

Mémoire de DES Rhumatologie

Maintien thérapeutique des biothérapies et traitement ciblé dans le rhumatisme psoriasique en échec de traitement de fond conventionnel.

Présenté à Pontivy le 5/10/2018

Par Léa ROUSSELET-PRATS (CHU de Poitiers)

Introduction

- Rhumatisme psoriasique (RP): rhumatisme inflammatoire chronique
- Thérapeutique du RP périphérique en échec d'un traitement de fond conventionnel en pleine évolution

- 5 Anti-TNF α
- Nouvelles classes thérapeutiques

Anti-interleukine

- Ustékinumab: anti-IL12/23, depuis octobre 2014
- Secukinumab: anti-IL17, depuis août 2016

Inhibiteur de la phosphodiesterase 4

- Apremilast: depuis septembre 2016

Introduction

- Etudes observationnelles de « vraie vie »
 - Nécessaires à l'évaluation du bénéfice/risque d'un traitement
 - Population différente des essais thérapeutiques: plus âgée, plus de comorbidités
- Le maintien thérapeutique
 - Persistance → survie du médicament
 - Fréquemment employé : reflet de l'efficacité et de la tolérance d'un médicament
 - Utilisé pour réaliser des études de comparaison
- Dans le RP:
 - Données limitées sur l'utilisation des anti-TNF α en pratique
 - Suivi court des patients
 - Inexistantes pour les biothérapies non anti-TNF α et l'apremilast

Objectifs de l'étude

- **Principal:**

- Evaluer dans « la vraie vie » le maintien thérapeutique des biothérapies et traitement ciblé dans le RP périphérique, après échec du traitement de fond conventionnel.

- **Secondaires:**

- Examiner les différentes causes d'arrêts et les délais d'apparition.
- Evaluation des pratiques depuis l'introduction des nouvelles molécules.
- Rechercher les facteurs prédictifs de survie de la 1^{ère} ligne de biothérapie.

Patients et méthodes

- Etude rétrospective, observationnelle, bicentrique
- Janvier 2008 à mai 2018
- Centre Hospitalier Régional Universitaire de Poitiers et au Centre Hospitalier Régional de la Rochelle.
- **Critères d'inclusion:**
 - RP périphériques ou mixtes, répondant aux critères CASPAR
 - En échec d'au moins 1 traitement de fond conventionnel
 - Traités par au moins un biologique ou traitement ciblé durant plus de 6 mois
- **Critère d'exclusion:**
 - Formes axiales pures

Données recueillies

Générales

- Sexe
- Age au diagnostic
- Atteintes associées
 - axiale/enthésitique
 - extra-articulaire
- Statut HLA B27
- Comorbidités
 - Facteurs de risque cardio-vasculaires

A l'instauration de la 1^{ère} biothérapie

- Durée d'évolution du RP
- Age
- Atteinte cutanée
- Atteinte radiographique
- Nombre d'articulations gonflées et douloureuses (NAG et NAD)
- Syndrome inflammatoire (CRP/VS)
- DAS28 (CRP et VS) / BASDAI
- Nombre et type de csDMARD
 - Reçus
 - Coprescrits

Donnée recueillies

Thérapeutique

- **Maintien**
 - Durée: date d'instauration jusqu'à son interruption définitive.
- **AMM dans le RP périphérique naïfs de biologiques**
 - 5 anti-TNF α
 - 2 anti-interleukines:
 - Anti-IL17: secukinumab
 - Anti-IL12/23: ustékinumab
 - Inhibiteur de la PDE4
 - Apremilast
 - Protéine de fusion
 - Abatacept

