

17

## Ce que nous apprend Le registre REGATE (REGistry-RoAcTEmra)

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Description du registre REGATE

L'objectif principal du registre REGATE est de connaître la tolérance et l'efficacité du tocilizumab en pratique courante dans la PR. Il s'agit d'un registre prospectif, avec une durée de suivi de cinq ans pour les patients traités pour une PR, promu par la SFR.

Des attachés de recherche clinique colligent les données de tolérance et d'efficacité à l'initiation du traitement, à 3, 6 mois puis tous les 6 mois au cours de la période de suivi. Les données concernant les événements d'intérêt particulier : infections sévères, les cancers, les réactions aux perfusions, grossesse, perforations digestives, accidents cardiovasculaires, cytopénie, cytolyse, sont confirmées par la lecture des dossiers par les coordonnateurs de l'étude (J. Sibilia, J. Morel). Le registre REGATE a un conseil scientifique qui décide des analyses à conduire et interprète leurs résultats avec le méthodologiste de ces registres (P. Ravaud).

Cette méthodologie du registre REGATE a déjà été utilisée dans les autres registres de la SFR, comme le registre ORA (patients traités par abatacept) ou le registre AIR-PR et AIR (patients traités par rituximab) <sup>(1)</sup>.

### Polyarthrite rhumatoïde

#### ● Caractéristiques des patients traités en pratique courante

1497 patients atteints de PR ont été inclus dans le registre REGATE entre janvier 2011 et mai 2013. La dernière analyse des résultats a été réalisée sur une base gelée le 5 mars 2015 <sup>(2)</sup>. 78 centres (CHU, CH) ont participé à l'inclusion de 1491 patients atteints de PR. 1491 ont été analysés car 6 n'avaient pas eu de visite de suivi.

Les caractéristiques à l'inclusion des 1491 étaient les suivantes :

- 79,2%, étaient des femmes avec un âge moyen de  $56,6 \pm 13,6$  ans ;
- la durée d'évolution de la PR était de  $12,2 \pm 9,9$  ans ;
- le nombre moyen de DMARDs de  $2,3 \pm 1,4$ , 78,5% avaient du facteur rhumatoïde ;
- et 78,5% avaient du facteur rhumatoïde et 81,6% des ACPA positifs.

Parmi les antécédents avant l'initiation du tocilizumab :

- 80 (5,4%) avaient une histoire de cancer ;
- 75 (5,1%) un antécédent d'infection sévère ;
- 286 (19,1%) un antécédent d'événement cardiovasculaire ;
- et 124 (8,3%) une dyslipidémie.

Seuls 234 patients (15,8%) avaient reçu du tocilizumab comme première biothérapie et le nombre moyen de biomédicament avant l'introduction du tocilizumab était de  $2,0 \pm 1,5$ . Le dernier agent biologique prescrit avant l'initiation du tocilizumab était un anti-TNF $\alpha$  pour 52% des patients, du rituximab pour 13,6%, de l'abatacept pour 18,6% et un autre agent biologique (kineret, ocrelizumab) pour 1,1%. La durée médiane entre la dernière administration du précédent biologique et la première perfusion de tocilizumab était de 1,6 mois (0-120).

#### ● Modalités de prescription du tocilizumab

Avant l'introduction du TCZ, le score DAS28 moyen était de  $5,1 \pm 1,35$  avec une CRP de 12 mg/l (4-30) et une VS de 26 mm (12-45). Le TCZ était associé à un DMARD pour 59,8% des patients, essentiellement du méthotrexate (79,5%) ; 68,4% des patients recevaient des corticoïdes avec une posologie moyenne de  $10,9 \pm 23,6$  mg/j. Le TCZ était administrée en monothérapie pour 40,2% des patients et 59,8% avaient un DMARD associé essentiellement au MTX (82,5%). Après un suivi médian de 2 ans, 62% sont toujours traités par tocilizumab.

#### ● Tolérance

1491 patients ont eu au moins une visite de suivi à la date du 5 mai 2015 avec un suivi moyen de  $27,6 \pm 13,1$  mois ce qui représente une exposition de 2553 PA jusqu'à l'infection sévère.

125 infections sévères pour 119 patients (ayant conduit à une hospitalisation et/ou à une antibiothérapie intraveineuse) ont été observées, soit 4,7 infections sévères pour 100 PA (IC95% 3,8-5,5) (32 parties molles, 35 broncho-pulmonaires, 13 gastro-intestinales, 16 articulaires, et 16 génito-urinaires).

