativement moindre qu'avec l'arrêt
- Demande des patients : réduction des injections
 - Espacement des injections

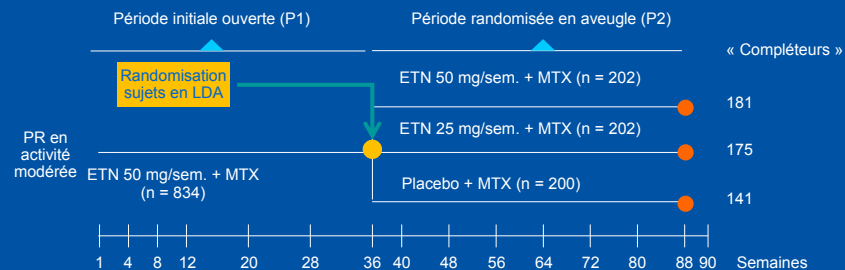
LES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES

Décroissance Étanercept dans la PR établie : PRESERVE (1)

- Essai de stratégie de décroissance chez 600 PR en faible activité (DAS28 < 3,2) après 6 mois de MTX + ETN à 50 mg/sem. → 3 bras
 - Âge moyen : 47 ans ; F : 79 % ; ancienneté PR : 6,9 ans ; DAS28 moyen : 4,8

Objectifs

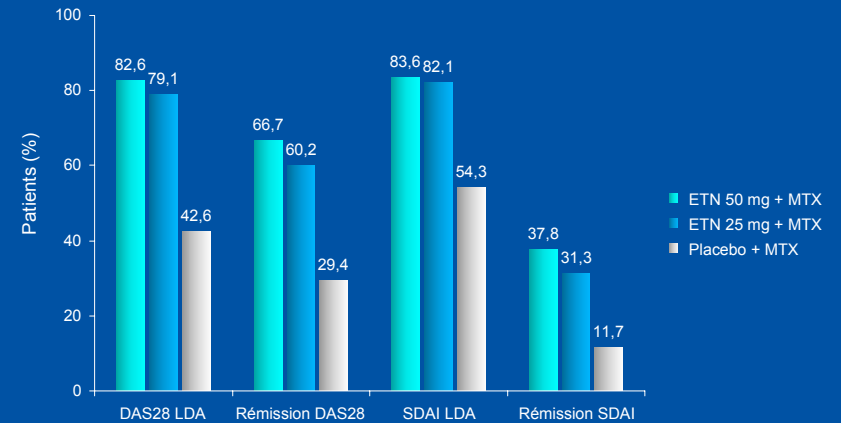
- Maintien de la faible activité à la décroissance ou à l'arrêt de l'ETN
- Risque de progression structurale



ACR 2011 - D'après Smolen (L1)

Décroissance Étanercept dans la PR établie : PRESERVE (2)

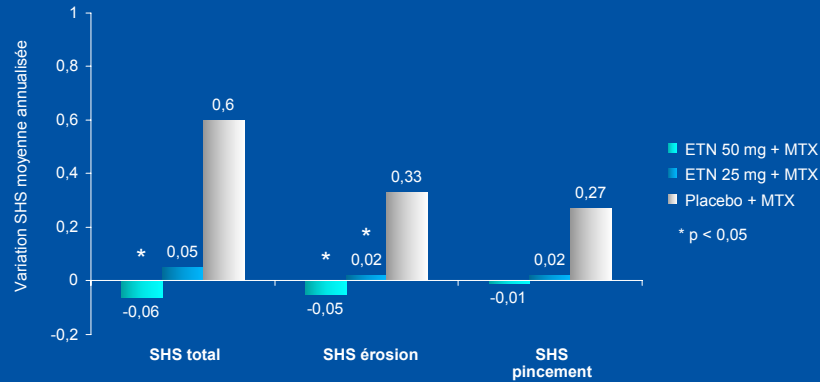
- Efficacité clinique à la semaine 88 (1 an après randomisation)



ACR 2011 - D'après Smolen (L1)

Décroissance Étanercept dans la PR établie : PRESERVE (3)

- Efficacité structurale sur les radiographies à la S88 (1 an après randomisation)