Principales causes d'arrêts

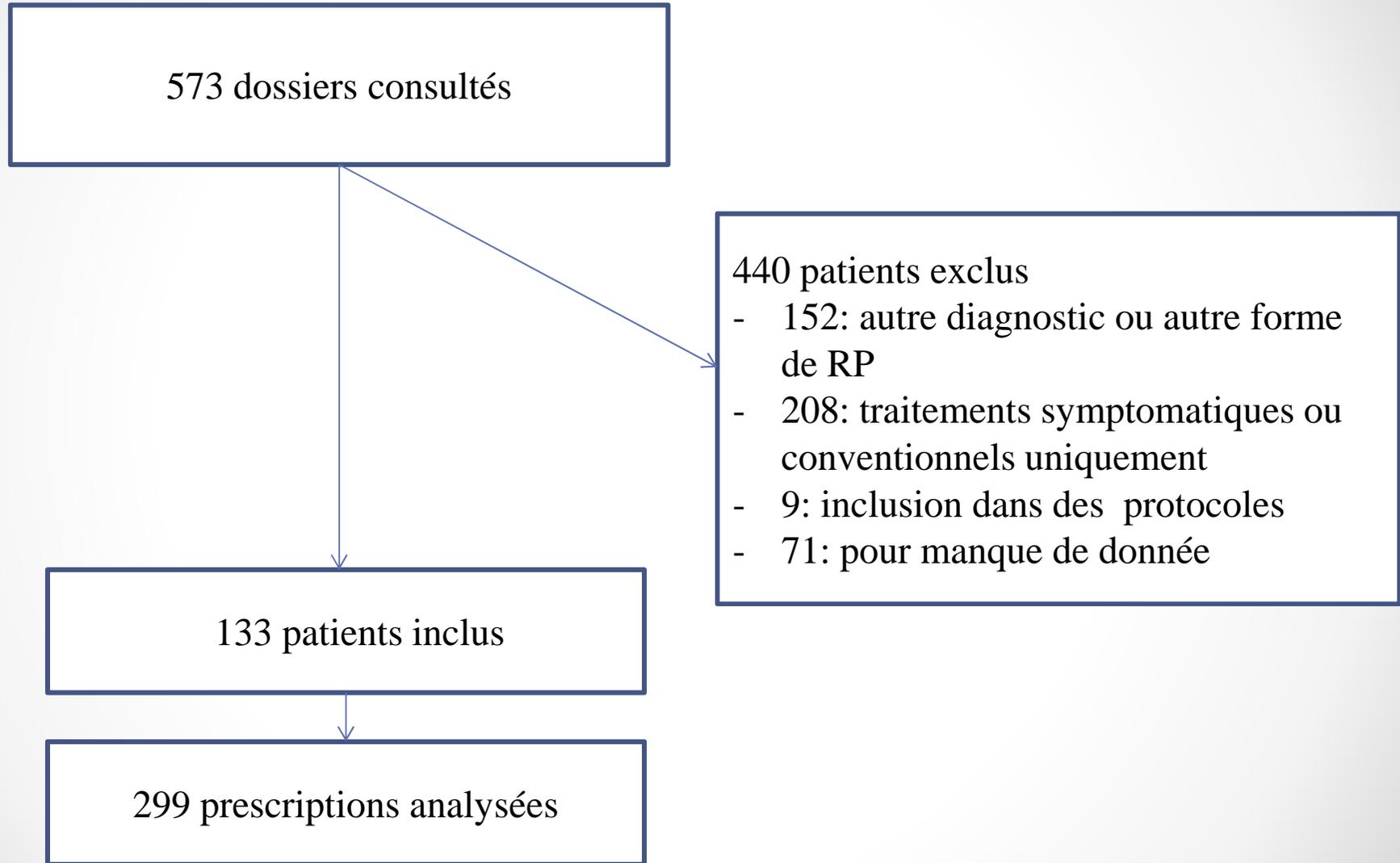
- **Inefficacité primaire**
 - Non réponse avant 6mois
- **Echappement secondaire**
 - Perte d'efficacité après 6 mois
- **Effets secondaires**
- **Rémission**
- **Autres**

Analyse statistique

- Etude descriptive:
 - Variables qualitatives → pourcentages et fréquences
 - Variables quantitatives → moyennes avec écart type et médianes
- Courbes de survies selon Kaplan-Meier
 - Taux de maintien à 6, 12, 24, 36, 60 mois
 - Des 3 premières lignes
 - Par molécule
- Comparaison par le test du log rank
 - La survie des 3 premières lignes
 - La survie des molécules
 - par ligne
 - totalité des prescriptions
- Recherche des facteurs prédictifs du maintien thérapeutique de la 1^{ère} ligne
 - Modèle de cox

