

Registre des Biothérapies de la Société Marocaine de Rhumatologie (RBSMR) : méthodes et résultats préliminaires des données à l'inclusion.

The Moroccan registry of biological therapies in rheumatic diseases (RBSMR): methods and preliminaries results.

Ihsane Hmamouchi^{1,2}, Redouane Abouqal², Lahsen Achemlal³, Fadoua Allali⁴, Rachid Bahiri⁵, Imane El Bouchti⁶, Imad Ghoulani⁷, Hasna Hassikou⁸, Taoufik Harzy⁹, Linda Ichchou¹⁰, Oufae Mkinsi¹¹, Radouane Niamane¹², Abdellah El Maghraoui¹³.

1 Unité de Rhumatologie, Centre Hospitalier Provincial Temara, Maroc ;

2 Laboratoire de Biostatistiques, de Recherche Clinique et d'Epidémiologie (LBRCE), Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat, Maroc ;

3 Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire Mohamed V, CHU Ibn Sina, Rabat, Maroc

4 Service de Rhumatologie B, Hôpital El Ayachi, CHU Rabat-Salé, Maroc ;

5 Service de Rhumatologie A, Hôpital El Ayachi, CHU Rabat-Salé, Maroc ;

6 Service de Rhumatologie, Hôpital Arrazi, CHU Mohammed VI, Marrakech, Maroc ;

7 Service de Rhumatologie, CHU Agadir, Maroc ;

8 Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire Meknès, CHU Hassan II, Maroc ;

9 Service de Rhumatologie, CHU Hassan II Fès, Maroc ;

10 Service de Rhumatologie, CHU Mohammed VI Oujda, Maroc ;

11 Service de rhumatologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc ;

12 Service de rhumatologie, Hôpital Militaire Avicenne, CHU Mohammed VI, Marrakech, Maroc ;

13 Cabinet de Rhumatologie, Rabat, Maroc.

DOI: 10.24398/A.344.2019;

Rev Mar Rhum 2019; 49:32-7

Résumé

INTRODUCTION : Les registres nationaux de médicaments biologiques se sont révélés utiles pour les patients atteints de maladies rhumatismales et ont fourni des données importantes de la vraie vie. Au Maroc, nous manquons de données de tolérance de ces médicaments coûteux.

L'objectif de ce travail est de décrire la méthodologie du Registre des Biothérapies de la Société Marocaine de Rhumatologie (RBSMR) ainsi que les résultats préliminaires des données à l'inclusion.

PATIENTS ET METHODES : Il s'agit d'un registre historico-prospectif multicentrique de patients ayant une polyarthrite rhumatoïde (PR) ou une spondyloarthrite (SpA), traités par des médicaments biologiques dans les 10 services universitaires de rhumatologie du Maroc. Les patients sont évalués tous les six mois et chaque fois qu'ils subissent un événement indésirable ou un changement de traitement, avec un suivi programmé de 3 ans. Un questionnaire électronique est complété à chaque visite par l'investigateur. L'inclusion a débuté en Juin 2017 et s'est terminée en Janvier 2019, date du premier gel de la base de données.

RÉSULTATS : Le nombre de patients inclus était de 441, dont 419 patients validés (225 patients suivis pour PR et 194 suivis pour SpA). L'âge moyen des patients atteints de PR était de $51,9 \pm 11,3$ ans, dont 197 femmes (87,1%). La durée moyenne de la maladie était de $11,8 \pm 8,3$ ans et la durée médiane du traitement était de 125 semaines dont 42% en initiation. Les biologiques utilisés étaient par ordre décroissant le rituximab (60,0%), le tocilizumab (23,1%), l'etanercept (7,6%), l'adalimumab (6,2%), l'infliximab (0,9%) et le golimumab (0,9%). L'âge moyen des patients ayant une SpA était de $40,4 \pm 13,8$ ans, 123 patients étaient des hommes (63,4%), la durée médiane du traitement biologique en cours était de 84 semaines (31 ; 290) dont 60% en initiation. Les biologiques utilisés dans la SpA étaient par ordre de fréquence décroissant l'etanercept (33,2%), l'adalimumab (30,1%), l'infliximab (24,5%), le sekukinumab (1,0%) et le golimumab (0,5%).