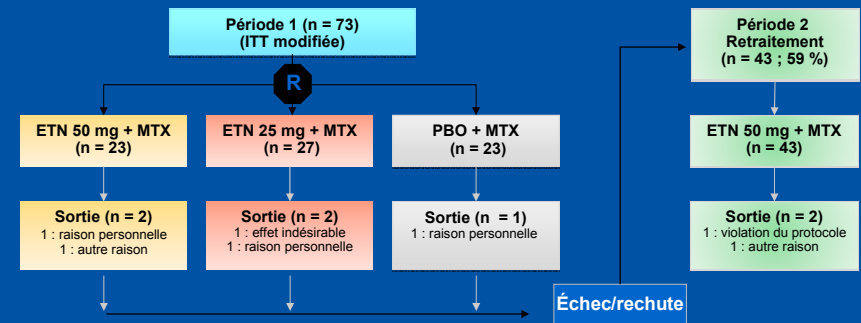


- Chez des PR en faible activité depuis 6 mois, l'arrêt de l'ETN est associé à une moins bonne réponse clinique et à une progression structurale

ACR 2011 - D'après Smolen (L1)

Stratégies de décroissance dans la PR en rémission : étude DOSERA (1)

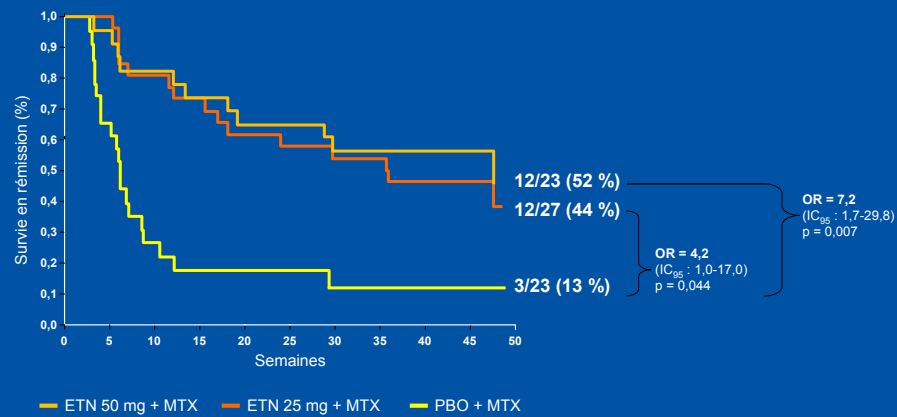
- Essai contrôlé randomisé chez 73 PR en faible activité DAS28 sous ETN
 - Âge moyen : 57 ans, F : 70 %, ancienneté moyenne de la PR : 14 ans
 - Traitement par MTX (7,5-25 mg/sem.) + ETN 50 mg/sem. depuis 11 mois
 - DAS28 ≤ 3,2 (80 % des patients ont un DAS28 ≤ 2,6)
 - Reprise évolutive définie par DAS28 ≥ 3,2 et Δ DAS28 ≥ 0,6



ACR 2012 - D'après Van Vollenhoven (L10)

Stratégies de décroissance dans la PR en rémission : étude DOSERA (2)

- Persistence de la rémission sur 48 semaines

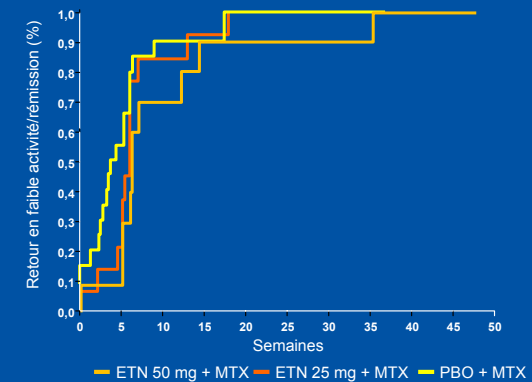


- En cas de rémission, une réduction de posologie est préférable à un arrêt brutal de l'ETN qui augmente significativement le risque de rechute à 1 an

ACR 2012 - D'après Van Vollenhoven (L10)

Stratégies de décroissance dans la PR en rémission : étude DOSERA (3)

- Réponse à l'ETN à la réintroduction de l'ETN en cas de reprise évolutive définie par un DAS28 $\geq 3,2$ et Δ DAS28 $\geq 0,6$