$$p \leq 0,05$$

Résultats



Caractéristiques des patients

	Population totale n=133
Femmes, n (%)	70 (52.6)
Age au diagnostic ($\pm \sigma$)	44.1 \pm 12.4
HTA/diabète/dyslipidémie, n (%)	47 (35.3)
Intoxication tabagique (n=119), n (%)	86 (72.3)
Intoxication éthylique (n=115), n (%)	71 (59.6)
Poids, kg (n=125)	78.5 \pm 17.25
Atteinte axiale associée, n (%)	39 (29.3)
Typage HLA B27 positif (n=70), n (%)	24 (34.3)
Durée d'évolution du RP (années) ($\pm \sigma$)	5.3 \pm 5.6
Nombre moyen de csDMARD reçus	1.58 \pm 0.8
Traitement antérieur par MTX, n (%)	107 (50.9)
Co prescription de csDMARD, n (%)	64 (48.1)
DAS28 (CRP) (n=109)	3.51 \pm 1.1
BASDAI (n=39)	55 \pm 16.5
Atteinte cutanée n (%)	80 (60.2)
Atteinte radiographique, (n=103) n (%)	32 (31)

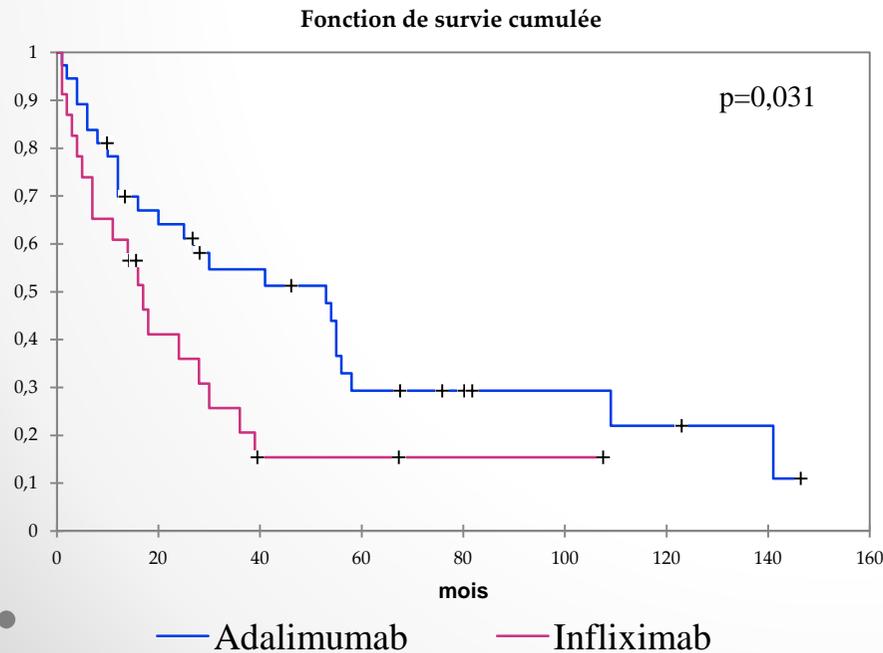
Séquence de prescription

- Nombre moyen de traitement reçu par patient : 2.1

	1 ^{ère} ligne n = 133	2 ^{ème} ligne n = 76	3 ^{ème} ligne n = 46
Etanercept	61 (45.9)	27 (35.5)	7 (15.2)
Adalimumab	38 (28.6)	27 (35.5)	13 (28.3)
Infliximab	23 (19.3)	4 (5.3)	10 (21.7)
Secukinumab	4 (3.0)	6 (7.9)	6 (13)
Abatacept	2 (1.5)	0	1 (2.2)
Golimumab	2 (1.5)	5 (6.6)	2 (4.3)
Certolizumab	1 (0.8)	0	1 (2.2)
Ustékinumab	1 (0.8)	4 (5.3)	5 (10.9)
Apremilast	1 (0.8)	3 (3.9)	1 (2.2)

Maintien de la 1^{ère} ligne

Traitements, (n)	Médiane de survie (mois)	Taux de maintien en %				
		6mois	12 mois	24 mois	36 mois	60 mois
ETA (n=61)	28.5	88.3	76.2	55.8	40.2	32.2
ADA (n=38)	52.6	83.8	69.9	64.1	54.7	29.3
IFX (n=23)	17.3	73.9	60,9	36	20.6	15.4
1 ^{ère} ligne (n=133)	26.7	82.4	70.7	52.8	38.8	26.7



- Maintien de l'ADA supérieur à l'IFX (p=0.031)

$p=0,583$ [ADA]
 $p=0,073$ [ETA] $p=0,031$
 [IFX]

