

# TACIT

## L'étude qui relance le débat de la combinaison de DMARDs conventionnels

■ Si un large consensus place le méthotrexate en monothérapie à la première ligne de traitement dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), comme le montrent les recommandations françaises (1), celles de l'EULAR (2) et de l'ACR (3), la place des combinaisons de traitements de fond conventionnels reste beaucoup plus débattue. En effet, si de nombreuses études ont été publiées ces dernières années, notamment sur la triple association méthotrexate-salazopyrine-hydroxychloroquine, aucune ne répond parfaitement à la question. **Pr Thierry Schaeffer\***

### PLACE DES COMBINAISONS DE TRAITEMENTS DE FOND

#### L'ÉTUDE SWEFOT

Elle compare la trithérapie à l'association infliximab-méthotrexate chez des patients en réponse inadéquate au méthotrexate, et montre après 52 semaines de traitement un bénéfice de la biothérapie par rapport à la trithérapie sur certains paramètres cliniques et sur la progression radiologique (4). On peut cependant noter, comme dans la plupart des études, que les différences observées sont le fait d'une petite proportion de malades. **Mais qui maintiendrait en pratique pendant 1 an un traitement qui n'a donné aucun bénéfice durant les 6 premiers mois d'administration ?**

#### L'ÉTUDE TEAR

L'étude TEAR, conduite par O'Dell, comporte une comparai-

son étanercept-méthotrexate versus triple thérapie (métho-salazo-hydroxychloroquine) chez des patients ayant insuffisamment répondu au méthotrexate (5). Cette étude ne montre pas de différence entre les deux traitements à 2 ans, mais **elle comporte de nombreuses limites**, en particulier un biais d'attrition important du fait de nombreuses sorties d'essai (environ 30 %) ; de plus, le critère de jugement a été modifié en cours d'étude (6)...

#### L'ÉTUDE RACAT

L'étude RACAT (7), que l'on doit encore une fois à O'Dell, a comparé la triple association (métho-salazo-hydroxychloroquine) à l'étanercept associé au méthotrexate, chez des patients en échec au méthotrexate en monothérapie. À 6 mois, les patients en réponse insuffisante changeaient de bras de traitement. À 1 an, aucune différence n'était observée entre les deux bras, tant en ce qui concerne les paramètres cliniques que radiologiques ; la réponse semblait

un peu plus rapide cependant pour l'étanercept.

#### L'ÉTUDE IMPROVED

Enfin, l'étude IMPROVED compare la triple association à l'adalimumab (associé au méthotrexate) chez des patients n'ayant pas obtenu la rémission sous méthotrexate au 4<sup>e</sup> mois de traitement (8). Les taux de rémission sont identiques au 8<sup>e</sup> mois entre triple thérapie et thérapie biologique. Au 8<sup>e</sup> mois, les malades du bras triple thérapie qui ne sont pas parvenus à la rémission sont mis sous adalimumab à 40 mg tous les 15 jours, tandis que, pour les patients déjà sous adalimumab qui ne sont pas en rémission, la posologie de l'adalimumab est augmentée à 40 mg par semaine, posologie qui ne correspond pas au schéma classique de prescription du produit...

#### POURQUOI SE POSER LA QUESTION ?

**Aucune de ces études ne répond donc correctement à la question de la justification de**

\*Département de Rhumatologie, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux  
Unité sous Contrat, EA 3671, Université de Bordeaux

### proposer une combinaison de DMARDs conventionnels avant de passer à une biothérapie.

Pourtant, cette question mérite d'être posée pour au moins quatre raisons.

1) Le méthotrexate en monothérapie ne permet pas de contrôler une proportion importante de patients atteints de PR.

2) Les biothérapies constituent probablement l'option thérapeutique la plus efficace de la PR en cas de réponse inadéquate au méthotrexate, mais ces traitements sont particulièrement onéreux.

3) Certains malades présentent des contre-indications au moins relatives aux biomédicaments (risques infectieux notamment).

4) La polyarthrite rhumatoïde semble avoir perdu de sa sévérité depuis 15 ans (moins de structurales, moins de progression handicap), ce qui est certainement lié à l'amélioration des stratégies thérapeutiques (traitement précoce, ajustements rapides en fonction d'objectifs thérapeutiques...), beaucoup plus qu'à la nature du traitement (9).