- Le retour à la dose pleine d'ETN en cas de reprise évolutive permet de revenir dans la zone de faible activité DAS28
- La tolérance a été identique dans les 3 bras

ACR 2012 - D'après Van Vollenhoven (L10)



OBJECTIF PRINCIPAL DE STRASS

Chez des PR établies,
traités par anti-TNF depuis au moins 1 an,
en rémission depuis au moins 6 mois

- Démontrer l'équivalence en termes d'activité de la PR de deux stratégies de traitement
 - **Maintien du traitement à l'identique (bras M)**
versus
 - **Décroissance du traitement anti-TNF**
par espacement progressif des injections (bras D)



OBJECTIFS SECONDAIRES

- **Cliniques**
 - Décrire la tolérance des traitements dans les 2 groupes
 - Décrire la réponse thérapeutique à la réascension si une rechute est observée lors de la décroissance
 - Vérifier la progression structurale à 18 mois
 - Identifier des facteurs prédictifs de maintien de la rémission lors de la décroissance thérapeutique
- **Médico-économique**
 - Comparer ces deux stratégies thérapeutiques en termes médico-économiques



CRITÈRES D'ÉVALUATION

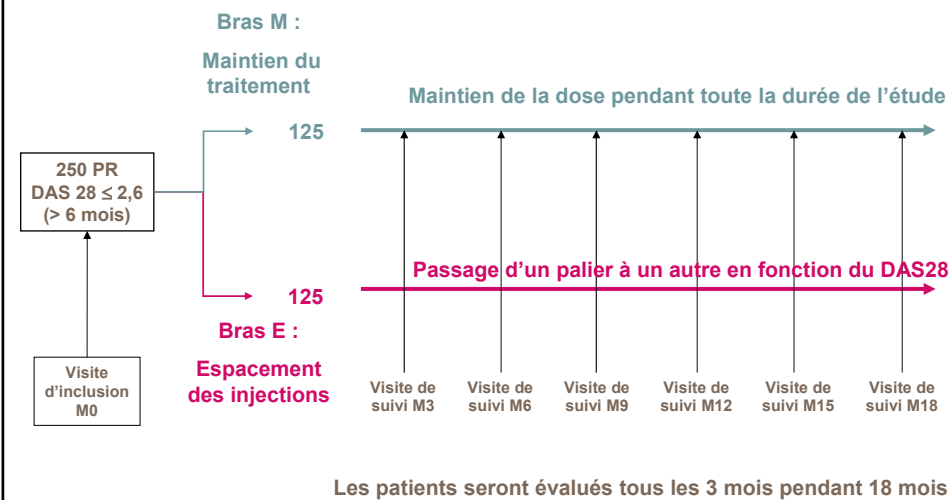
- Critère principal
 - Niveau d'activité inflammatoire de la PR évalué par le DAS 28 sur une période de 18 mois (*investigateur en aveugle du bras de randomisation*)
- Critères secondaires
 - L'incapacité fonctionnelle selon l'indice HAQ
 - Le taux de rechute à 18 mois en analyse en courbe de survie
 - La progression structurale (score de Sharp modifié par van der Heijde) à 18 mois
 - La qualité de vie selon le SF-36
 - l'utilité avec l'EuroQOL (EQ-5D)
 - Rapport coût / Efficacité incrémentiel : $\Delta(\text{Coût}_M - \text{Coût}_D) / \Delta(\text{Efficacité}_M - \text{Efficacité}_D)$



CRITÈRES D'INCLUSION

- Age \geq 18 ans
- Polyarthrite rhumatoïde (PR) critères de l'ACR 1987 modifiés
- Traitement de la PR par anti-TNF en injections sous cutanée de type adalimumab ou étanercept
 - depuis plus de 1 an, à posologie usuelle (AMM)
- Si un traitement de fond conventionnel est associé à l'anti-TNF,
 - Traitement de type méthotrexate ou leflunomide
 - A posologie stable depuis au moins 6 mois
 - Prednisone \leq 5 mg/j
- PR en rémission, c'est-à-dire DAS 28 \leq 2,6 depuis au moins 6 mois
- Absence de progression radiographique dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude basée sur l'avis du rhumatologue traitant