Facteurs prédictifs de maintien 1^{ère} ligne

Paramètres	Univariée			Multivariée		
	p	Odds Ratio	IC 95%	p	Odds Ratio	IC 95%
Sexe	0,003	1.89	[1.247-2.877]	0.004	1.88	[1.225-2.903]
Durée d'évolution	0,006	0.95	[0.899-0.984]	0.016	0.95	[0.890-0.990]
Age au diagnostic	0.029	1.02	[1.002-1.036]	0.213	1.01	[0.994-1.029]
Co prescription de csDMARD	0.247	0.79	[0.525-1.181]	0.275	0.8	[0.530-1.198]

Hommes:

Temps de maintien moyen: 46,8 +/- 43,5 mois

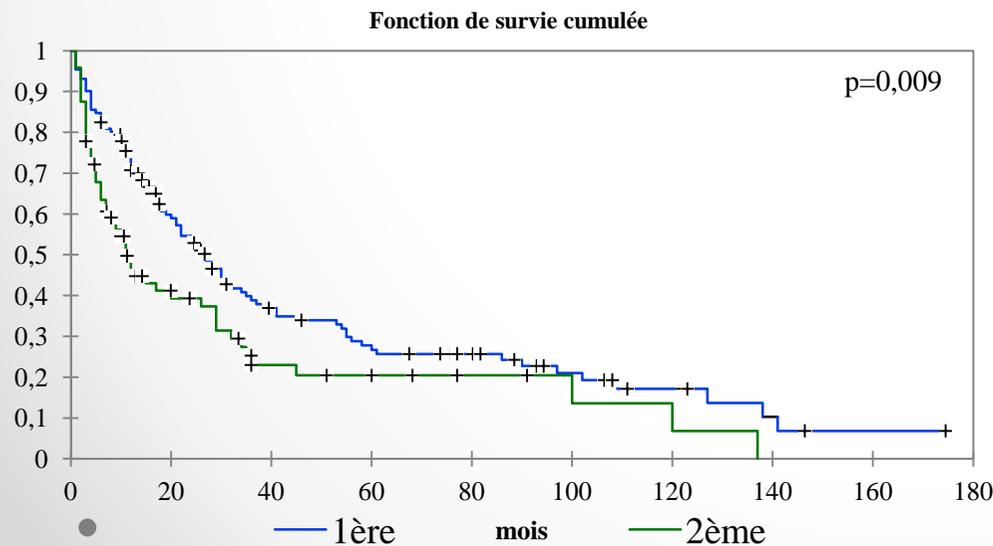
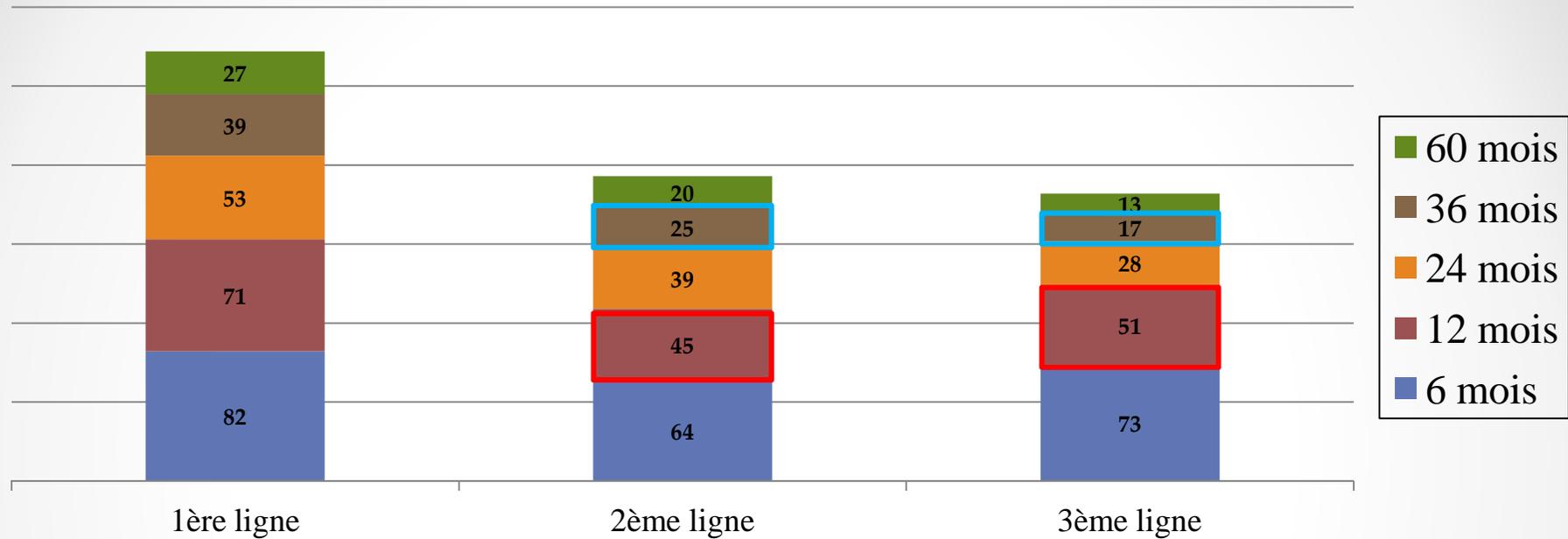
Médiane: 27,5 mois

