



Fiches du CRI JAKi CV

Des recommandations du PRAC à la version finale



Pr Christophe RICHEZ*, Service de Rhumatologie, CHU Pellegrin, Bordeaux ;
Pr Jacques MOREL, Service de Rhumatologie, CHU Montpellier ;

Dr Dini CORNEC, Service de Rhumatologie, CHU Brest, Brest ;
Dr Claire DAIEN, Service de Rhumatologie, CHU Montpellier, Montpellier ;
Pr Philippe GOUPILLE, Service de Rhumatologie, CHU Tours ;
Pr Estelle LAZARO, Service de Médecine Interne, CHU Haut-Lévêque ;
Pr Thierry LEQUERRÉ, Service de Rhumatologie, CHU Rouen ;
Dr Gaëlle NOCTURNE, Service de Rhumatologie, Bièvre, Le Kremlin-Bicêtre ;
Pr Victor de LÉDINGHEN, Unité d'Hépatologie et transplantation hépatique,
Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux, Pessac ;
Pr Benoît LE GOFF, Service de Rhumatologie, CHU Mère-Dieu, Nantes ;
Dr Valérie POURCHER-MARTINEZ, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales,
CHU Pitié-Salpêtrière, Paris ;
Pr Clément PRATI, Service de Rhumatologie, CHU Mixte, Besançon ;
Pr Raphaële SEROR, Service de Rhumatologie, Bièvre, Le Kremlin-Bicêtre ;
Pr Anne TOURNADRE, Service de Rhumatologie, CHU Clermont-Ferrand,
Clermont-Ferrand ;
Dr Marie-Elise TRUCHETET, Service de Rhumatologie, CHU Pellegrin, Bordeaux ;

Pr Jean SIBILLA, Service de Rhumatologie, CHU Hautepierre, Strasbourg ;
Pr Thao PHAM, Service de Rhumatologie, CHU Sainte-Marguerite, Marseille.

12 January 2023
EMA/586384/2022

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

- The PRAC concluded that, based on the currently available data, the increased risk for MACE, VTE, malignancy, serious infections and all-cause mortality observed in the ORAL Surveillance study with tofacitinib compared with TNF-inhibitors are considered JAKis class effects. The PRAC also concluded that these safety findings observed in patients with rheumatoid arthritis apply to all approved indications for the JAKis used in the treatment of chronic inflammatory disorders. However, the magnitude of the absolute risk depends on the background risk in the respective populations.
- To minimise these risks, the PRAC recommended implementing warnings for all JAKis included in this review that these products should only be used in patients 65 years of age and older, who are current or past long-time smoker, with history of atherosclerotic cardiovascular disease or other cardiovascular risk factors, or with other malignancy risk factors (e.g. current, or history of malignancy) if no suitable treatment alternatives are available. Cautious use is recommended in patients with known risk factors for VTE, other than those listed above.
- The PRAC recommended to revise current dosing advice to lower the dose in certain patient groups with risk factors since the occurrence of MACEs, VTEs, malignancies, serious infections and all-cause mortality have been observed in a dose dependent manner.



Lettre aux professionnels de santé

Cibinqo (abrocitinib), Jyseleca (filgotinib), Olumiant (baricitinib), Rinvoq (upadacitinib) et Xeljanz (tofacitinib) – Mise à jour des recommandations visant à réduire les risques de tumeurs malignes, d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs, d'infections graves, d'événements thromboemboliques veineux et de mortalité liés à l'utilisation des inhibiteurs de Janus kinase (JAK).

Mars 2023

Résumé

- Une augmentation de l'incidence de tumeurs malignes, d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE), d'infections graves, d'événements thromboemboliques veineux et de mortalité a été observée avec le traitement par inhibiteurs de JAK par rapport aux anti-TNF-alpha chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) présentant certains facteurs de risque.
- Ces risques sont considérés comme des effets de classe et sont applicables à l'ensemble des indications approuvées des inhibiteurs de JAK dans les maladies inflammatoires et dermatologiques.
- Ces inhibiteurs de JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients :
 - âgés de 65 ans et plus ;
 - fumeurs ou ayant fumé pendant une longue durée ;
 - présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne.
- Les inhibiteurs de JAK doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque thromboemboliques veineux autres que ceux énumérés ci-dessus.
- Les recommandations posologiques sont réajustées pour certains groupes de patients présentant des facteurs de risque.
- Un examen cutané régulier est recommandé pour tous les patients.
- Les prescripteurs doivent discuter avec les patients des risques associés à l'utilisation des inhibiteurs de JAK.



