

Causes d'arrêts des traitements par aTNF- α chez des patients avec Polyarthrite Rhumatoïde Résultats de la cohorte Suisse

S. Martin Du Pan

A. Finckh

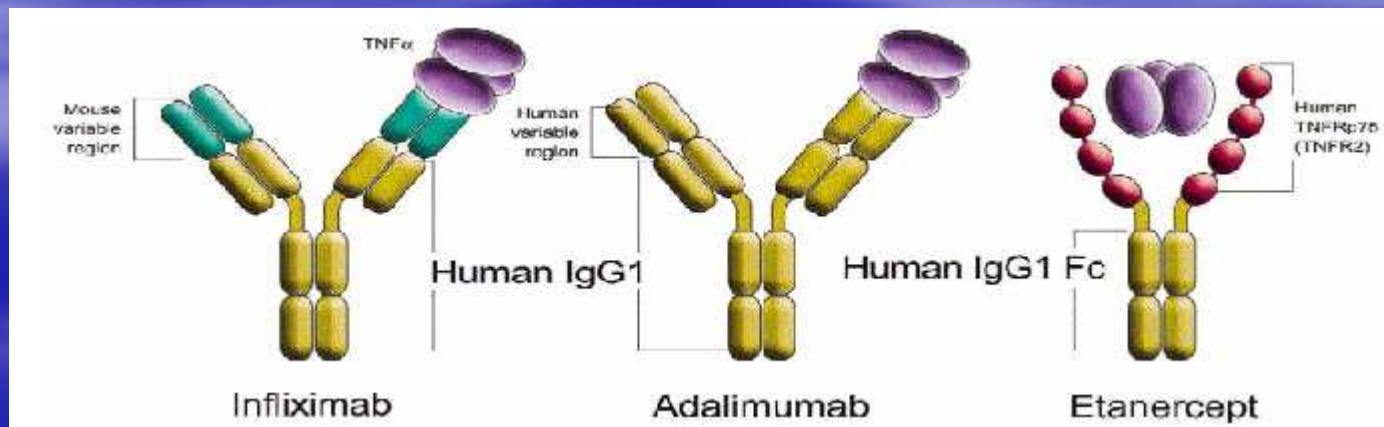
C. Gabay

Hôpitaux Universitaires de Genève

Aix-les-Bains 1 avril 2009

Background:

- Arrêt du traitement fréquent. Durée moyenne de traitement est de 2-3 ans.
- Différence entre les trois α TNF dans leur fonction biologique, leur liaison avec le TNF, leur pharmacocinétique, et lyse cellulaire médiée par les anticorps.
- Possible augmentation d'infections granulomateuses avec les AC monoclonaux comparée aux récepteurs solubles.



Objectifs:

- Analyser les causes d'arrêt d'aTNF dans une cohorte basée sur la population de PR.
- Comparer spécifiquement:
 - 1) fréquence de taux d'arrêt du tt
 - 2) causes d'arrêt entre ETA ADA et INF

Méthode:

- Population de Patients : SCQM pour RA

Mesure annuelle de:

Activité de la maladie, Dommage articulaire radiologique, caractéristiques du patient, questionnaires sur divers symptômes, tt actuel du patient, changements et effets secondaires

- Cabinets rhumatologiques privés (50%)
- Centres non académiques (30%)
- Centres académiques (20%)

Causes d'arrêt de traitement:

- Analyse de 653 /803 causes d'arrêt de traitement
- Categoriées comme **effets secondaires de l' aTNF** ou comme causes **non toxiques**
 - effets secondaires de l'aTNF: réactions systémiques aiguës, complications dermatologiques, complications infectieuses, tumeurs malignes, et causes variées
 - causes non toxiques: inefficacité du tt, préférence du patient pour un autre tt, (désir de) grossesse , rémission

- Design:

 - Etude de cohorte longitudinale observationnelle basée sur la population

- Outcome primaire:

 - Causes d'arrêt de traitement
 - Durée du traitement

- Analyse:

 - Cox proportional hazard model.
 - Ajustement pour des potentiels confondants: Activité de base de la maladie (DAS 28), fonction (HAQ), DMARDs et glucocorticoïdes concomitants, présence du facteur rhumatoïde, sexe, âge, durée de la maladie, échec à un aTNF préalable.