SCHÉMA DE L'ÉTUDE

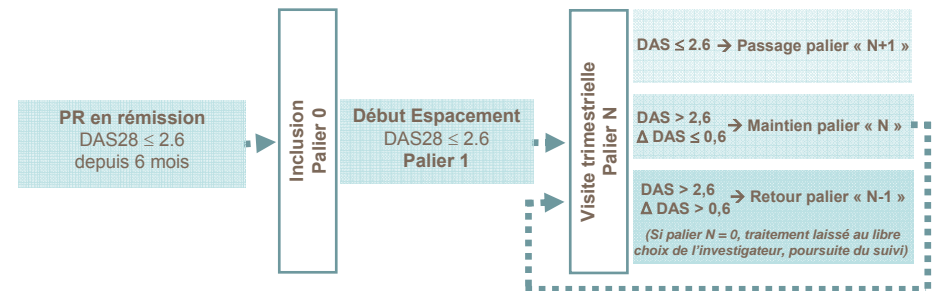


STRATÉGIE DE DÉCROISSANCE – Bras E

- Définition de 4 paliers

| | Etanercept | Adalimumab |
|---|------------------|------------------|
| 0 | 50 mg / 7 jours | 40 mg / 14 jours |
| 1 | 50 mg / 10 jours | 40 mg / 21 jours |
| 2 | 50 mg / 14 jours | 40 mg / 28 jours |
| 3 | 50 mg / 21 jours | 40 mg / 42 jours |
| 4 | Arrêt | Arrêt |

- Stratégie dans le bras espacement





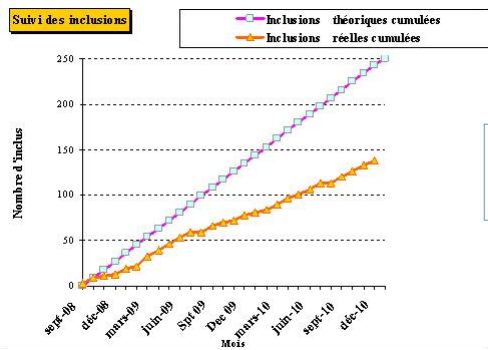
INCLUSIONS

• Inclusions

– Début : Septembre 2008 → Fin : 31 décembre 2010

• 138 patients inclus sur 250 prévus

Suivi des inclusions

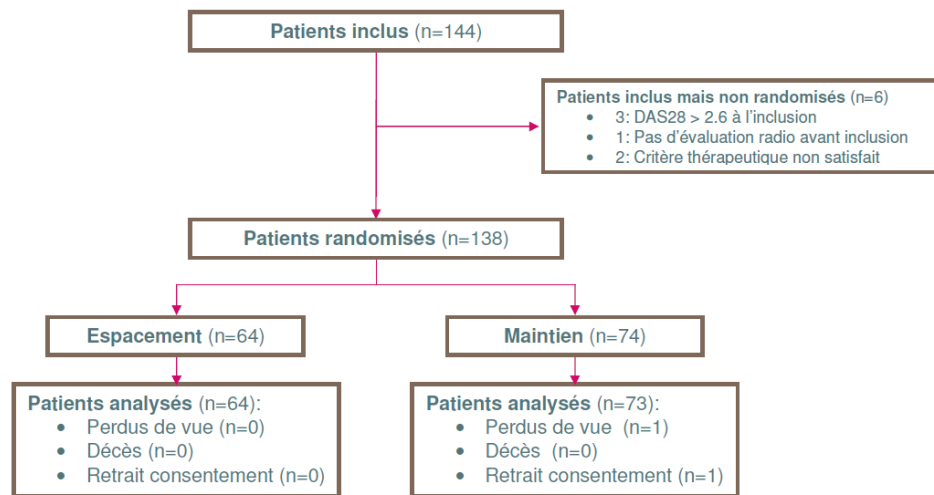


Pitié n=20
Bicêtre n=7
Cochin n=7
Lariboisière n=3

Montpellier n=12
Grenoble n=11
Le Mans n=11
Monaco n=9
Poitiers n=9
Belfort n=8
Nantes n=8
Ct-Ferrand n=6
Dijon n=5
Rennes n=5
Tours n=5
Lille n=4
Marseille n=4
Brest n=3
Bordeaux n=1