Données de tolérance CV sous JAKi

- **Essais phases 2, 3, études d'extension (tofacitinib 9.5 ans, baricitinib 7 ans), registre CORRONA**
 - Pas d'augmentation des événements cardiovasculaires majeurs
 - 0,4-0,6/100 PA
- **ORAL Surveillance (NCT02092467, A3921133)**
 - Etude prospective de non-infériorité à la demande de la FDA
 - Evaluer le risque de complications CV et de cancer sous tofacitinib par rapport à un anti-TNF
 - Chez des patients à risque :
 - ≥ 50 ans
 - Au moins 1 FDR CV supplémentaire : tabagisme actif, HTA, HDL<0,4 g/L, diabète, ATCD personnel ou familial IDM, atteinte extra-articulaire
 - 4362 PR entre 03/2014 et 07/2020, suivi médian 4 ans
- **B 023 : Baricitinib**
 - Bases de santé, 14 sources différentes en « vie réelle »

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis

Steven R. Ytterberg, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H.,
Ted R. Mikuls, M.D., M.S.P.H., Gary G. Koch, Ph.D., Roy Fleischmann, M.D.,
Jose L. Rivas, M.D., Rebecca Germino, Ph.D., Sujatha Menon, Ph.D.,
Yanhui Sun, Ph.D., Cunshan Wang, Ph.D., Andrea B. Shapiro, M.D.,
Keith S. Kanik, M.D., and Carol A. Connell, R.N., Ph.D.,
for the ORAL Surveillance Investigators*



ORAL surveillance

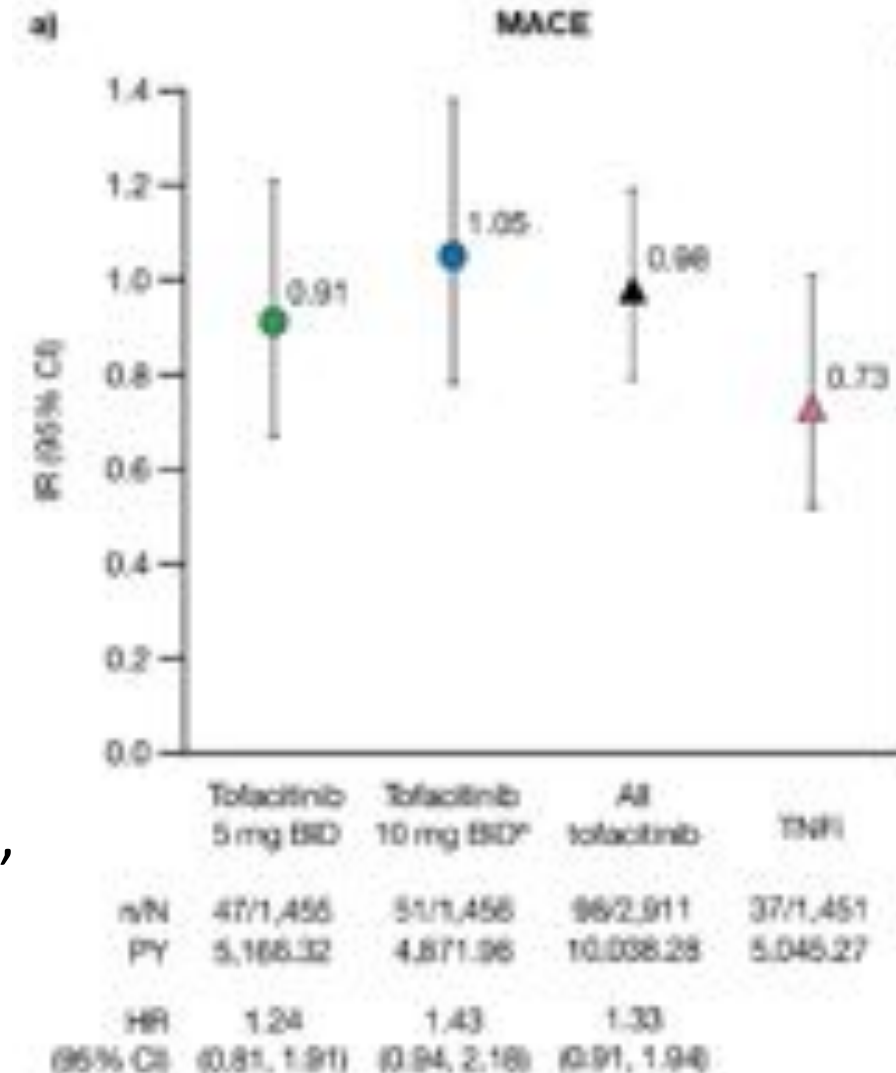
- **Augmentation numérique du taux d'incidence d'évènements cardiovasculaires majeurs (MACE)**

Décès d'origine CV, IDM non fatal, AVC non fatal

- **Critère de non infériorité versus anti-TNF n'est pas atteint** quel que soit la posologie de tofacitinib (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% pour le hazard ratio <1.8)

– HR=1.33 [0.91;1.94]

- **Les patients les plus à risque** : hommes, 65 ans ou plus, un tabagisme actif, une prise d'aspirine





ORIGINAL RESEARCH

Evaluation of VTE, MACE, and Serious Infections Among Patients with RA Treated with Baricitinib Compared to TNFi: A Multi-Database Study of Patients in Routine Care Using Disease Registries and Claims Databases