Femmes:

Temps de maintien moyen: 25,8 +/- 27,9 mois

Médiane: 16 mois

Maintien des 2^{èmes} et 3^{èmes} lignes

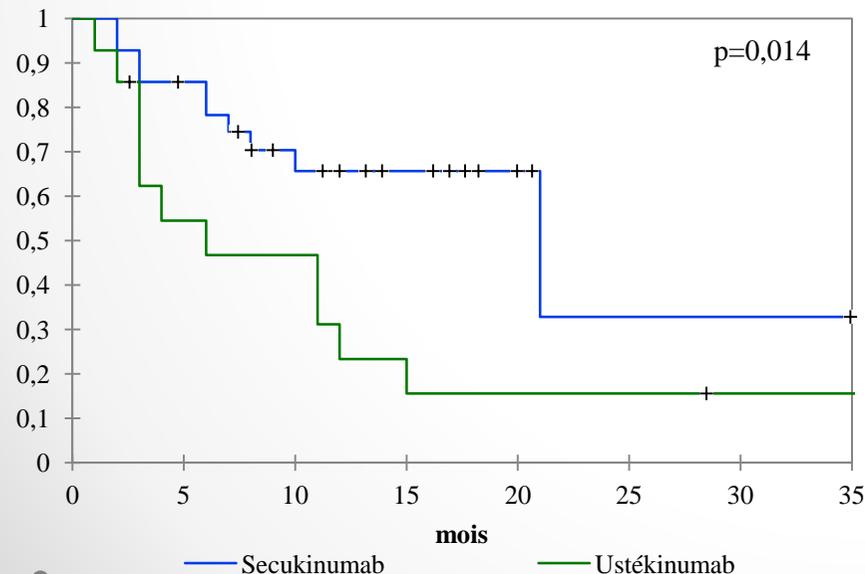


- **Maintien de la 2^{ème} ligne moins bon que celui de la 1^{ère} ($p=0.009$).**
- Pas de différence entre 2^{ème} et 3^{ème} ligne ($p=0,468$): médiane similaire de 11,9 et 12,3 mois.
- Pas de différence entre:
 - ETA et l'ADA en 2^{ème} ligne ($p=0.742$)
 - ETA, ADA et l'IFX en 3^{ème} ligne ($p= 0.601$)

Maintien des anti interleukines

Traitements, n	Médiane de survie (mois)	Taux de maintien en %			
		6 mois	12 mois	24 mois	36 mois
SEC (n=28)	21.1	78.3	65.7	32.9	-
UST (n=15)	7.3	46.8	23.4	15.6	15.6

Fonction de survie cumulée



- Maintien du secukinumab meilleur que l'ustékinumab toutes lignes confondues ($p = 0,014$)
- L'analyse de l'Apremilast n'a pas été possible en raison de son faible nombre de prescription.