CONCLUSION : Le RBSMR a fini sa phase de recrutement et pourrait nous permettre de répondre à différentes questions sur la tolérance et le maniement des biologiques dans la PR et les SpA dans la vraie vie de notre contexte marocain.

Mots clés : Registre; Biothérapie; Polyarthrite rhumatoïde; Spondyloarthrites.

Abstract

BACKGROUND : National registries of biologic drugs have proven to be valuable in patients with rheumatic diseases in real-life situations. There is a lack of this kind of studies in North Africa.

Objectives of the study is to describe the methods and the preliminary results of the Moroccan registry of biological therapies in rheumatic diseases (RBSMR).

METHODOLOGY : Multicentric historical-prospective registry of patients treated for rheumatoid arthritis (RA) or Spondyloarthritis (SpA) with biologics in the 10 rheumatology departments of the university hospitals of Morocco with a planned follow-up of 3 years. An electronic questionnaire collects efficacy and tolerance data at least every six months and whenever patients experience an adverse event or a change in treatment. Inclusion period extended from May 2017 to January 2019.

RESULTS : The registry enrolled 441 patients, 419 patients was eligible (225 RA, 194 SpA). The mean age of patients with RA was $51,9 \pm 11,3$ years, 197 women (87.1%), the average disease duration was 11.8 years (8.3) and the median duration of treatment was 125 weeks including 42% initiating therapy. For RA patients, the biologics used were rituximab (60.0%), tocilizumab (23.1%), etanercept (7.6%), adalimumab (6.2%), infliximab (0.9%) and golimumab (0.9%). The average age of SpA patients was $40,4 \pm 13,8$ years, 123 men (63.4%), the median duration of treatment was 84 weeks, including 60% initiating therapy. The biologics used in SpA were etanercept (33.2%), adalimumab (30.1%), infliximab (24.5%), sekukinumab (1.0%) and Golimumab (0.5%).

CONCLUSIONS : RBSMR has achieved its recruitment time and will be able to answer various questions about the safety and the management of the biologics in RA and SpA in the Moroccan population.

Key words : Registry ; Biotherapy; Rheumatoid arthritis; Spondyloarthritis.

L'avènement des biothérapies a constitué un tournant majeur dans la gestion des maladies rhumatismales inflammatoires chroniques transformant ce qui était considéré comme des maladies incurables menant à des déformations et à une destruction articulaire en des pathologies pouvant être totalement contrôlées (1,2).

Bien que l'efficacité des produits biologiques ait été démontrée par de multiples essais cliniques randomisés (3,4), certains domaines ne peuvent être évalués du fait du design de ces études.

En effet, la nature des patients recrutés dans les essais cliniques rendent leurs résultats difficilement transposables à la vraie vie (les patients inclus ont peu de comorbidités, pas de notion sur l'historique des médicaments reçus...). En outre, dans les essais cliniques, la durée de suivi des patients étant courte, des effets latents, tels que le risque de malignité, risqueraient de ne pas être observés. De plus, elles ne peuvent pas être utilisées pour évaluer la pratique clinique de la vraie vie (5-7).

Un registre de biothérapies est une étude de cohorte comprenant la saisie de données détaillées sur les éléments du diagnostic, les dates de début et de fin des traitements, ainsi que les résultats des traitements biologiques en terme d'efficacité et de tolérance. Ces résultats peuvent inclure l'activité de la maladie, l'évaluation de la qualité de vie, les comorbidités ainsi que la survenue d'effets indésirables.