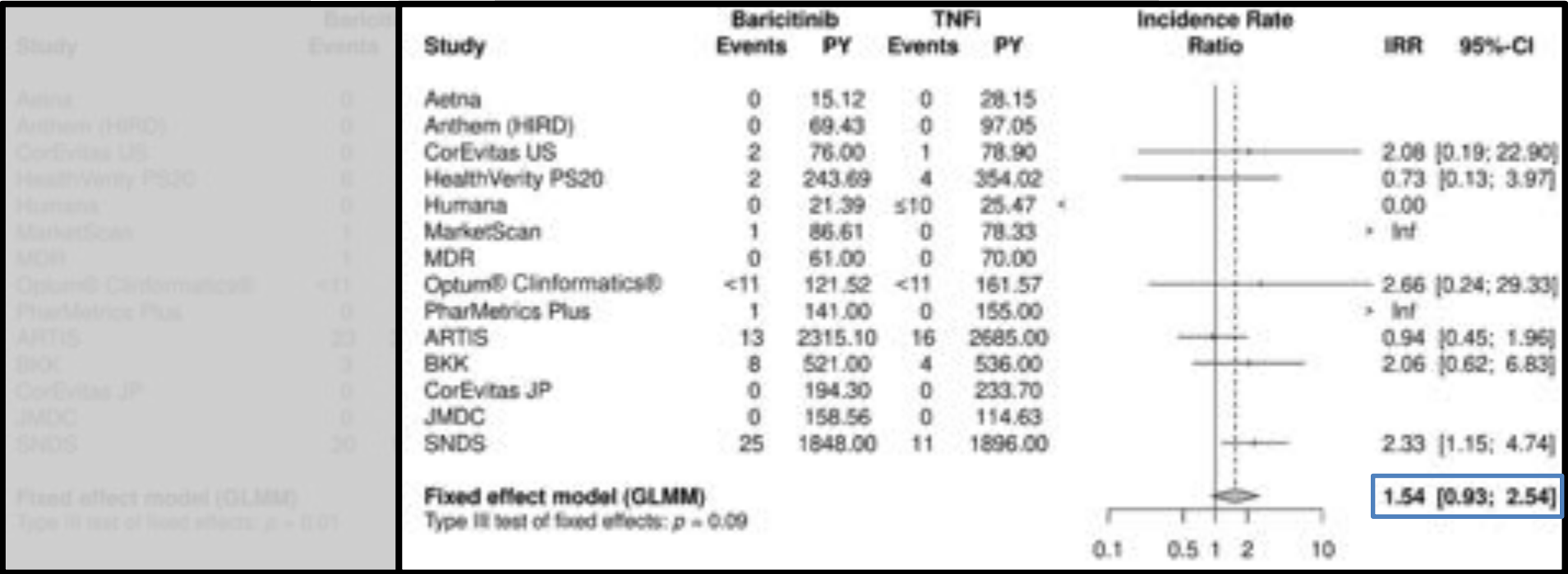
- **B023 Baricitinib**
- Patients atteints de PR provenant de 14 bases de données différentes : US (n = 9) ; Europe (n = 3) ; Japon (n = 2)
- Appariement par score de propension (1:1) pour essayer d'éliminer les facteurs de confusion potentiels.
- ~ 6000 PA dans chaque groupe
- Méta-analyse des rapports de taux d'incidence (IRR) et des différences de taux d'incidence (IRD) (régression de Poisson modifiée et analyse de Cochran-Mantel-Haenszel)



ORIGINAL RESEARCH

Evaluation of VTE, MACE, and Serious Infections Among Patients with RA Treated with Baricitinib Compared to TNFi: A Multi-Database Study of Patients in Routine Care Using Disease Registries and Claims Databases