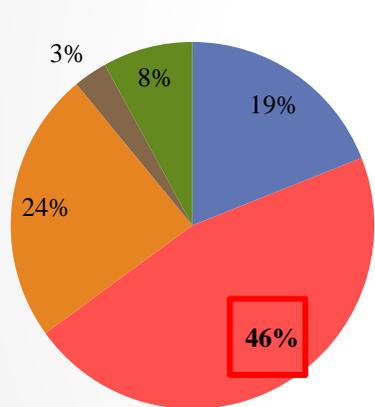
Causes d'arrêts des traitements

Les 3 premières lignes

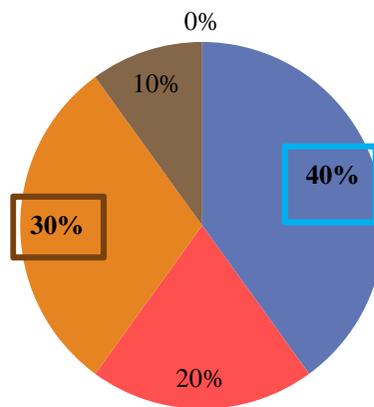
- Suspendues le plus souvent pour échappement: 48%, 37% et 38%
- Les effets secondaires: 24%, 22% et 34%

Classe thérapeutique

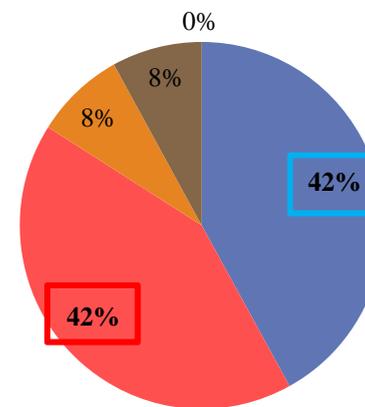
- Anti TNF α : échappement
- Anti IL: inefficacité



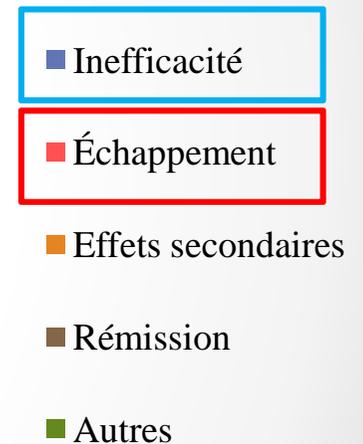
Anti-TNF α , n=173



Anti IL 17, n=10



Anti IL12/IL23, n=12



➤ Effets secondaires arrivaient plus tôt pour l'IFX que pour l'ADA et l'ETA (p= 0,011).

Discussion

<p>Danois: DANBIO 1422 RP naïfs Janvier 2000 à janvier 2012 5 anti-TNF</p> <p>Britannique: SBR 625 RP naïfs Mars 2002 à juillet 2006 ETA, ADA et IFX</p>	<p>Survie 1^{ère} ligne: 70% à 1an, 52% à 2ans Survie 2^{ème} et 3^{ème} ligne à 2ans: 42% et 40%</p> <p>Survie 1^{ère} ligne 77% à 1an, 53% à 5ans Survie 2^{ème} et 3^{ème} ligne à 5 ans: 50% et 48%</p> <p>En 1^{ère} ligne: ADA > IFX (p<0,001)</p>
<p>Finlandais: ROB-FIN 765 RP naïfs Janvier 2004 à décembre 2013 ADA, ETA, IFX, GOL</p>	<p>Survie 1^{ère} ligne: 87% à 6mois, 82% à 1an, 73% à 2ans, 67% à 3ans Survie 2^{ème} et 3^{ème} lignes confondues: 76% à 1an, 69% à 2ans, 64% à 3ans</p> <p>En 1^{ère} ligne: ADA > IFX (p=<0,05)</p>
<p>France: 2 études</p> <p>- SOUBRIER et PACCOU (2013) 193 patients</p> <p>- RIO et MARCELLI (2014) 78 patients</p>	<p>Survie 1^{ère} ligne = 2^{ème} ligne = 3^{ème} ligne</p> <p>Survie 1^{ère} ligne > 2^{ème} ligne (p=0,033), Survie 2^{ème} ligne = 3^{ème} ligne</p>

Conclusion

- Intérêt des biothérapies et de leur rotations dans le RP
 - Taux de maintien satisfaisant pour les 3 premières lignes
- Nouvelles molécules: anti interleukines et apremilast
 - Peu prescrites
 - Maintien du secukinumab encourageant
- **Stratégie thérapeutique dans le RP complexe**
 - Obtention de 2 AMM récentes:
 - nouvel anti-IL17: l'Ixekizumab (juillet 2018)
 - anti JAK: le tofacitinib (septembre 2018),
 - Perspectives thérapeutiques réelles en cours de développement

Merci de votre attention