PATIENTS INCLUS – Flow chart




PATIENTS INCLUS – Caractéristiques (1)

| | Bras M Maintien (n = 73) | Bras E Espace (n = 64) |
|------------------------------|--|--------------------------------------|
| <i>Moyenne ± ds ou n (%)</i> | | |
| Age, années | 56,4 ±11,9 | 54,3 ± 10,7 |
| Femmes | 54 (74,0) | 53 (82,8) |
| Ancienneté PR, années | 11,0 ±10,3 | 8,3 ±5,4 |
| FR IgM +, n (%) | 41 (67,2) | 37 (68,5) |
| ACPA +, n (%) | 45 (76,3) | 45 (80,4) |
| PR érosive, n (%) | 63 (87,5) | 57 (89,1) |
| Critères ACR 1987, n (%) | 73 (100) | 64 (100) |


PATIENTS INCLUS – Caractéristiques (2)

| | Bras M Maintien (n = 73) | Bras E Espace (n = 64) |
|---------------------------------------|--|--------------------------------------|
| <i>Moyenne ± ds ou n (%)</i> | | |
| NAG sur 28 articulations | 0,2 ±0,5 | 0,2 ±0,6 |
| NAD sur 28 articulations | 0,7 ±2,7 | 0,9 ±1,8 |
| VS, mm/1 st hr | 12,5 ±10,7 | 12,6 ±8,3 |
| CRP, mg/L | 4,1 ±6,4 | 2,9 ±2,2 |
| DAS28 | 1,7 ±0,5 | 1,9 ±0,6 |
| DAS44 | 1,0 ±0,5 | 1,1 ±0,5 |
| HAQ | 0,4 ±0,5 | 0,5 ±0,6 |
| N DMARDs antérieurs | 2,7 (1,8) | 2,7 (1,7) |
| Biothérapie de 2 ^{ème} ligne | 5 (6,8) | 8 (12,5) |



FAISABILITE DE L'ESPACEMENT

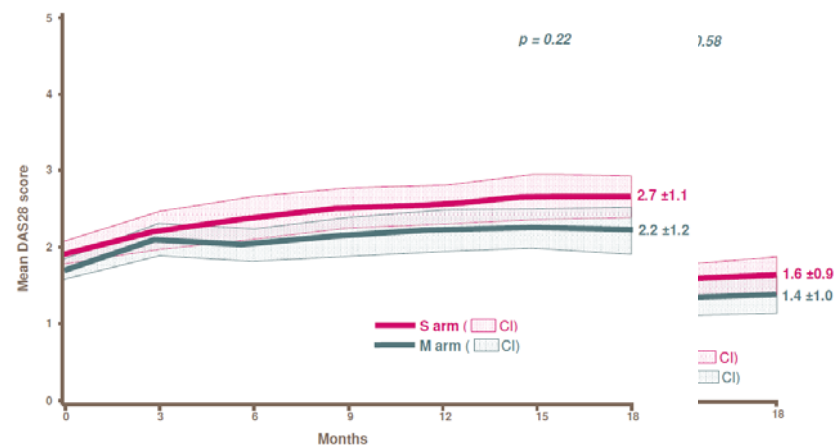
- Evolution du traitement antiTNF

| Schéma thérapeutique | Bras S N = 64 | Bras M N = 73 |
|---|--------------------|--------------------|
| Palier 0 (ETA /7d – ADA / 14d) | 9 (14.1 %) | 69 (94.5 %) |
| Palier 1 (ETA / 10d – ADA / 21d) | 6 (9.3 %) | - |
| Palier 2 (ETA / 14d – ADA / 28d) | 8 (12.5 %) | - |
| Palier 3 (ETA / 21d – ADA / 42d) | 15 (23.4 %) | - |
| Palier 4 (arrêt) | 17 (26.6 %) | - |
| Sortie | 9 (14.1 %) | 4 (5.5 %) |
| <i>switch vers autre biothérapie</i> | 1 (1.6 %) | 1 (1.4 %) |