Résultats:

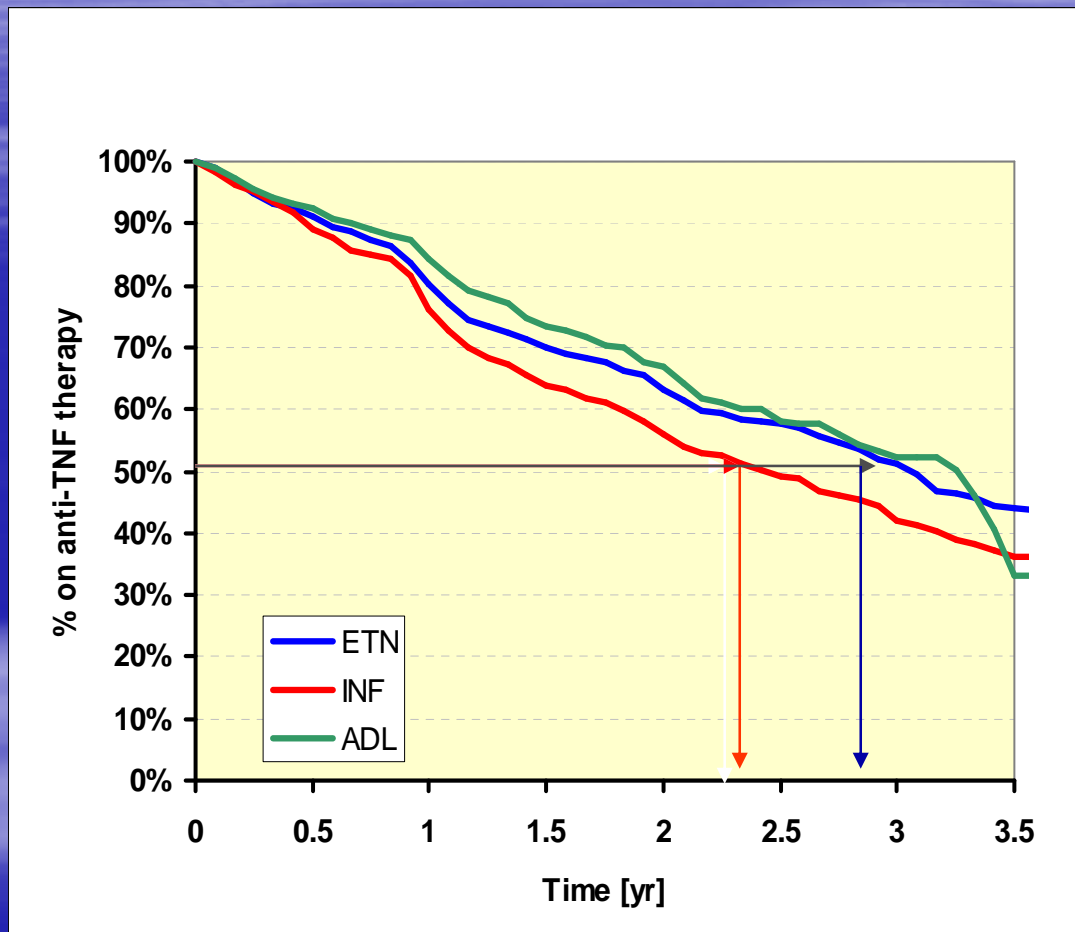
- 803 arrêts de traitement
 - ETN N= 309
 - ADA N= 249
 - INF N= 245
- Pour 2364 tt initiés
- Pas de différence significative dans les caractéristiques de base entre les trois groupes de traitement sauf pour
 - Methotrexate
 - échec préalable à un aTNF

Caractéristiques de base de la population étudiée

Caractéristiques de base	ETA N=887	ADA N=882	INF N=595	P
Age [ans]	54 (14)	55 (13)	53 (13)	0.16
Genre, masc [%]	22	21	24	0.42
Durée maladie [ans]	10 (9)	10 (9)	10 (9)	0.2
FR [%]	74	75	77	0.88
Echec aTNF préalable [%]	19	27	23	<0.001
RADAI:	4.23 (1.53)	4.14 (1.42)	4.27 (1.52)	0.066
Activité de maladie (DAS28)	4.31 (2.24)	4.16 (2.15)	4.29 (2.14)	0.37
Capacité fonctionnelle (HAQ)	1.25 (0.76)	1.17 (0.71)	1.32 (0.72)	0.117
DMARDs N (%)				
Methotrexate	486 (55)	541 (61)	439 (74)	<0.001
Leflunomide	151 (17)	160 (18)	99 (17)	0.765
Autres	164 (19)	181 (20)	101 (17)	0.246
Aucun DMARDs	252 (29)	195 (22)	67 (11)	<0.001
Glucocortic	312 (52)	439 (49)	312 (52)	0.409