## L'ÉTUDE TACIT

### OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Une étude britannique récente répond de façon pragmatique à cette question : l'étude TACIT, menée sous l'égide du *National Institute of Health* (10). L'objectif de cette étude est de **déterminer si une combinaison de DMARDs synthétiques peut fournir un résultat identique à celui d'un traitement biologique pour un coût moindre, chez des patients ayant une PR active malgré un traitement par méthotrexate**. Il s'agit d'une étude ouverte (comme l'était TICORA en son temps), randomisée, multicentrique, compa-

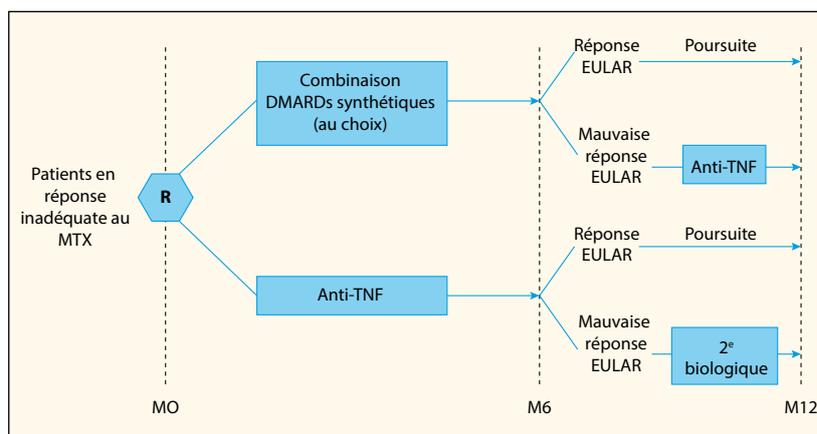


Figure 1 - Schéma de l'étude TACIT.

rant deux stratégies thérapeutiques (combinaison de DMARDs synthétiques versus traitement biologique) avec un objectif de non-infériorité sur une période de 12 mois.

### PROTOCOLE DE L'ÉTUDE

#### ■ Patients et schéma d'étude

Vingt-quatre centres de rhumatologie anglais ont participé à l'essai. 205 patients en échec à 2 DMARDs conventionnels synthétiques, et donc éligibles à un traitement anti-TNF selon les critères du NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*, qui établit les recommandations britanniques), ont été inclus dans l'étude. 101 patients ont été randomisés dans le bras anti-TNF (choix du produit laissé à l'appréciation du clinicien), et 104 patients ont été randomisés dans le bras combinaison de DMARDs synthétiques. Là encore, le choix de l'association était laissé au clinicien, l'association devant comporter au moins deux traitements synthétiques, mais pouvant comporter jusqu'à cinq produits. Une évaluation clinique devait être faite à M6. Les patients du groupe anti-TNF en échec à M6 devaient recevoir un second traitement biologique (au choix du clinicien), tandis que les patients en échec de la combinaison de DMARDs syn-

thétiques à M6 étaient mis sous anti-TNF (Fig. 1).

#### ■ Avantages du schéma d'étude

Ce schéma d'étude a plusieurs avantages : il laisse une marge de décision au médecin, ce qui permet une relative personnalisation du traitement en fonction du patient et de la situation clinique. Il comporte une évaluation à 6 mois permettant un ajustement thérapeutique en cas de réponse inadéquate à la première stratégie. **Le critère principal de jugement était le HAQ**, alors que les critères secondaires comprenaient l'EQ-5D, une échelle exprimant l'état de santé global, très utilisée dans les études médico-économiques (coût-efficacité ou coût-utilité), le questionnaire de qualité de vie SF-36 et le score radiologique de Larsen. Les coûts thérapeutiques directs étaient également quantifiés.

#### ■ Deux groupes de patients

Les deux groupes de patients étaient statistiquement équivalents à l'inclusion. Dans le bras combinaison de DMARDs synthétiques, la combinaison la plus fréquemment choisie a été l'association méthotrexate-léflunomide (chez 62 des 104 patients), 94 patients ayant reçu deux ou trois traitements associés, et seuls

dix patients ayant reçu une combinaison comportant quatre ou cinq traitements. À 6 mois, un traitement anti-TNF a été proposé à 46 patients (du fait d'une réponse insuffisante à la combinaison), et ce traitement a été débuté chez 43 patients, en moyenne au 9<sup>e</sup> mois de l'étude. Dans le groupe anti-TNF, le produit le plus souvent prescrit a été l'adalimumab, chez 58 des 101 patients. À 6 mois, un second anti-TNF a été proposé à 16 patients. 27 patients ont reçu des corticoïdes dans le bras combinaison, contre 19 dans le bras anti-TNF. Le nombre de perdus de vue a été équivalent dans les deux bras de l'étude (9 dans le bras combinaison, 7 dans le bras anti-TNF), de même que le nombre d'arrêts pour intolérance ou décision du patient (23 dans le groupe combinaison contre 19 dans le bras anti-TNF).