Le délai entre la dernière perfusion de TCZ et l'infection sévère était en moyenne de 12,8 mois (+/- 10,6). L'incidence des infections sévères était stable sur les 3 années de suivi dans le registre. La probabilité de ne pas avoir d'infection sévère dans notre registre à 36 mois était de 87,3% (IC95% 84,9-89,7). L'évolution était favorable dans la majorité des cas. Une chirurgie a été nécessaire pour 16 patients. Trois décès sont survenus suite à l'infection : 1 pyélonéphrite avec choc septique et 2 pneumonies liées à un *Haemophilus influenzae* et un *Pneumocystis carinii*. Un germe a été isolé pour 41 patients. *Staphylococcus* et *Streptococcus* étaient les bactéries les plus fréquemment identifiées dans 14 et 5 cas respectivement. Un bacille gram négatif était isolé dans 13 cas (un *Haemophilus influenzae*, un *Klebsiella pneumoniae*).

Selon la définition des infections opportunistes non virales, deux infections ont été rapportées : une pneumocystose et une tuberculose. Sept infections liées à un virus ont été documentées : deux à virus de la varicelle et zona (VZV), deux à parvovirus B19, un à virus respiratoire (RSV), un à virus Herpes simplex virus, un à

virus Herpes simplex virus (HSV), et un à virus influenza. En analyse multivariée et après ajustement pour l'âge et la durée de la PR et après imputation pour les données manquantes, les facteurs associés aux infections sévères étaient un taux de PNN  $>5000/\text{mm}^3$  à l'initiation du TCZ et une association au léflunomide. Les PR ACPA étaient en revanche moins sujettes à développer une infection sévère.

Le taux d'incidence d'infections sévères observées dans le registre REGATE est comparable aux données issues des essais cliniques pivots européens et américains avec leur extension.

Ainsi, pour 4211 PR inclus dans les essais randomisés contrôlés utilisant du TCZ et 3512 patients qui ont poursuivi le TCZ sur une période de 4,6 ans, correspondant à une exposition de 12 293 PA, le taux d'infections sévères était de 5 pour 100 PA <sup>(3)</sup>. Une méta-analyse réalisée à partir de 6 études pivots japonaises et 5 études d'extension incluant 601 PR avec une durée d'exposition de 3,8 ans correspondant à 2188 PA, le taux d'incidence d'infections sévères étaient de 6,22 pour 100 PA <sup>(4)</sup>. Dans le registre allemand ROUTINE qui a inclus 850 PR patients, le taux d'infections sévères étaient de 9,8/100 PA <sup>(5)</sup>. En utilisant une définition différente des infections (primary System Organ Class), les taux d'infections sévères étaient de 4,4/100 PA. Dans une autre cohorte allemande de 112 patients, le taux d'infections sévères étaient de 17,9/100 PA mais la durée d'exposition n'était pas précisée dans cette étude <sup>(6)</sup>. Dans les registres français ORA et AIR\_PR, les taux d'infections sévères étaient respectivement de 4,1/100 PA pour l'abatacept et 5/100 PA pour le rituximab <sup>(7-8)</sup>.

A partir des données des 1491 patients suivis dans le registre REGATE, 175 interventions ont été réalisées pour 167 patients avec en majorité une chirurgie orthopédique ( $n = 103$  ; 58,9%) <sup>(9)</sup>. Ces patients étaient surtout des femmes (84%), d'âge moyen 58,11 +/- 12,83 ans et la durée de la PR était de 14,96 +/- 11,29 ans. Le délai entre la dernière perfusion de TCZ et l'intervention chirurgie était en moyenne de 4,94 +/- 1,74 semaines. Quinze complications post opératoires (8,6%) sont survenues malgré un arrêt du TCZ en moyenne avec 10 complications infectieuses sévères (5,7%) déclarées. Parmi elles, on distingue 7 infections du site opératoire. Les complications de la plaie (infection ou retard de cicatrisation) concernaient 4 chirurgies. Aucun décès n'a été observé. En analyse univariée, il existe une tendance à un risque de complication post chirurgicale en cas de traitement par corticoïde ( $p=0,096$ ), ou un traitement par rituximab dans l'année précédent le TCZ ( $p = 0,074$ ).

L'analyse multivariée montre qu'un traitement par rituximab l'année précédente tend à être associé à une complication post-chirurgicale (OR = 3,27 ; IC95% 0,92-11,49,  $p = 0,052$ ). Le risque d'infection post opératoire, tend à être augmenté en cas d'antécédent de diabète ( $p = 0,091$ ), de chirurgie du pied ( $p = 0,095$ ), et le nombre de perfusions par TCZ avant la chirurgie ( $p = 0,084$ ) en analyse univariée. En analyse multivariée, cette tendance était toujours observée pour la chirurgie du pied (OR = 3,17 ; IC95% 0,82-12,21  $p = 0,078$ ) et le diabète (OR = 3,73 ; IC95% 0,88-15,79,  $p = 0,057$ ). La fréquence des complications post-opératoires sous TCZ est comparable à celle observée avec les autres biomédicaments. **Le respect des délais**

d'arrêt du TCZ (4 à 8 semaines) avant la chirurgie peut expliquer l'absence d'identification de facteur prédictif de complication post-opératoire. Au vu de ces résultats, il conviendrait en cas de corticothérapie, de diabète et de chirurgie du pied et de la cheville de bien respecter les délais d'arrêt du TCZ avant chirurgie et de surveiller étroitement le patient.