Résultats indiqués en moyenne et DS

survie du traitement: comparaison entre les aTNFs



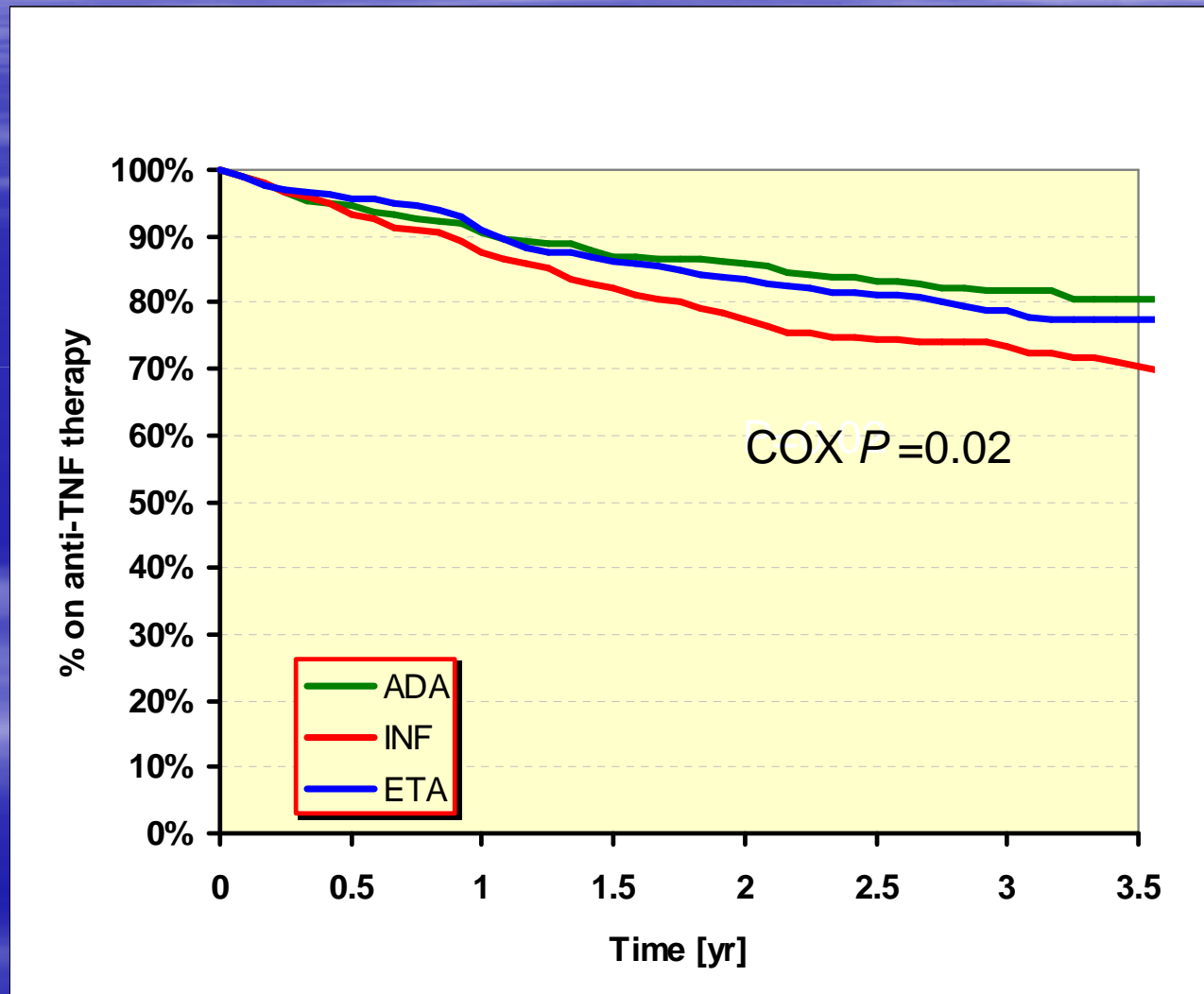
□ Durée médiane d'un aTNF
37 mois (IQR 13-57)

■ Différence ds les taux d'arrêt
entre les trois aTNF avec le taux
le plus haut d'arrêt pour l'INF