### RÉSULTATS DE L'ÉTUDE

Les résultats se sont révélés équivalents dans les deux groupes pour l'ensemble des paramètres cliniques et radiologiques étudiés (Fig. 2 et 3), avec même une tendance en faveur du groupe combinaison de DMARDs synthétiques en ce qui concerne le HAQ (critère principal). On peut noter néanmoins que la réponse thérapeutique a été plus rapide dans le groupe anti-TNF en ce qui concerne la diminution du DAS28, avec une différence en faveur de l'anti-TNF entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>e</sup> mois, différence qui disparaît ultérieurement (Fig. 3).

### TOLÉRANCE

En termes de tolérance, il n'a pas été observé de différence importante entre les deux groupes : un peu plus d'événements indésirables graves dans le groupe anti-TNF (18 événements sérieux sous anti-TNF dont une pneumonie

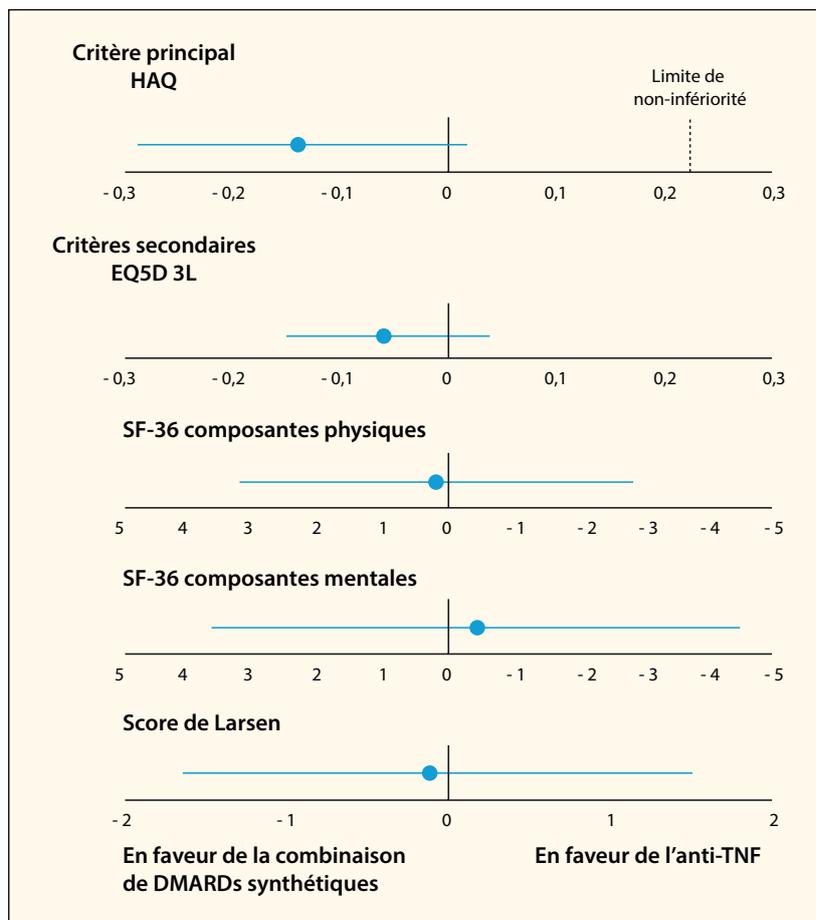


Figure 2 - Résultats à 1 an.