#### ● Efficacité

Il faut être prudent dans l'interprétation des données d'efficacité dans une étude observationnelle. Il faut prendre en compte les limites inhérentes à la méthodologie utilisée : évaluation du DAS28 par différents examinateurs, données manquantes. Ainsi, la réponse EULAR n'a pu être évaluée que chez 956 patients à 6 (+/-2) mois après le premier cycle : 55,75% des patients avaient une bonne réponse EULAR et 26,78% une réponse modérée. A 6 mois, la variation moyenne du DAS28 était de 2,26 ( $\pm 1,70$ ) et 63% des patients avaient un DAS28 <3,2.

Une autre manière d'analyser l'efficacité dans les registres est d'étudier la maintenance thérapeutique. A partir des données disponibles pour 1491 patients avec un suivi moyen de 2 ans, 62% des patients sont toujours traités par tocilizumab. Sur les 471 patients considérés en échec, 68 % l'étaient pour inefficacité, 17% pour un effet secondaire ou décès (n=6) et 4,9% pour une autre raison.

Ces résultats sont proches de ceux observés dans deux autres registres.

Dans le registre suédois ARTIS, sur 522 patients analysés et des caractéristiques similaires aux patients inclus dans le registre REGATE, 80,3% des patients étaient répondeurs EULAR avec 37% en rémission DAS28 et 55% en activité faible <sup>(10)</sup>. Le maintien thérapeutique était de 63% et 50% après respectivement un et deux ans de suivi.

Dans le registre danois DANBIO, 290 patients analysés, le maintien thérapeutique était également de 66% à un an et 58% à deux ans alors que quasiment tous les patients avaient reçu un anti-TNF $\alpha$  avant d'être traités par tocilizumab <sup>(11)</sup>.

### Conclusion

Le registre REGATE montre que la plupart des patients traités par tocilizumab avaient préalablement reçu un traitement anti-TNF $\alpha$  (87%) même si ce biomédicament a l'AMM en première ligne. En pratique, le tocilizumab est fréquemment prescrit en monothérapie (39%). Le taux d'infections sévères (4,7/100PA) n'est pas très différent des études pivots et des premiers registres européens de PR traités par TCZ.

## Références

1. Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:222-9.
2. Morel J, Constantin A, Baron G et al. Risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in The French Registry REGATE (REGistry -RoAcTEmra). *Ann Rheum Dis* 2016;75(Suppl2):S511.
3. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS et al. Long-Term Safety of Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis: a Cumulative Analysis of Up to 4.6 Years of Exposure. *J Rheumatol* 2013;40:768-80.
4. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long term extensions. *Mod Rheumatol.* 2010;20:222-32.
5. Iking-Konert C, von Hinuber U, Richter C et al. ROUTINE-a prospective, multicentre, non-interventional, observational study to evaluate the safety and effectiveness of intravenous tocilizumab for the treatment of active rheumatoid arthritis in daily practice in Germany. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:624-35.
6. Lang VR, Englbrecht M, Rech J et al. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:852-7.
7. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T et al. Risk factor for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:2625-32.
8. Salmon JH, Gottenberg JE, Ravaud P et al. Predictive risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept in common practice: results from the Orencia and Rheumatoid Arthritis (ORA) registry. *Ann Rheum Dis* 2016. 75:1108-13
9. Locci M, Lukas C, Combe B et al. Surgery safety in patients treated with Tocilizumab for rheumatoid arthritis : data from the REGATE registry. *Ann Rheum Dis* 2016;75 (Suppl2):S720.
10. Forsblad-d'Elia H, Bengtsson K, Kristensen LE, Jacobsson LTH. Drug Survival, Efficacy and Predictors for Survival On Tocilizumab in Real-Life Patients with Rheumatoid Arthritis; Results From the Swedish Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2012;64(Suppl):S201.
11. Leffers HC, Østergaard M, Glinborg B et al. Two-Year Drug Survival and Treatment Effect of Abatacept and Tocilizumab in the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Routine Care. Results From the Nationwide Danish Danbio Registry. *Arthritis Rheum* 2012;64 (supplement):S543.