Le registre allemand (8) a révélé qu'une majorité de patients recevant des anti-TNF pour la PR n'aurait pas été éligible pour participer à des essais cliniques. Ceci s'explique à la fois par une proportion de patients trop sévères pour y participer, et également par une proportion de patients dont la maladie n'était pas suffisamment active pour être éligibles. Des données plus récentes du registre britannique (9) ont montré que les patients qui commencent le rituximab ou le tocilizumab en tant que médicament biologique de première ligne, par opposition à un anti TNF, présentent des fréquences plus élevées de comorbidités telles qu'un cancer antérieur ou une maladie pulmonaire interstitielle, conditions qui empêchent souvent la participation dans les essais cliniques.

Le RBSMR pour Registre des Biothérapies de la Société Marocaine de Rhumatologie est le premier registre

national incluant des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de spondyloarthrite traités avec des agents biologiques et ayant un suivi prospectif de 3 ans.

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

L'objectif principal du registre est d'évaluer la tolérance des biothérapies en rhumatologie. Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'efficacité des biothérapies en rhumatologie, d'évaluer leur effet sur la qualité de vie des patients ainsi que de suivre et d'évaluer les modalités de prise en charge des malades (monitoring, bilan pré-thérapeutique) dans la vraie vie.

TYPE DE L'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude de cohorte historico-prospective multicentrique incluant les 10 services de rhumatologie des centres hospitalo-universitaires du Maroc : Agadir, Casablanca, Fès, Marrakech, Meknès, Rabat, Salé et Oujda. Le promoteur est la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR). Les laboratoires pharmaceutiques ayant sponsorisé le registre ne sont intervenus ni dans l'élaboration du protocole, ni dans la collecte, ni dans l'analyse des données ou la publication des résultats. Un comité de pilotage et un comité scientifique indépendant gèrent les aspects organisationnels, scientifiques et financiers du registre.

Les investigateurs collectent pour chaque patient à l'inclusion, puis chaque 6 mois durant 3 ans ; les données relatives à la maladie, aux thérapeutiques, aux comorbidités ainsi que la survenue des effets secondaires. La déclaration des effets secondaires graves se fait au niveau de chaque centre par l'investigateur au service de pharmacovigilance national selon la procédure de routine ainsi qu'au comité de pilotage de l'étude.

Tous les patients ayant donné leur consentement ont été recrutés de façon consécutive dès lors qu'ils remplissaient les critères d'éligibilité. L'étude a reçu l'accord du Comité d'Éthique de la faculté de médecine, Université Mohammed V Rabat, ainsi que du Comité National de protection des Données Personnelles (CNDP). Tous les patients inclus dans l'étude ont donné leur consentement préalable par écrit. L'anonymisation de l'ensemble des données personnelles durant la collecte et l'analyse a été respectée.

ARTICLE ORIGINAL

La taille de l'échantillon a été calculée afin de mettre en évidence les effets secondaires les plus fréquents dans notre contexte. Ainsi un nombre de 200 patients par groupe a été retenu.

La période d'inclusion s'est étalée de Juin 2017 à Janvier 2019.

CRITÈRES D'INCLUSION

Pour être éligible, le patient devait remplir les critères suivants :

1. Age 18 ans
2. Patient suivi en rhumatologie pour PR ou SPA
3. Patient actuellement sous biothérapie, ou ayant reçu une perfusion de rituximab dans les 12 derniers mois.
4. Consentement éclairé écrit obtenu.

CRITÈRES D'EXCLUSION

Étaient exclus les patients ayant une biothérapie prescrite pour une autre indication que la polyarthrite rhumatoïde ou les spondyloarthrites ainsi que les patients ayant une arthrite idiopathique juvénile.

COLLECTE DES DONNÉES

Les centres investigateurs ont saisi les données collectées dans un cahier d'observation électronique. Ce cahier comprenait un questionnaire standardisé concernant les caractéristiques du patient (âge, durée de la maladie et principales caractéristiques de la maladie), les comorbidités (diabète, hypertension, tabagisme, événements cardiovasculaires, ostéoporose, dépression, infections, cancer) ; ainsi que l'historique des thérapeutiques (la prise actuelle d'antalgiques, d'AINS, de corticostéroïdes ainsi que la dose cumulée de corticothérapie depuis le début de la maladie ; le nom, la date de début, la date de fin, et le motif d'abandon de tous les DMARDs).