MACE : n=93 dont 54 baricitinib





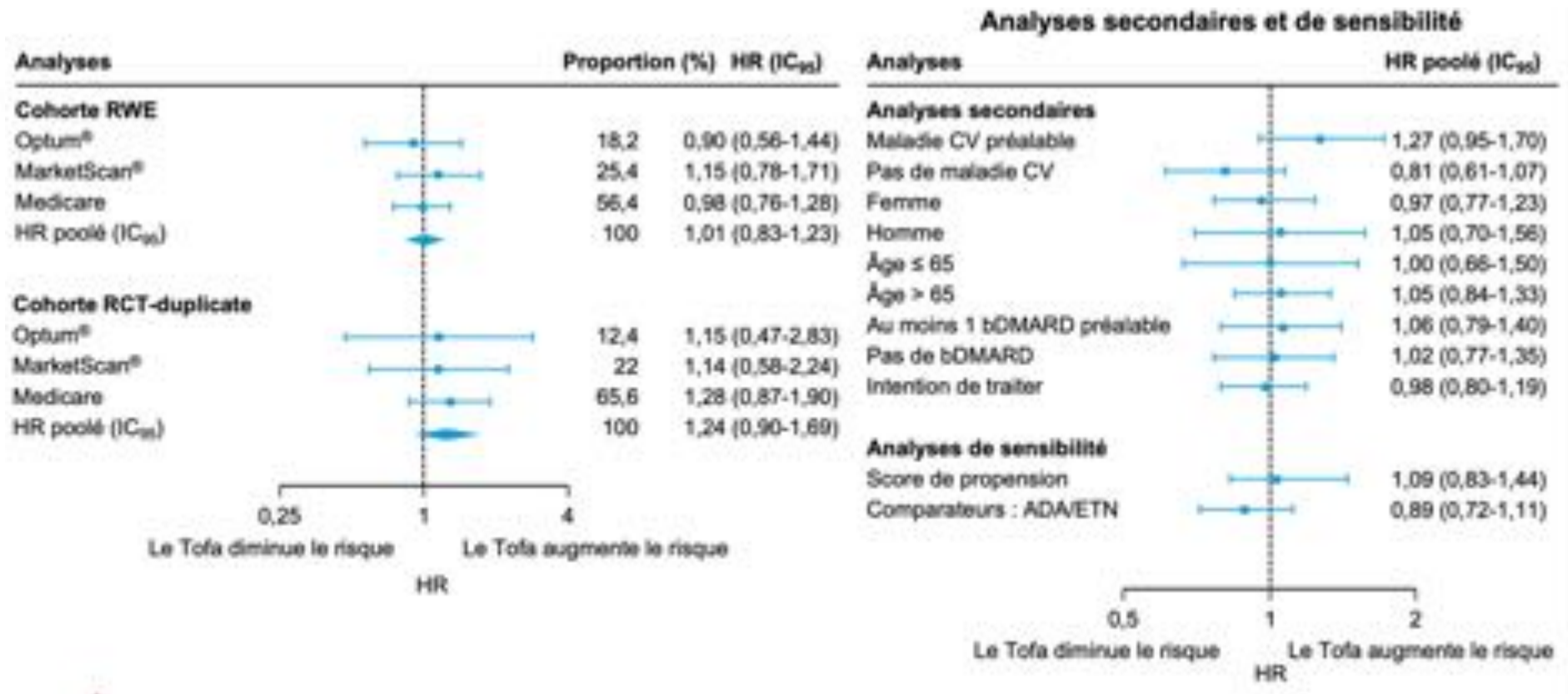
STAR-RA : données de routine aux Etats-Unis avec tofacitinib

Objectif : risque d'événements cardiovasculaires du tofacitinib versus anti-TNF en routine dans la PR

- Bases de données américaines : Optum Clinformatics (2021-2020), MarketScan (2021-2018) et Medicare (2021-2017)
- **2 cohortes de patients commençant le tofacitinib ou anti-TNF**
 - « RCT duplicate », avec critères d'inclusion et exclusion de ORAL Surveillance
 - « Real World Evidence » (RWR), représentative de la population globale en soins courants
- Évaluation des événements cardiovasculaires : infarctus du myocarde ou AVC hospitalisé
- Modèle de Cox avec score de propension, génération de hazard-ratio (HR)