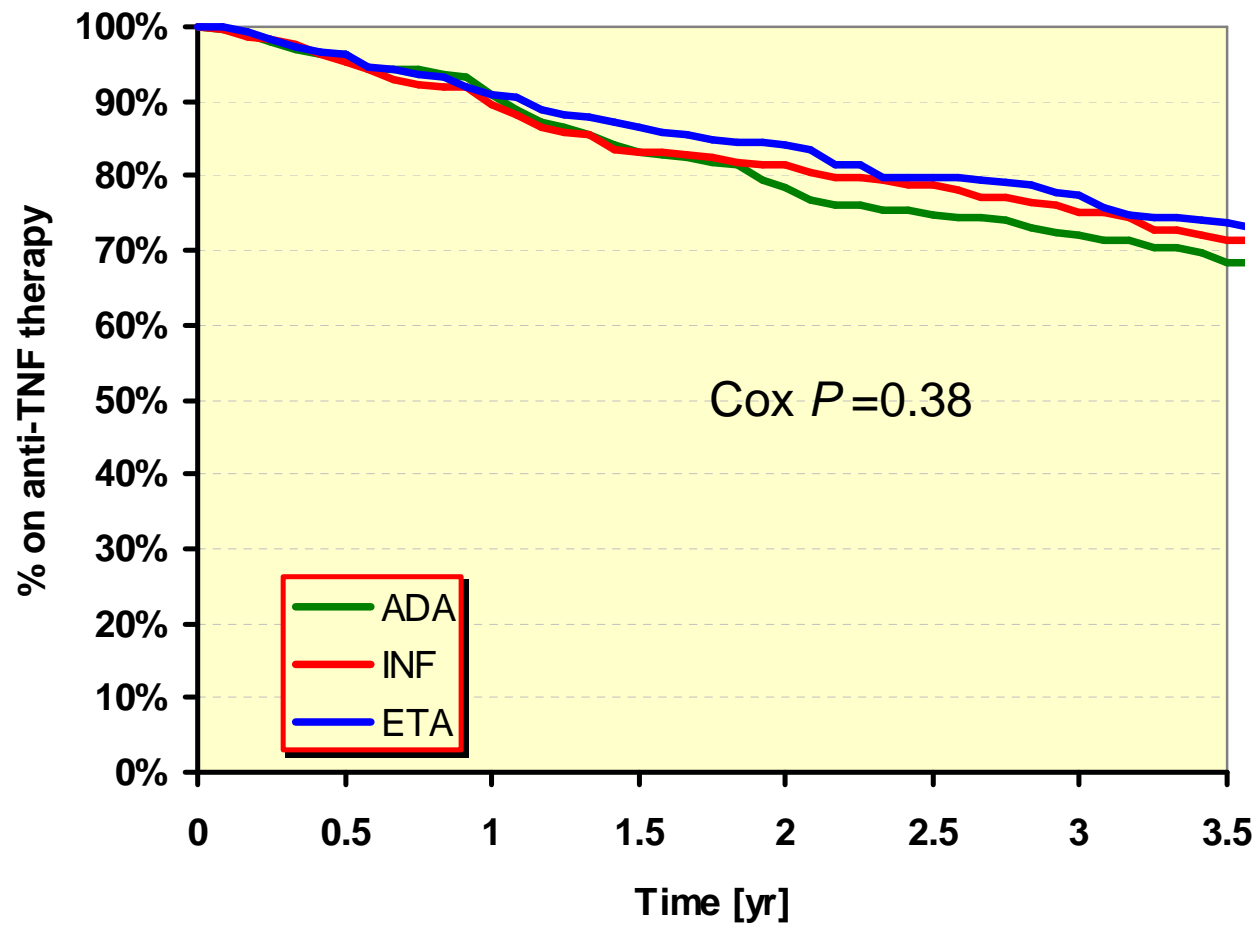
■ **Non ajusté:** $p=0.04$
INF: HR 1.19 99% (CI 0.98-1.45)]

■ **Ajusté:** $p<0.001$
INF [HR 1.24 (99% CI 1.01-1.51)]

Temps jusqu'à l'arrêt de l'aTNF pour effets secondaires



Temps jusqu'à l'arrêt de l'a TNF pour causes non toxiques



Causes globales d'arrêt de traitement

Effets secondaires:

Réac syst. aiguë: 105/653 (16%)

Compl dermatologique: 65/653 (10%)

Compl infectieuse: 89/653 (14%)

Tumeurs malignes: 15/653 (2%)

Variées: 157/653 (24%)

Causes non toxiques:

Inefficacité: 327/653 (50%)

Rémission: 22/653 (3.3%)

Préférence: 58/653 (8%)

Grossesse: 7/653 (1%)

Résultats causes d'arrêt du tt

- Différence significative entre les trois aTNF dans le taux d'arrêt dû à un effet secondaire (Cox p ajusté < 0.001)
 - INF : HR 1.4 (99% CI 1.003-1.96)
 - ADA : HR 0.68 (99% CI 0.47-0.98)
 - ETA : HR 1.02 (99% CI 0.74-1.43)

- Pas de différence significative entre les trois aTNF pour les taux d'arrêt d'origine non toxique
 - ADA : HR 0.88 (99% CI 0.64-1.19)
 - INF : HR 1.16 (99% CI 0.86-1.57)
 - ETA : HR 0.99 (99% CI 0.74-1.33)

Causes spécifiques d'arrêt d'aTNF sur effets secondaires

	INF N: 209 (%)	ETA N:237 (%)	ADA N: 213 (%)	P*
TS EFFETS SECONDAIRES:	108 (51.7)	118 (49)	92 (43.2)	0.093
Réaction systémique aiguë	50 (23.9)	24 (10)	31 (14.6)	<0.001
Infection	26 (12.4)	41 (17)	22 (10.3)	0.088
complication dermatologique	16 (7.6)	20 (8.4)	29 (13.6)	0.09
Tumeur maligne	8 (3.8)	5 (2.1)	2 (0.9)	0.12
Mort	2 (1)	0	2 (0.9)	0.33
Variées	46 (22.1)	54 (22.8)	57 (26.8)	0.78
Générales	14 (6.7)	13 (5.49)	9 (4.2)	0.46
Neuropsychiatriques	15 (7.2)	13 (5.49)	21 (9.9)	0.22
Ophtalmologiques	3 (1.4)	7 (2.9)	2 (0.9)	0.29
ORL	2 (1)	3 (1.3)	0	0.29
Cardiovasculaires	7 (3.3)	14 (5.9)	6 (2.8)	0.23
Pulmonaires	3 (1.4)	10 (4.21)	5 (2.3)	0.22
Gastroentérologiques	11 (5.2)	17 (7.2)	16 (7.5)	0.67
Rénales	4 (1.9)	7 (2.9)	0	0.003
Hématologiques	2 (1)	4 (1.69)	2 (0.9)	0.75
Ostéoarticulaires	6 (2.9)	4 (1.69)	4 (1.9)	0.63