Pour les patients suivis pour polyarthrite rhumatoïde, ont été recueillies : les critères ACR-EULAR 2010 (10), les paramètres d'activité et de sévérité de la maladie (DAS28 (11) et ses différents composants, le HAQ (12), les antécédents de chirurgies articulaires. Pour les patients ayant une spondyloarthrite, les critères ASAS (13), les BASDAI (14), ASDAS (15) et BASFI (16-17) ont été collectés.

Les données de tolérance et d'efficacité seront recueillies tous les six mois jusqu'à la fin de l'étude.

Un premier gel de la base de données a eu lieu à la fin de la période d'inclusion en Janvier 2019.

QUALITÉ DES DONNÉES

Pour assurer un maximum de données valides et complètes, les variables sont collectées dans un format normalisé, souvent à l'aide de cases à cocher ou de menu déroulant. Chaque champ a une plage prédéfinie de réponses acceptables. Si, par exemple, une mauvaise réponse est entrée, un message d'erreur apparaît. La majorité des variables ne sont pas obligatoires. L'interface utilisateur motive le médecin à remplir tous les champs principaux, mais de manière non punitive. En réponse aux remarques du comité de pilotage du RBSMR, la société de recherche clinique Stratance est responsable du monitoring des dossiers et de la qualité des données en les comparant aux dossiers sources des patients.

Les données de chaque visite sont stockées dans un dossier patient électronique, qui peut également être automatiquement converti en document texte, si un enregistrement papier est nécessaire. Les données sont anonymisées puis exportées vers la base de données RBSMR à des fins de recherche.

RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

En Janvier 2019, le nombre de patients inclus était de 441, dont 419 patients validés (225 patients suivis pour PR et 194 suivis pour SpA). L'âge moyen des patients atteints de PR était de $51,9 \pm 11,3$ ans, dont 197 femmes (87,1%). La durée moyenne de la maladie était de $11,8 \pm 8,3$ ans et la durée médiane du traitement de 125 semaines dont 42% en initiation. Les biologiques utilisés étaient par ordre décroissant le rituximab (60,0%), le tocilizumab (23,1%), l'etanercept (7,6%), l'adalimumab (6,2%), l'infliximab (0,9%) et le golimumab (0,9%). L'âge moyen des patients atteints de SpA était de $40,4 \pm 13,8$ ans, 123 étaient des hommes (63.4%), la durée médiane du traitement biologique en cours était de 84 semaines (31 ;290) dont 60% en initiation. Les biologiques utilisés dans la SpA étaient par ordre décroissant l'etanercept (33,2%), l'adalimumab (30,1%), l'infliximab (24,5%), le sekukinumab (1,0%) et le golimumab (0,5%).

Tableau 1 : Les caractéristiques descriptives des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde à la visite d'inclusion RBSMR.

	225=N (%) N
Sexe féminin	197 (87.6)
Facteur rhumatoïde positif	192 (85.3)
Polyarthrite érosive	111 (48.9)
Prise de corticothérapie	212 (94.2)
Méthotrexate en cours	176 (78.2)
Hypertension artérielle traitée	37 (16.4)
Diabète traité	46 (20.4)
Tabagisme actif	4 (1.8)
Antécédent de tuberculose tout site confondu	20 (8.9)
Antécédent d'hépatite B	5 (2.2)
Antécédent de cancer	1 (0.4)
Ostéoporose traitée	51 (22.7)
Ostéoporose fracturaire	12 (5.3)

Tableau 2 : Les caractéristiques descriptives des patients ayant une spondyloarthrite à la visite d'inclusion RBSMR.