ACTIVITE PR : DAS 28 / 44

- Critère principal

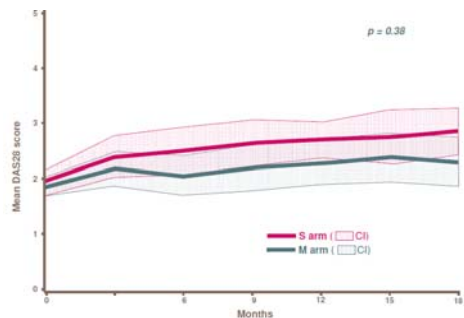


- Pas de différence statistique,
– Mais infériorité non démontrée

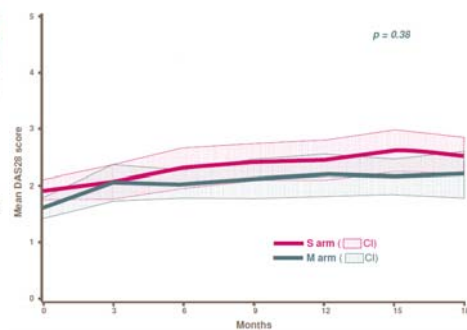


DAS28: ADA ou ETA

- Adalimumab

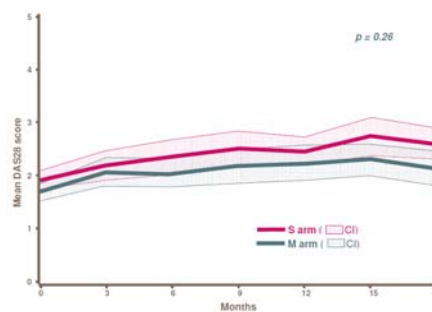


- Etanercept

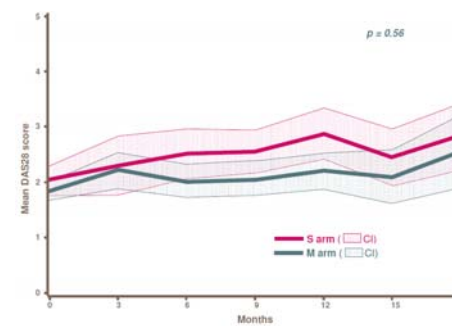


DAS28: Combo ou Mono ETA

- Combinaison avec DMARD synthétique



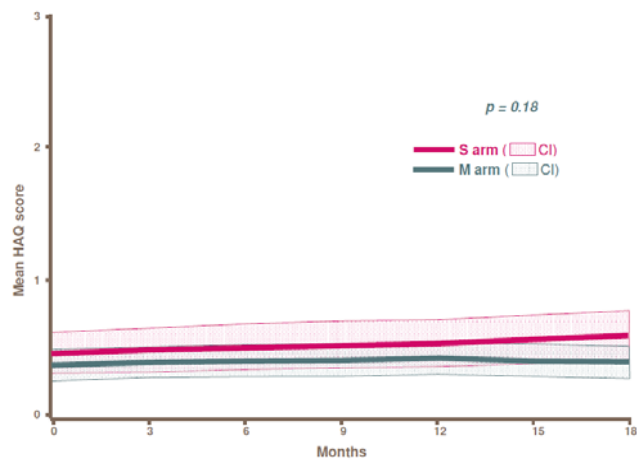
- Monothérapie





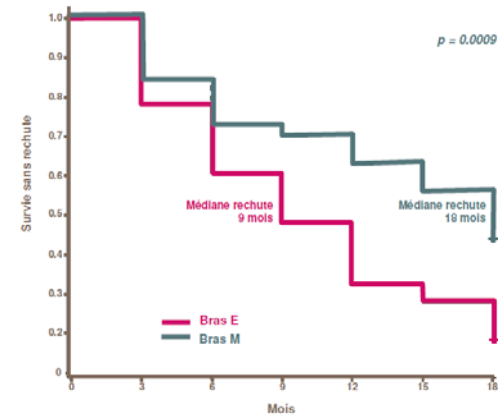
CAPACITES FONCTIONNELLES

• HAQ



RECHUTE

• Rechute : DAS28 > 2.6 ET Δ DAS28 > 0.6

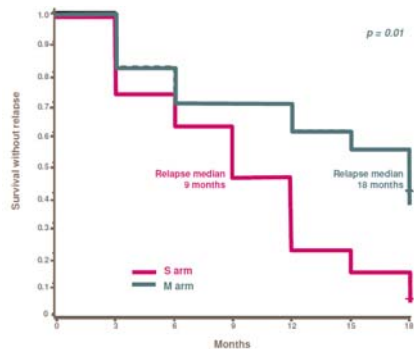


| S-arm | Relapse (n) | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 |
|-------|--------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| | At risk population | 64 | 64 | 50 | 39 | 31 | 21 | 18 |
| M-arm | Relapse (n) | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 |
| | At risk population | 71 | 71 | 60 | 52 | 50 | 45 | 40 |