Causes spécifiques non toxiques d'arrêt d'aTNF (suite)

	INF N: 209 (%)	ETA N:237 (%)	ADA N: 213 (%)	P
TOUTES CAUSES NON TOXIQUES	111 (53)	148 (63)	138 (64.8)	0.11
Inefficacité	90 (43)	125 (52)	112 (52.6)	0.17
Rémission:	5 (2.3)	5 (2.1)	12 (5.6)	0.11
Préférence du Patient:	17 (8.1)	23 (9.7)	18 (8.4)	0.9
(Désir de) Grossesse	3 (1.4)	2 (0.8)	2 (0.9)	0.8

Table 3: Causes d'arrêt de traitement. Analyse du temps jusqu'à l'événement (selon modèle de Cox proportional hazard, analyse ajustée)

Causes	INF Ref	ETA HR [95%CI] §	ADA HR [95%CI] §	<i>p</i>
<u>Ts effets secondaires</u>	1	0.79 [0.55-1.13]	0.67 [0.45-0.97]	0.02
<u>Réaction systém aigüe</u>	1	0.4 [0.21-0.78]	0.56 [0.29-1.09]	0.018
<u>Compl. dermatologique</u>	1	0.85 [0.43-1.70]	1.04 [0.54-2.02]	0.81
<u>Infection</u>	1	1.14 [0.68-1.92]	0.56 [0.30-1.04]	0.18
<u>Néoplasie</u>	1	0.54 [0.16-1.85]	0.20 [0.37-1.06]	0.12
<u>Varié</u>	1	0.81 [0.55-1.19]	0.85 [0.58-1.25]	0.55
<u>Ttes causes non toxiques</u>	1	0.90 [0.64-1.26]	0.82 [0.58-1.18]	0.38
<u>Inefficacité</u>	1	0.95 [0.71-1.26]	0.82 [0.61-1.11]	0.42
<u>Rémission</u>	1	0.85 [0.22-3.3]	1.10 [0.36-3.44]	0.91
<u>Souhait de grossesse</u>	1	0.75 [0.10-5.55]	1.89 [0.24- 14.9]	0.95
<u>Préférence</u>	1	0.68 [0.37-1.45]	0.85 [0.41-1.77]	0.68

Points forts et limites:

+

- Cohorte large basée sur la population
 - biais de sélection↓
 - ajustement pour facteurs confondants
- Causes d'arrêt du traitement rapportées par le médecin traitant en charge

-

- 81 % des causes d'arrêt ont pu être identifiées à ce jour.
- Potentiels facteurs confondants non mesurés et biais.

Conclusions:

- INF: taux d'arrêt plus élevé que ETA et ADA, survie du médicament plus courte.
- Différence significative dans les causes d'arrêt sur effets secondaires entre les trois aTNF.
 - Plus de réactions systémiques aiguës avec INF
- Pas de différence entre les causes d'arrêt non toxiques entre trois aTNF
 - Notamment pas de différence ds les taux d'arrêt sur inefficacité et préférence du patient.

Causes	INF n=209	ETA n=237	ADA n=213	P°
Suivi de patients sur anti-TNF	1042	1660	1165	
<u>Patients-années</u>				
Tous les effets secondaires	108 (51.7)	118 (49)	92 (43.2)	0.093
<u>Réaction systémique aiguë *</u>	50 (23.9)	24 (10)	31 (14.6)	<0.001
Infection	26 (12.4)	41 (17)	22 (10.3)	0.088
Complication <u>dermatologique</u>	16 (7.6)	20 (8.4)	29 (13.6)	0.09
<u>Néoplasie</u>	8 (3.8)	5 (2.1)	2 (0.9)	0.12
Mort	2	0	2	0.33
Complications <u>variées</u>	46 (22.1)	54 (22.8)	57 (26.8)	0.78
❖ <u>Générales #</u>	14 (6.7)	13 (5.49)	9 (4.2)	0.46
❖ <u>Neuropsychiatrique</u>	15 (7.2)	13 (5.49)	21 (9.9)	0.22
❖ <u>Ophthalmologique</u>	3 (1.4)	7 (2.9)	2 (0.9)	0.29
❖ ORL	2 (1.0)	3 (1.3)	0	0.29
❖ <u>Cardiovasculaire</u>	7 (3.3)	14 (5.9)	6 (2.8)	0.23
❖ <u>Pulmonaire</u>	3 (1.4)	10 (4.21)	5 (2.3)	0.22
❖ <u>Gastroenterologique</u>	11 (5.2)	17 (7.2)	16 (7.5)	0.67
❖ <u>Néphrologique</u>	4 (1.9)	(2.9)	0	0.03
❖ <u>Hématologique</u>	2 (1.0)	4 (1.69)	2 (0.9)	0.75
❖ <u>Ostéoarticulaire</u>	6 (2.9)	4 (1.69)	4 (1.9)	0.63