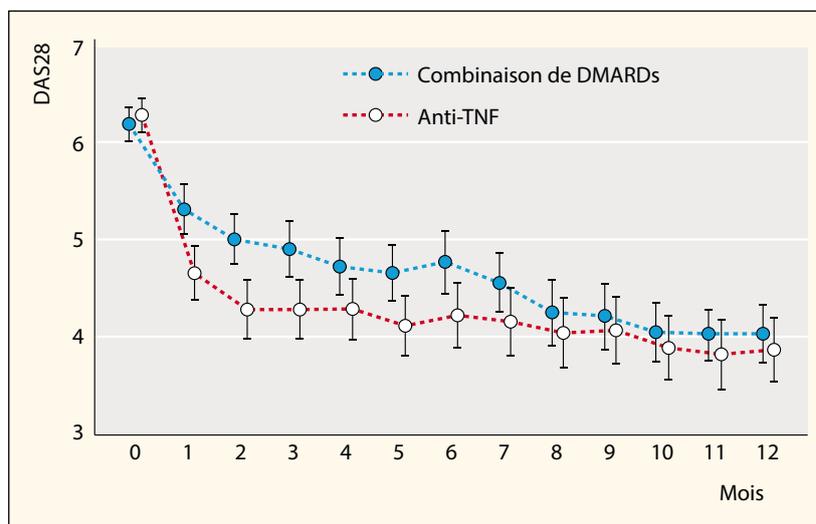


Figure 3 - Progression du DAS28 au cours de l'étude.

mortelle contre 10 sous DMARDs synthétiques), et un peu plus de troubles digestifs et hématologiques mineurs sous DMARDs de synthèse que sous anti-TNF.

### COÛTS DES TRAITEMENTS

En ce qui concerne les coûts de traitement, la différence est en revanche très claire : la réduction des coûts thérapeutiques par

patient est de 3 615 £ entre M0 et M6 (IC 95 % : - 4 104 ; - 3 182), soit 5 050 €, et de 1 930 £ entre M6 et M12 (IC 95 % : - 2 599 ; - 1 301), soit 2 696 €. L'économie financière est donc substantielle, même si l'on peut considérer qu'elle s'amenuisera dans le temps au prorata des échappements thérapeutiques. On peut y ajouter également les coûts iatrogènes, si l'on considère que les événements indésirables graves ont été plus fréquemment observés sous anti-TNF. Quoi qu'il en soit, si une proportion de 30 à 50 % des patients en échec au méthotrexate en monothérapie demeure sous une combinaison de DMARDs synthétiques ne serait-ce que pendant quelques années, l'économie de santé sera à l'évidence considérable.

### LIMITES DE L'ÉTUDE ET CONCLUSIONS

Comme toutes les études, TACIT comporte également des limites, notamment le fait qu'un nombre important de patients ait refusé de participer à l'essai (432 patients ont été sélectionnés pour 214 sujets inclus finalement). Néanmoins, ce travail montre indiscutablement que le fait de proposer une combinaison de DMARDs synthétiques permet d'obtenir un résultat thérapeutique satisfaisant chez plus de la moitié des patients en échec du méthotrexate en monothérapie, et qu'en cas de non-réponse à 6 mois, ces patients pourront être mis sous biothérapie sans perte de chance puisqu'aucune différence de progression radiologique n'a été observée au terme de l'étude entre

les deux stratégies de traitement. **À une époque où les enjeux économiques s'invitent dans les décisions médicales, cette étude devrait fournir des éléments importants à la réflexion de la communauté rhumatologique.** Il y a probablement une place thérapeutique entre le méthotrexate et les biomédicaments, place que pourraient occuper les associations de DMARDs conventionnels, sous réserve d'une évaluation de la réponse clinique et biologique à 6 mois et d'une évaluation de la progression structurale. ■

#### Mots-clés :

TACIT, DMARDs, Combinaisons, Polyarthrite rhumatoïde, Méthotrexate, Biothérapies

### BIBLIOGRAPHIE

- Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme* 2014; 81 : 303-12.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 : 492-509.
- Singh JA, Furst DE, Bharat A et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64 : 625-39.
- Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslund K et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet* 2012; 379 : 1712-20.
- O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65 : 1985-94.
- Fleischmann R, Kavanaugh A, Smolen J. Methodological aspects and the interpretation of clinical trial data: lessons from the TEAR trial. *Rheumatology* 2013; 52 : 409-10.
- O'Dell JR, Mikuls TR, H MSP et al. Therapies for Active Rheumatoid Arthritis after Methotrexate Failure. *N Engl J Med* 2013; 369 : 307-18.
- Heimans L, Wevers-de Boer KVC, Visser K et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 : 1356-61.
- Pincus T, Castrejon I. Evidence that the Strategy is More Important than the Agent to Treat Rheumatoid Arthritis. *Bull Hosp Jt Dis* 2013; 71 : 533-40.
- Scott DL, Ibrahim F, Farewell V et al. Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis : TACIT non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ* 2015; 350 : 1046.

## Complétez votre collection



Ne ratez aucun numéro de Rhumatos. Abonnez-vous !  
Bulletin d'abonnement p. 157