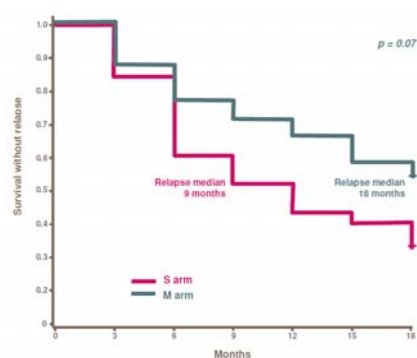


Rechute : Stratification / molécule

• Adalimumab (n=63)

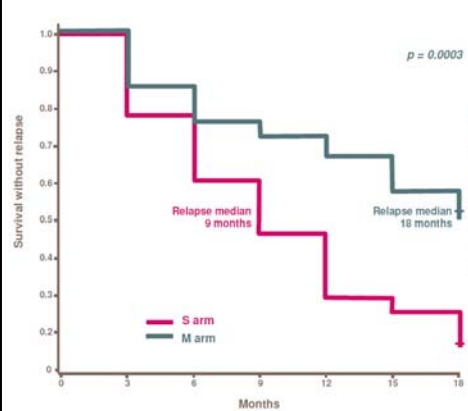


• Etanercept (n=74)

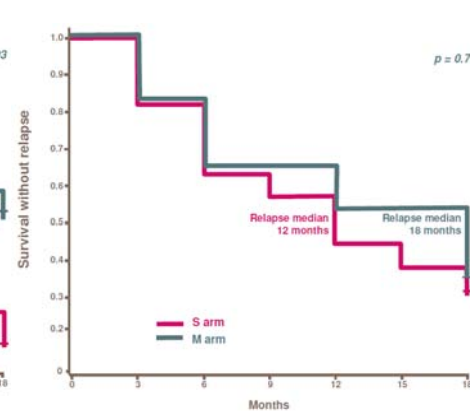


Rechute : Stratification / mode de prescription

• Association MTX (n=104)



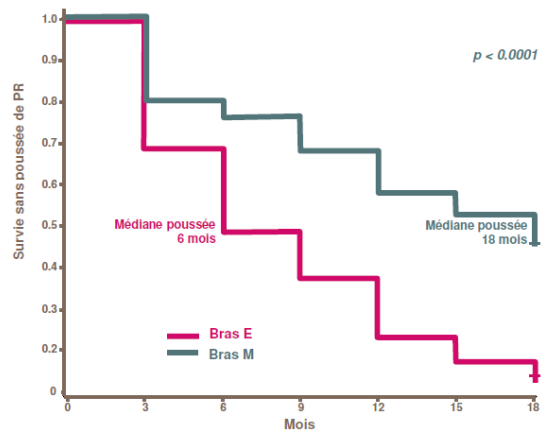
• Monothérapie (n=33)





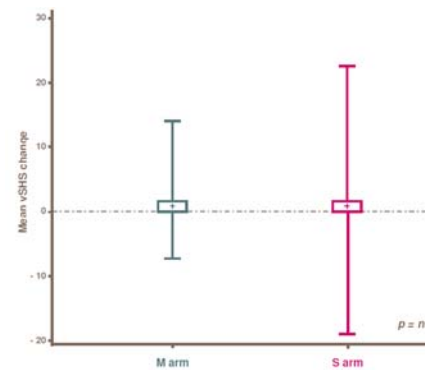
POUSSEE SELON LE PATIENT

- « Symptômes faisant évoquer une reprise de la PR »



