

Compte rendu du Conseil Scientifique de la cohorte ESPOIR
17 décembre 2014
(Hôtel Warwick, Paris)

Etaient présents :

V. Devauchelle (Brest), B. Combe et N. Rincheval (Montpellier), V. Foltz et B. Fautrel (Pitié), M. Dougados (Cochin), X. Mariette (Bicêtre), P. Dieudé (Bichat), O. Vittecoq (Rouen), S. Tubiana et J. Benessiano (CRB Bichat), F. Guillemin (Nancy), C. Contré (Pfizer), E. Sauvage (Abbvie), Najat Gouyette (MSD)

Projet 14-15. F. Sageloli et A. Baillet

Nette amélioration du projet par rapport à la première soumission de juin 2014. Il reste des questions quant à l'analyse longitudinale des données : cf commentaires ci-dessous du reviewer:

« Le plan d'analyse est présenté de façon incomplète. Il serait important de mieux préciser les variables de confusion potentielles, et d'enrichir éventuellement la liste (par exemple, âge, tabagisme, niveau socioéconomique).

D'autre part une formalisation de l'analyse multivariée est nécessaire, et requiert le concours d'un statisticien qui devra s'impliquer dans le projet. En effet, si les analyses univariées proposées respectent les règles de choix de tests, l'analyse longitudinale de mesures répétées est complexe et nécessite une clarification et une explicitation d'une part, et une justification du ou des modèles utilisés d'autre part. »

Accord du conseil scientifique sous condition d'incorporer les conseils du reviewer et d'avoir un statisticien professionnel compte tenu de la difficulté de l'analyse longitudinale des données.

Projet 14-26. M. Elhai

Il est conseillé aux auteurs de regarder l'influence du sexe dans les précédents projets ESPOIR. Par exemple le sexe n'est pas un facteur associé à l'évolution structurale à un an mais est un facteur associé à l'évolution du handicap à 5 ans. Par ailleurs le conseil a insisté sur le fait que l'influence du sexe avait déjà été étudiée fréquemment dans la polyarthrite rhumatoïde et que ce travail ne serait sans doute pas facile à publier.

Accord du conseil scientifique

Projet 14-27. G. Kobelt

Please find below the comments from the reviewers:

« This is an interesting project addressing a timely question with a new treatment coming into the market, by using data from a clinical trial (AVERT) to nurture real life practice (ESPOIR). The project develops a new modeling strategy, with the originality of addressing effectiveness using transition in Markov modeling using quantitative variables (HAQ and DAS28) as outcomes.

The statistical proposal is nice and appears sensible and solid.

The presentation of a model for cost-effectiveness analysis needs several informations, some of which are not provided in the document at hand. They are in particular:

- the perspective for economic analysis
- the country (or countries), ie related health care system in which the model will be applied

- the costing method

These sections may have been omitted, though likely written elsewhere for the full project proposal, and should be specified

With 95% of patients double-positive ACPA+ and RF+, using these criteria to select ESPOIR patients is of limited efficacy in terms of matching. I suggest this could be improved by adding two matching criteria: disease activity at baseline (similar probability to receive similar treatment, ie indication) and age (reflecting the same probability of comorbidity).

Since the approach of mapping indirect utilities based on clinical criteria is of limited validity, it should be kept as a secondary objective, as correctly reflected in the project title, and the primary objective kept focused on clinical criteria.

Also, as a suggestion for sensitivity analysis, it would be interesting to see the results of reversing the samples, ie to use the data of true measurement times of ESPOIR and do data interpolation of AVERT trial. This would better reflect important data drawn from the real situation.”

Conclusion: approval of the scientific with the condition of taking into account reviewer’s comment and to accept the 2 following requests:

- This study will have to be submitted to publication.
- Given the future using by BMS (the sponsor of the study) of the conclusions of this study, the clinical and demographic data from the ESPOIR cohort requested for this study will be charged 50 000 euros. If these data are declined by country and submitted to regulatory agencies, an extra fee of 10 000 to 20 000 euros per country will be required.

Projet 14-28. A. Ruysen

Projet intéressant sous réserve que le nombre de patients décédés soit suffisant. Actuellement seulement 38 patients de la cohorte sont connus comme étant décédés. Ce chiffre est très certainement sous-estimé. Le conseil estime indispensable de récupérer la liste exhaustive des patients décédés en interrogeant le registre national des identifiants des personnes physiques (RNIPP). Cette requête doit être faite par une unité Inserm. On conseille donc aux applicants de se mettre en rapport avec l’unité de Jean-Pierre Daurès. ESPOIR est prêt à prendre en charge le coût de cette requête.

Enfin pour effectuer cette requête il sera nécessaire d’avoir le nom de jeune fille des femmes incluses dans ESPOIR. Nathalie Rincheval s’occupe de contacter chaque centre pour récupérer cette donnée.

Au total, accord du conseil scientifique sous réserve de cette requête au RNIPP.