STAR-RA : données de routine aux Etats-Unis avec tofacitinib

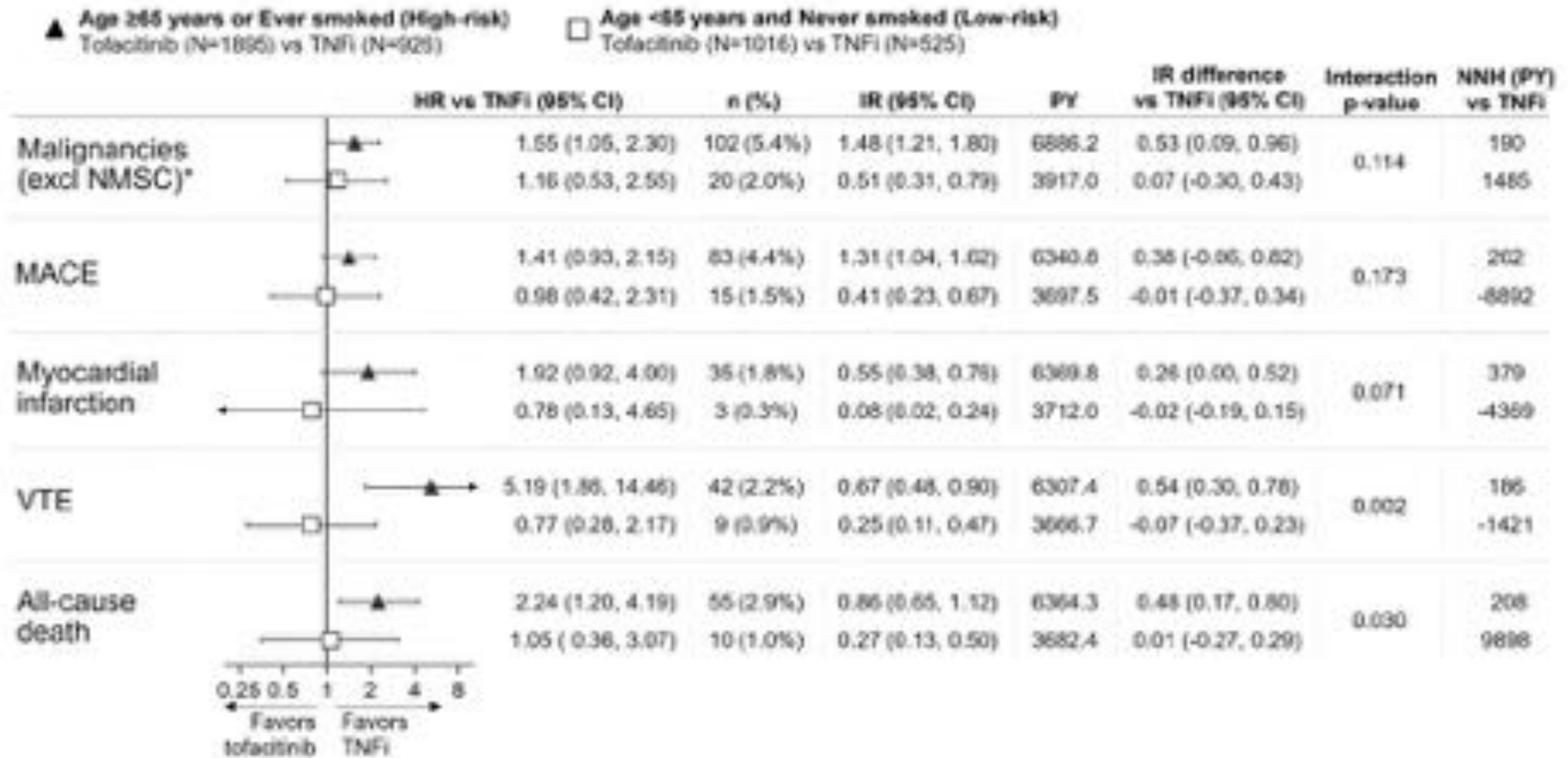


- Pas d'augmentation du risque cardiovasculaire dans l'ensemble de la population mais augmentation non significative chez les patients avec antécédent cardiovasculaire



Pourquoi ces recommandations par le PRAC ?

- Patients les plus à risque : âge ≥ 65 ans et tabac





Pourquoi ces recommandations par le PRAC ?

- Qu'est ce qu'un fumeur de longue durée ?

Table 2 Smoking duration in current and past smokers and time since smoking cessation in past smokers in ORAL Surveillance

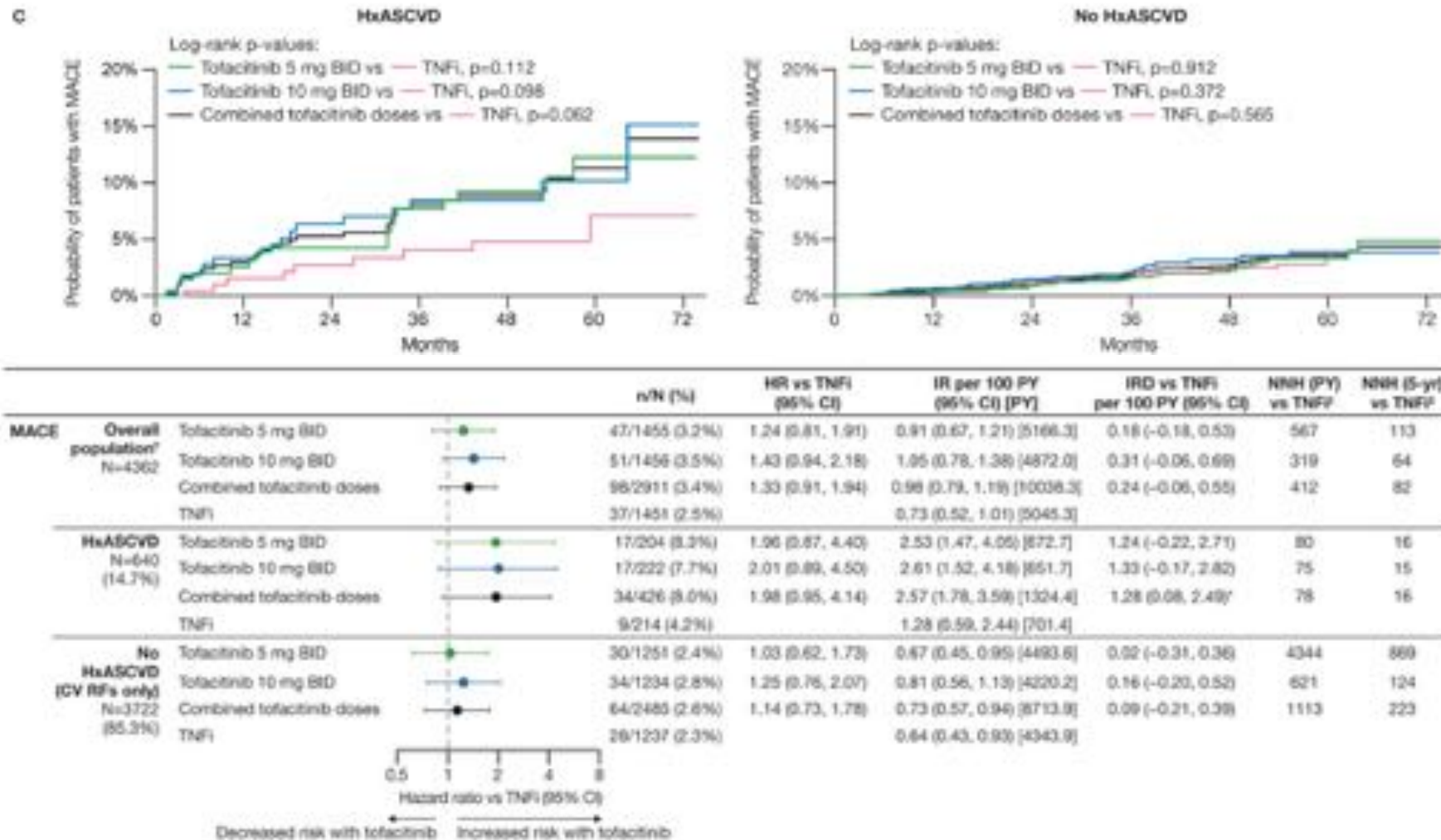
	Current smokers		Past smokers	
	Tofacitinib N=811	TNFi N=352	Tofacitinib N=605	TNFi N=322
Smoking Duration (years)				
Mean (SD)	32.7 (13.1)	31.9 (13.2)	37.2 (13.0)	39.9 (12.2)
Median (Range)	35.0 (0.02, 67.00)	34.2 (0.02, 69.00)	39.0 (0.00, 69.00)	41.0 (1.00, 70.00)
Smoking duration levels*, % (n)				
>10 years	91.4% (741)	91.2% (321)	96.2% (582)	98.4% (317)
>5–10 years	4.4% (36)	3.7% (13)	2.3% (14)	0.9% (3)
>0–5 years	4.2% (34)	5.1% (18)	1.5% (9)	0.6% (2)
Time since smoking cessation levels, % (n)				
≥10 years	–	–	61.5% (372)	71.7% (231)
<10 years	–	–	38.5% (233)	28.3% (91)
<5 years	–	–	21.8% (132)	15.2% (49)
<1 year	–	–	5.6% (34)	3.1% (10)