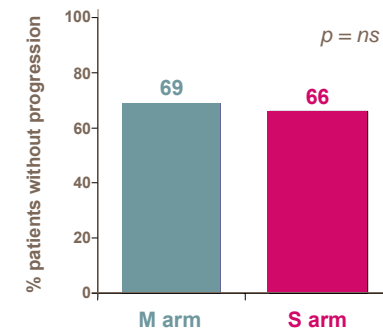
PROGRESSION RADIOGRAPHIQUE

- Score vSHS Total



- Non progressseurs

$\Delta vSHS < 1$ (SDC)

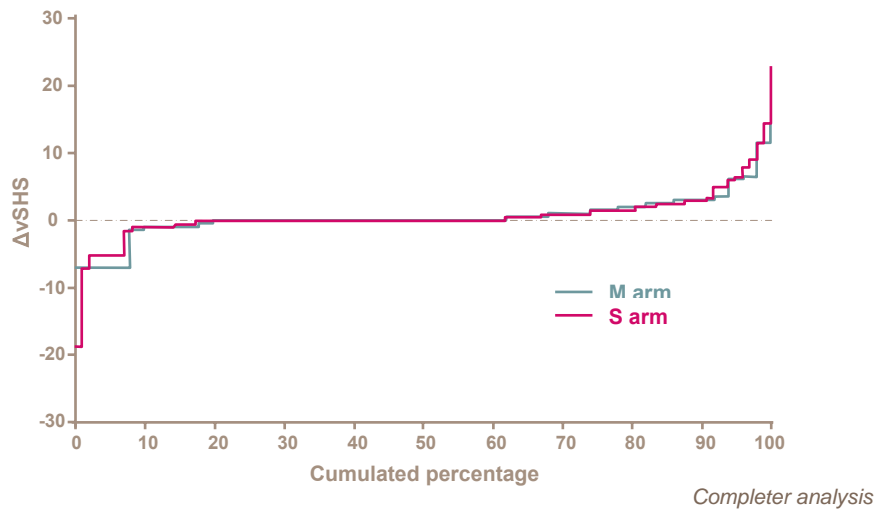


Completer analysis



PROGRESSION RADIOGRAPHIQUE

- Cumulative plot



TOLERANCE

- Effets indésirables

| N moyen (DS) | Bras M (N=73) | Bras E (N=64) | TOTAL (N=137) | p |
|--------------|---------------|---------------|---------------|---------|
| EI | 1.8 (1.9) | 2.0 (2.6) | 1.9 (2.2) | p = 0.9 |
| EIG | 0.2 (0.6) | 0.3 (1.3) | 0.2 (1.0) | p = 0.4 |



Conclusion

- **Décroissance est faisable**
 - Mais expose à un réel risque de rechute
 - Ce risque existe même quand le traitement est maintenu
- **Retour en rémission fréquent au rapprochement des injections**
- **Questions**
 - L'espacement favorise-t-il l'apparition d'HACA ?
 - Quel est l'impact médico-économique ?

 - A-t-on une définition adéquate de rémission ?
 - A-t-on une définition adéquate de rechute ?



Remerciements

- **CRI**

- **Financeurs**
 - Ministère de la Santé (PHRC national 2007)
 - DIRRC AP-HP
 - URC Pitié Salpêtrière (monitoring)
 - URC Paris Nord (data management, analyses)



Remerciements

- **Médecins ayant adressé leurs patients**
- **Centres investigateurs**
 - Pitié-Salpêtrière (P Bourgeois, B Banneville, V Foltz); Bicêtre (X Mariette, S Pavy, F Desmoulins); Cochin (M Dougados, M N'Guyen); Lariboisière (F Lioté); Aulnay (M De Bandt); Créteil (X Chevalier, P Claudepierre); St Antoine (F Berenbaum, J Sellam)
 - Montpellier (J Morel, B Combe, C Lukas, G Mouterde); Grenoble (P Gaudin, M Gilson); Le Mans (E Dernis, L Artru, X Puéchal); Monaco (O Brocq); Belfort (JC Balblanc, A Lohse); Nantes (JM Berthelot, Y Maugars); Clermont Ferrand (M Soubrier); Dijon (JF Maillefert, C Piroth); Rennes (JD Albert, G Chales); Tours (P Goupille, D Mulleman, E Ducourau); Lille (RM Flipo); Marseille (T Pham); Brest (A Saraux, V Devauchelle-Pensec, S Jousse-Joulin); Bordeaux (T Schaefferbeke)