Projet 14-29. S. Mathieu

Très difficile d’apprécier la tolérance avant la visite de 11 ans qui résumera l’ensemble des infections sévères des cancers et des événements cardiovasculaires graves. Par contre projet faisable avec comme critère principal le maintien thérapeutique. Celui-ci sera aussi résumé sur la visite de 11 ans. Cependant Nathalie Rincheval a fait déjà un travail pour évaluer le maintien dans la cohorte. Il est donc nécessaire de se rapprocher d’elle.

Au total, accord du conseil scientifique sous condition de la disponibilité des séquences thérapeutiques par N. Rincheval.

Projet 14-30. H. Firat

Intérêt théorique d'utiliser les micro-RNA comme biomarqueur pronostique. Cependant la technique d'étude des micro-RNA dans le sérum est toute nouvelle. Malheureusement les auteurs ne montrent aucune étude préliminaire, aucun détail technique, ni aucun plan d'analyses statistiques.

Au total, refus du projet dans sa version actuelle.

Projet 14-31. G. Boire

Il ne s'agit pas vraiment d'un projet scientifique mais d'une proposition de collaboration entre une cohorte canadienne et la cohorte ESPOIR.

La première partie consiste à reprendre 4 projets existants d'ESPOIR et à les répliquer dans la cohorte canadienne. Les auteurs proposent à la fois une analyse poolée et une validation externe. Cela est contradictoire. Il faut choisir entre l'un ou l'autre. Le conseil scientifique souhaite une réplication externe mais seulement une fois que le projet initial ESPOIR aura été terminé et après accord du projet externe.

La deuxième partie propose 3 nouveaux projets qui sont considérés comme intéressants mais qui ne sont pas détaillés. Les projets 1 et 2 concernant l'analyse typologique et la validation d'un modèle pronostique semblent très proches et devront être poolés. Le projet concernant la valeur pronostique du psoriasis est intéressant.

Le conseil scientifique sera prêt à étudier chacun de ces deux projets séparément et plus détaillé.

Au total, refus du projet dans sa version actuelle.

Accord de principe du conseil scientifique d'ESPOIR sur la collaboration entre les deux cohortes.

Accord pour recevoir une nouvelle demande spécifique pour chacun des projets nouveaux. Celle ci peut être adressée dès maintenant sans attendre le prochain CS

Accord de principe pour une validation externe des 4 projets actuels d'ESPOIR proposés, une fois que ceux-ci auront été terminés et après avoir obtenu l'accord des porteurs de chaque projet.

Projet 14-32. M. Truchetet

Intérêt du conseil scientifique pour l'évaluation des anticorps anti-protéines carbamylées et après prise en compte des données préliminaires très récemment envoyées.

Compte tenu de la très probable stabilité de la présence de ces anticorps, le conseil scientifique propose de mobiliser les sérums de M6 et de 3 ans.

Au total, accord du conseil scientifique pour la mobilisation des sérums de M6 et de 3 ans.

Projet 14-33. V. Devauchelle

Accord du conseil scientifique. Le CS propose à l'applicant, une fois les résultats obtenus, de s'intégrer au groupe de recherche européen sur la même thématique.

Projet 14-34. A. Constantin

Le conseil scientifique souligne la grande difficulté d'interpréter les anticorps antinucléaires qui n'ont pas été centralisés et qui ont été réalisés dans chaque centre.

Au total, malgré cette réserve qui risque de rendre la publication difficile, accord du conseil scientifique.

Projet 14-35. R. Seror

Le conseil scientifique met en exergue les difficultés d'un appariement compte tenu du caractère récent de la polyarthrite dans la cohorte ESPOIR et du fait que les lymphomes surviennent plutôt dans des PR anciennes. Il sera donc très difficile d'apparier les deux groupes sur la durée de la maladie. On risque donc d'inclure à partir d'ESPOIR dans le bras contrôle des patients qui pourront faire un lymphome ultérieurement.

Par ailleurs le conseil scientifique ne semble pas actuellement très intéressé par la réalisation des marqueurs d' « Ancestry » dans la cohorte ESPOIR.

Au total, refus du conseil scientifique de l'analyse du SNP de A20 dans l'ensemble de la cohorte ESPOIR.

Accord du conseil scientifique pour l'analyse de A20 sur les 7 patients ESPOIR ayant un lymphome.

Une fois que la cohorte lymphome sera constituée avec 25 à 30 malades, si les résultats génétiques de cette cohorte semblent intéressants, accord du CS pour utilisation de ESPOIR pour une cohorte contrôle à condition qu'un appariement soit possible.

Projet 14-36. G. Caroll

Very interesting project but some major concerns have been raised by ESPOIR scientific committee. In summary:

1. **Refusal of the genetic part of the project** based on :
 - The reported ORs of the 3 MBL2 non-synonymous SNPs (rs5030737, rs1800450 and rs1800451), their MAF and the expected size of Sis RA and non-Sis RA samples the study is underpowered (i.e. < 15% for t the 3 non-synonymous SNPs)
 - Given the total number of SNPs to be investigated (at least 180 as stated in the provisional budget section), the trend for significance would be $< 2.7 \times 10^{-4}$, leading to strongly decrease even more the power of detection

2. **The analysis of serum MBL and its potential association with serious infection have been considered as interesting** by the ESPOIR SC.