	194=N (%)N
Sexe masculin	123 (63.4)
HLA B27 positif	35 (18)
Uvéite antérieure diagnostiquée	27 (13.9)
Psoriasis	13 (6.7)
Maladies intestinales inflammatoires chroniques	20 (10.2)
Coxite radiographique	79 (40.7)
Sacroiliite radiographique	170 (87.6)
Méthotrexate en cours	52 (26.5)
Sulfasalazine en cours	52 (26.5)
Hypertension artérielle traitée	11 (5.6)
Diabète traité	10 (5.1)
Tabagisme actif	21 (6.6)
Antécédent de tuberculose	13 (6.6)
Antécédent d'hépatite C	1 (0.5)
Ostéoporose traitée	23 (11.7)
Ostéoporose fracturaire	6 (3.1)

Résultats obtenues à partir de la base de données RBSMR gelée en Janvier 2019.

ARTICLE ORIGINAL

ÉTAT D'AVANCEMENT DU PROJET

Les inclusions se sont achevées en Janvier 2019. Le suivi et le monitoring des dossiers est en cours. A date de la rédaction de cet article, les patients ayant réalisé la visite de 6 mois sont de 365 (87%), la visite de 12 mois de 292 (80%) ; la visite de 18 mois de 174 (66%) et la visite de 24 mois de 28 (24%). Nous prévoyons le gel de la base de données à un an de suivi en Janvier 2020.

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier les médecins investigateurs et les résidents de l'ensemble des centres universitaires qui ont contribué avec dynamisme au registre, ainsi que le Comité de Pilotage, le Comité Scientifique pour leurs accompagnements et leurs implications dans toutes les phases du projet, la Société de recherche clinique Stratance pour le monitoring et le suivi des dossiers ainsi que les patients ayant acceptés de participer au registre.

FINANCEMENTS

Le RBSMR est sponsorisé par Abbvie, Janssen, Novartis et Pfizer. Nous les remercions d'avoir soutenu le projet et de l'avoir ainsi rendu possible.

RÉFÉRENCES

- Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MMS, Tanjong Ghogomu E, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005468.pub2>
- Moots RJ, Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(12):2252-61.
- Josef S Smolen, Robert Landewé, Ferdinand C Breedveld, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar; 73(3): 492-509
- Josef S Smolen, Jürgen Braun, Maxime Dougados, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan; 73(1): 6-16.
- Frazier-Mironer A, Dougados M, Mariette X, Cantagrel A, Deschamps V, Flipo RM et al. Retention rates of adalimumab, etanercept and iximab as first and second-line biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis in daily practice. *Joint Bone Spine*. 2014;81(4):352-9. DOI:10.1016/j.jbspin.2014.02.014
- De La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: a systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. *Joint Bone Spine*. 2017;84:133-40.
- Xu Z, Xu P, Fan W, Yang G, Wang J, Cheng Q, et al. Risk of infection in patients with spondyloarthritis and ankylosing spondylitis receiving antitumor necrosis factor therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med*. 2017;14:3491-500.
- Meissner Y, Richter A, Manger B, et al. Serious adverse events and the risk of stroke in patients with rheumatoid arthritis: results from the German RABBIT cohort. *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1583-1590.
- Watson K, Hyrich K. The role of the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) and the NICE guidelines for anti-TNF therapy. *Musculoskeletal Care*. 2003 Mar;1(1):58-64.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569-2581.
- Prevoo ML, van THof MA, van Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:44-
- Smolen J.S., Aletaha D. Patients with rheumatoid arthritis in clinical care. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:221-225.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann*

- Rheum Dis 2009; 68: 777-83
14. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol 1994; 21:2286-91.
 15. Lukas C1, Landewé R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2009 Jan;68(1):18-24.
 16. Calin A, Garrett S, Whitelock H et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. J Rheumatol 1994; 21:2281-5.
 17. Rostom S, Benbouaaza K, Amine B, et al. Psychometric evaluation of the Moroccan version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) for use in patients with ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 2010; 29:781-8.