SCQM

- Bilan annuel activité maladie érosions Rx fonction qualité de vie traitements effets secondaires
- 70-80% population suisse est représentée
- ~ 50% pratique privée ~30% hôpitaux non universitaires ~20% hôpitaux universitaires

Inclusion:

- Tous les patients inclus dans la base de données traités par anti TNF entre janvier 1997 et décembre 2006.
- Si cause d'arrêt ou durée de traitement pas claire courrier au médecin traitant (x 2)

Outcome I aire:

- Durée du traitement
- Causes spécifiques d'arrêt

Table 1: Caractéristiques de base de la population étudiée

<u>Caractéristiques de base</u>	INF (N=595)	ETA (N=887)	ADA (N=882)	<i>P</i> *
Age§ [ans]	53 ±13	54 ±14	55 ± 13	0.16
<u>Sexe, masculin</u> [%]	24	22	21	0.42
Durée de la maladie* [ans]	10 ± 9	10 ± 9	10 ± 9	0.2
FR [%]	77	74	75	0.88
Echec préalable à un anti-TNF [%]	23%	19%	27%	<0.001
DAS 28*	4.27 ±1.52	4.23 ±1.53	4.14 ±1.42	0.066
RADAI*	4.29 ±2.14	4.31 ±2.24	4.16 ±2.15	0.37
HAQ*	1.32 ±0.72	1.25 ±0.76	1.17 ± 0.71	0.117
<u>DMARDs</u> # N (%)				
<u>Methotrexate</u>	439 (74)	486 (55)	541 (61)	<0.001
<u>Leflunomide</u>	99 (17)	151 (17)	160 (18)	0.765
<u>Autre</u>	101 (17)	164 (19)	181 (20)	0.246
<u>Sans DMARD</u>	67 (11)	252 (29)	195 (22)	0.000
<u>Glucocorticoïdes</u> N (%)	312 (52)	460 (52)	439 (49)	0.409

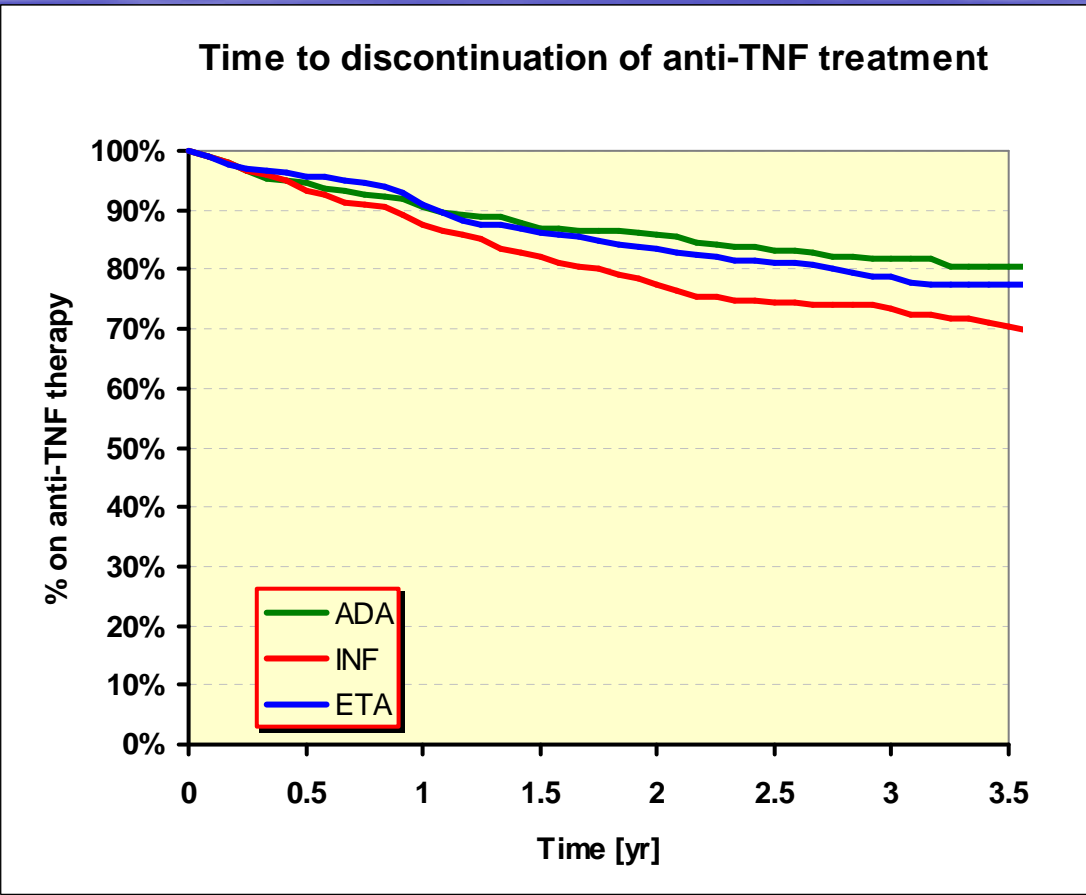
Table 2: Causes d'arrêts de traitements: Nombre d'événements par agent d'anti-TNF
(analyse non ajustée)