*Information on smoking duration was missing on eight patients (two current and six past smokers) treated with tofacitinib and five patients (one current and four past smokers) treated with TNFi.
n, number of patients with characteristic; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor.



Pourquoi ces recommandations par le PRAC ?

- **Antécédent d'événement CV : coronaropathie, AVC, artériopathie périphérique**
- ↑ MACE plus importante que si uniquement FDR CV

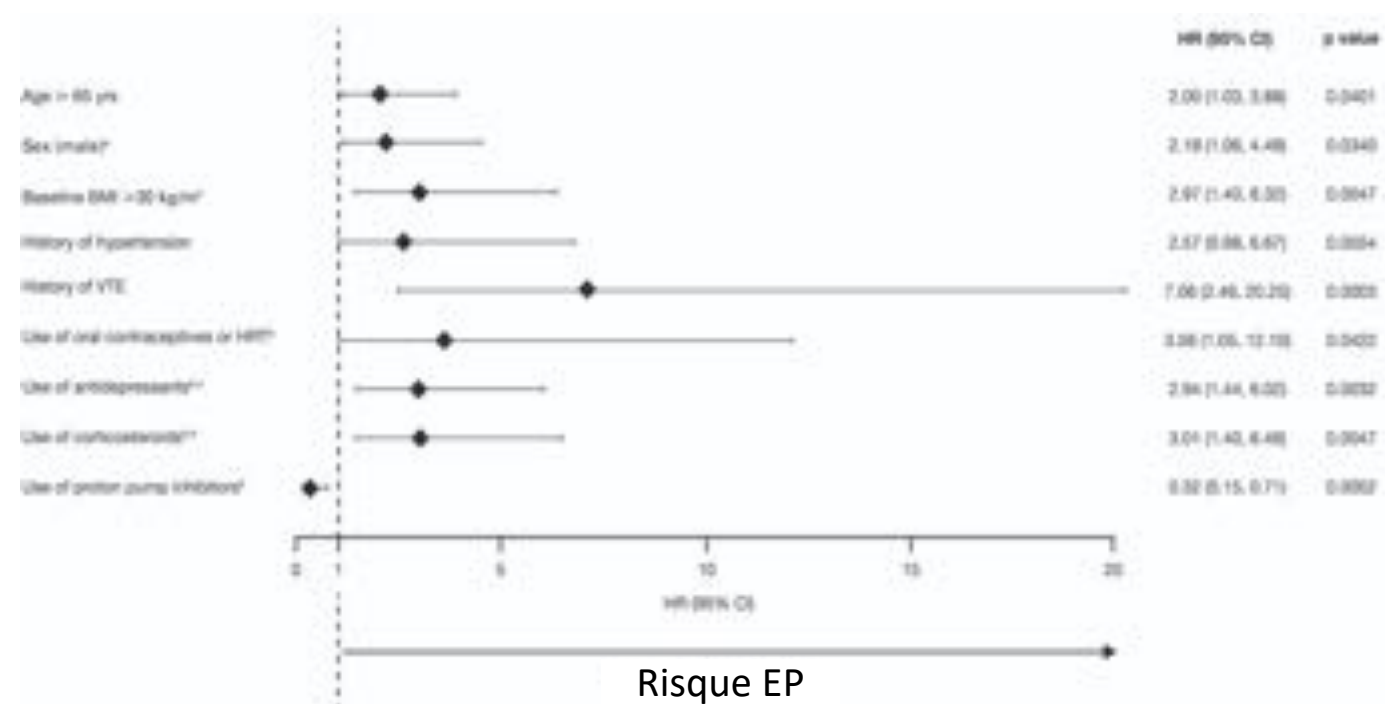




Événements thromboemboliques

- Phase 3, LTE : événements thromboemboliques sous JAKi restent rares 0,3-0,7/100 PA
- Oral surveillance:** 51 cas TVP ou EP sous tofacitinib et 10 cas sous anti-TNF.

	Taux Incidence 100 PA	HR
TVP		
- Anti-TNF	0,14 (0,06-0,29)	Ref
- 5 mg x 2	0,21 (0,11-0,38)	1,54 (0,60-3,97)
- 10 mg x 2	0,31 (0,17-0,51)	2,21 (0,90-5,43)
EP		
- Anti-TNF	0,06 (0,02-0,17)	Ref
- 5 mg x 2	0,17 (0,08-0,33)	2,93 (0,79-10,83)
- 10 mg x 2	0,50 (0,32-0,74)	8,26 (2,49-27,43)



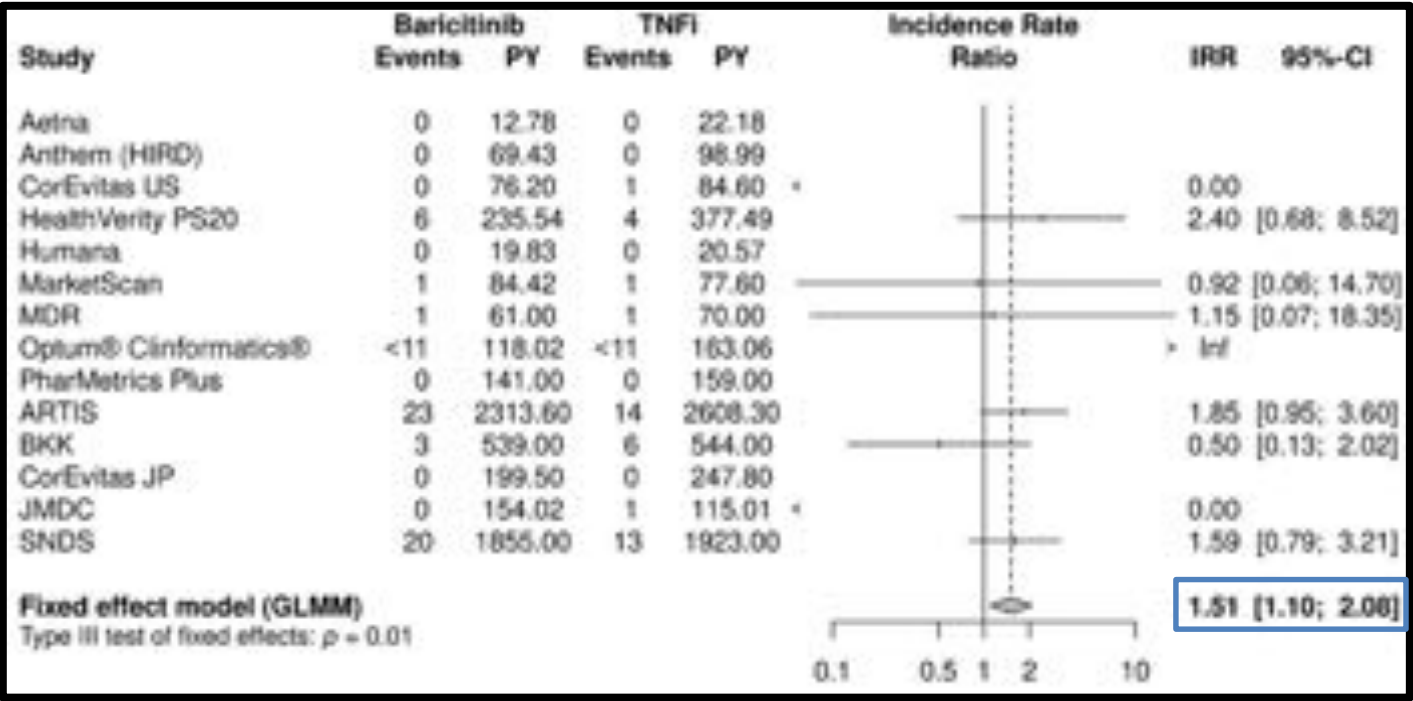


ORIGINAL RESEARCH

B 023 : Baricitinib

Evaluation of VTE, MACE, and Serious Infections Among Patients with RA Treated with Baricitinib Compared to TNFi: A Multi-Database Study of Patients in Routine Care Using Disease Registries and Claims Databases