There is a theoretical approval by the ESPOIR SC to give some serum collected at 6 months. Effectively, the baseline serum is very precious and there were very few serious infections between baseline and 6 months.

The main issue is the recording of serious infection in the CRF. Currently it is difficult to find the item "serious infection" through the CRF which is rather complicated. At the 11-year visit, it is planned to have a summary of all the serious infection during the first eleven years of the cohort. The proposal of the SC is to wait for the 11-year visit and for this recap for analyzing the results. This 11-year visit will be available in all the patients only at the end of 2016. If this date is too late, it will be discussed with Nathalie Rincheval, the data manager of the cohort, if the information "serious infection" can be extracted from the CRF before.

Projet 14-37. X. Mariette

The ESPOIR scientific comity wants to evaluate the number of patients which could be included in this project.

Today we have 150 to 200 patients included in ESPOIR treated with biologics. For being included in the study the patient must have serum available before introduction of biologic and a patient 3-12 months after biologics at a time where the patient is still on the same biologic or at maximum 3 months after anti-TNF withdrawing. Nathalie Rincheval, the data manager of the cohort, will be asked about the number of patients responded to this criteria.

Moreover it has been indicated that:

- The baseline serum which is very precious will not be given. It means that the patients treated with biologic in the first 6 months of the cohort will not be included.
- The applicants have to give more information about the persistence of ADA_b after withdrawal of the drug, it has been proposed to accept serum after 3 months of withdrawal but it has to be validated.
- For addressing this specific question the third serum more than one year after will be interesting.

The approval of the scientific comity will depend on the number of patients fulfilling the criteria.

Projet 14-38. A. Ruysen

Projet intéressant. Le conseil scientifique estime cependant difficile d'avoir une rémission SDAI à chaque visite de 6 mois à 10 ans, comme cela a d'ailleurs été indiqué par les applicants. Le CS proposerait de considérer les patients en rémission SDAI au moins une fois sur deux entre un et dix ans.

Par ailleurs le CS demande à l'applicant de différencier les épisodes de chirurgie orthopédique pour la polyarthrite rhumatoïde et ceux liés pour une autre cause, notamment l'arthrose.

Enfin, il demande aux applicants d'utiliser la méthode CONREW (référence ci-dessous) pour l'analyse longitudinale des données publiée récemment dans Journal of Clinical epidemiology.

Boers M1, Berkhof J, Twisk JW, AdÃ©r HJ, Bezemer D, Knol D, Kostense PJ, Kuik DJ, Uitdehaag BM. **A new graph and scoring system simplified analysis of changing states: disease remissions in a rheumatoid arthritis clinical trial.** J Clin Epidemiol. 2010 Jun;63(6):633-7. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.08.021. Epub 2009 Dec 5.

Au total, accord du conseil scientifique avec les conditions ci-dessus.

Projet 14-39. M. De Bandt

Le conseil scientifique a considéré très intéressante la comparaison des cohortes antillaises et métropolitaines. Cependant il existe une importante limite méthodologique qui doit être prise en compte : la cohorte ESPOIR est une cohorte incidente, tous les patients ayant la même durée d'évolution de la maladie (moins de 6 mois à l'inclusion). La cohorte antillaise est une cohorte prévalente avec des durées d'évolution très différentes. Ainsi même si la durée médiane d'évolution est la même entre les deux cohortes les malades sont par définition différents ce qui rend les comparaisons difficiles.

Pour cela le CS conseille de comparer essentiellement les éléments qui ne changent pas avec le temps (éléments démographiques, présence d'auto-anticorps). Pour rendre la comparabilité plus fiable, le CS propose également de faire en plus d'une comparaison globale une comparaison des patients ESPOIR et des patients de la cohorte antillaise restreinte aux patients ayant moins de 10 ans d'évolution. Il serait par ailleurs fallacieux

(biaisé) de comparer les cas d'ESPOIR mesurés à différentes années de suivi avec différents groupes par années de cas prévalents, puisque ce sont les mêmes patients (donc leurs données sont très corrélées (non indépendantes).

Au total, accord du conseil scientifique avec les conditions ci-dessus.

Projet 14-40. Fast track de Yukinori Okada proposé à ESPOIR par Ph Dieudé

Il s'agit de la réplication sur ESPOIR de 13 SNP trouvés associés à la PR dans une méta-analyse regroupant de très nombreux groupes impliqués dans la génétique de la PR et en particulier 2 cohortes de patients Français (l'une de Ph Dieudé, l'autre de X Mariette).

Compte tenu de la qualité du consortium, du fait que L'ADN des patients ESPOIR est disponible à Manchester et du financement assuré, **accord unanime du CS sur ce projet Fast-track**

Enfin, le CS remercie chaleureusement Ph Dieudé pour le classement par gène de l'ensemble des SNPs étudiés dans ESPOIR, classement très facile à consulter et qui est accessible à tous les investigateurs potentiels.

La séance est levée à 17h00.