Causes	INF	ETA	ADA	P°
Temps-personne tot sur anti-TNF (ans)	1042	1660	1165	
N	N= 209	N=237	N= 213	
Tous les effets secondaires	108 (51.7)	118 (49)	92 (43.2)	0.093
<u>Réaction systémique aiguë *</u>	50 (23.9)	24 (10)	31 (14.6)	<0.001
Infection	26 (12.4)	41 (17)	22 (10.3)	0.088
Complication dermatologique	16 (7.6)	20 (8.4)	29 (13.6)	0.09
<u>Néoplasie</u>	8 (3.8)	5 (2.1)	2 (0.9)	0.12
Mort	2	0	2	0.33
Complications variées	46 (22.1)	54 (22.8)	57 (26.8)	0.78
❖ <u>Générales #</u>	14 (6.7)	13 (5.49)	9 (4.2)	0.46
❖ <u>Neuropsychiatrique</u>	15 (7.2)	13 (5.49)	21 (9.9)	0.22
❖ <u>Ophthalmologique</u>	3 (1.4)	7 (2.9)	2 (0.9)	0.29
❖ <u>ORL</u>	2 (1.0)	3 (1.3)	0	0.29
❖ <u>Cardiovasculaire</u>	7 (3.3)	14 (5.9)	6 (2.8)	0.23
❖ <u>Pulmonaire</u>	3 (1.4)	10 (4.21)	5 (2.3)	0.22
❖ <u>Gastroenterologique</u>	11 (5.2)	17 (7.2)	16 (7.5)	0.67
❖ <u>Néphrologique</u>	4 (1.9)	(2.9)	0	0.03
❖ <u>Hématologique</u>	2 (1.0)	4 (1.69)	2 (0.9)	0.75
❖ <u>Ostéoarticulaire</u>	6 (2.9)	4 (1.69)	4 (1.9)	0.63
Causes non toxiques	111 (53)	148 (63)	138 (64.8)	0.11
<u>Inefficacité</u>	90 (43)	125 (52)	112 (52.6)	0.17
<u>Grossesse</u>	3 (1.4)	2 (0.8)	2 (0.9)	0.80
<u>Rémission</u>	5 (2.3)	5 (2.1)	12 (5.6)	0.11
<u>Préférence</u>	17 (8.1)	23 (9.7)	18 (8.4)	0.90