VTE : n=97 dont 56 baricitinib





OPEN ACCESS

EPIDEMIOLOGICAL SCIENCE

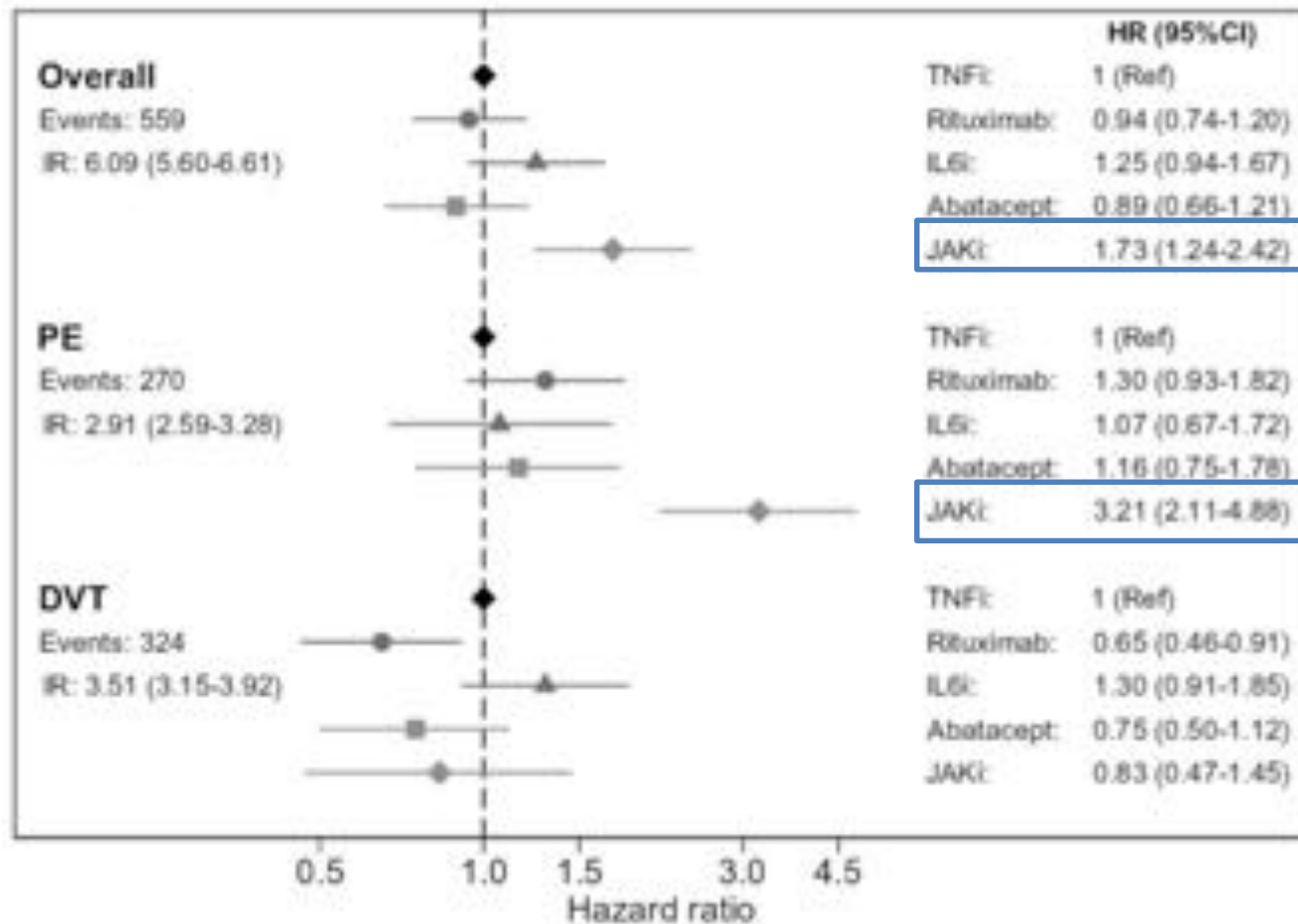
Venous thromboembolism with JAK inhibitors and other immune-modulatory drugs: a Swedish comparative safety study among patients with rheumatoid arthritis

Viktor Molander ^{1,2} Hannah Bower ¹ Thomas Frisell ¹
Benedicte Delcoigne ¹ Daniela Di Giuseppe, ¹ Johan Askling ^{1,2} The ARTIS study group

- Évaluer l'incidence des TVP et EP chez PR traités par JAKi, TNFi ou autres bDMARD
- Registre ARTIS de 2010 à 2021 (n=32 737 initiations de traitement).



VTE n=559



- **Augmentation du risque d'embolie pulmonaire sous JAKi dans une population Suédoise**