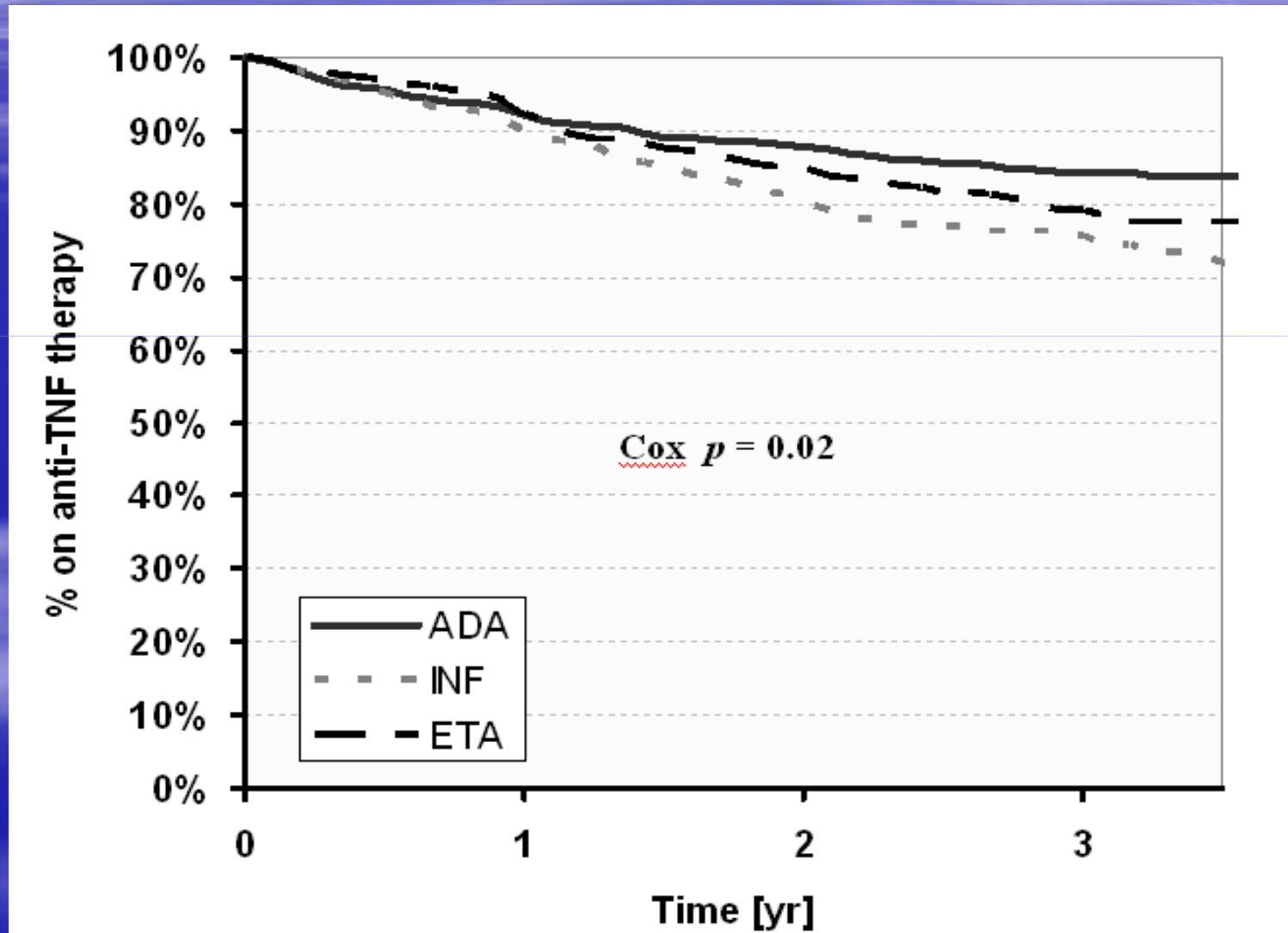
Table 2: Causes d'arrêts de traitements: Nombre d'événements par agent d'anti-TNF
(analyse non ajustée)

Causes	INF	ETA	ADA	P°
Temps-personne tot sur anti-TNF (ans)	1042	1660	1165	
N	N= 209	N=237	N= 213	
Tous les effets secondaires	108 (51.7)	118 (49)	92 (43.2)	0.093
<u>Réaction systémique aigüe *</u>	50 (23.9)	24 (10)	31 (14.6)	<0.001
Infection	26 (12.4)	41 (17)	22 (10.3)	0.088
Complication dermatologique	16 (7.6)	20 (8.4)	29 (13.6)	0.09
<u>Néoplasie</u>	8 (3.8)	5 (2.1)	2 (0.9)	0.12
Mort	2	0	2	0.33
Complications variées	46 (22.1)	54 (22.8)	57 (26.8)	0.78
❖ <u>Générales #</u>	14 (6.7)	13 (5.49)	9 (4.2)	0.46
❖ <u>Neuropsychiatrique</u>	15 (7.2)	13 (5.49)	21 (9.9)	0.22
❖ <u>Ophthalmologique</u>	3 (1.4)	7 (2.9)	2 (0.9)	0.29
❖ <u>ORL</u>	2 (1.0)	3 (1.3)	0	0.29
❖ <u>Cardiovasculaire</u>	7 (3.3)	14 (5.9)	6 (2.8)	0.23
❖ <u>Pulmonaire</u>	3 (1.4)	10 (4.21)	5 (2.3)	0.22
❖ <u>Gastroenterologique</u>	11 (5.2)	17 (7.2)	16 (7.5)	0.67
❖ <u>Néphrologique</u>	4 (1.9)	(2.9)	0	0.03
❖ <u>Hématologique</u>	2 (1.0)	4 (1.69)	2 (0.9)	0.75
❖ <u>Ostéoarticulaire</u>	6 (2.9)	4 (1.69)	4 (1.9)	0.63
Causes non toxiques	111 (53)	148 (63)	138 (64.8)	0.11
<u>Inefficacité</u>	90 (43)	125 (52)	112 (52.6)	0.17
<u>Grossesse</u>	3 (1.4)	2 (0.8)	2 (0.9)	0.80
<u>Rémission</u>	5 (2.3)	5 (2.1)	12 (5.6)	0.11
<u>Préférence</u>	17 (8.1)	23 (9.7)	18 (8.4)	0.90

Time to discontinuation of anti-TNF treatment



Temps jusqu'à l'arrêt de l'aTNF pour effets secondaires



Temps jusqu'à l'arrêt de l'anti TNF pour causes non toxiques

