

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2021

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Caractéristiques des patients traités par JAK inhibiteurs dans la polyarthrite rhumatoïde avant et après les alertes sur le potentiel surrisque thromboembolique veineux : résultats d'une étude observationnelle multicentrique.

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 2021 à 18 heures
au Pôle Formation
par **Cécile PHILIPPOTEAUX**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Bernard CORTET

Monsieur le Professeur Éric HOUVENAGEL

Monsieur le Docteur Xavier DEPRESZ

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Jean-Guillaume LETAROUILLY

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Liste des abréviations

ACPA	<i>Anti-Citrullinated Protein Antibodies</i>
ACR 20	<i>American College of Rheumatology 20 Response</i>
AMM	<i>Autorisation de Mise sur le Marché</i>
ANSM	<i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament</i>
ATP	<i>Adénosine triphosphate</i>
AVC	<i>Accident Vasculaire Cérébral</i>
BARI	<i>Baricitinib</i>
bDMARD	<i>Biological Disease-Modifying AntiRheumatic Drug</i>
CHU	<i>Centre Hospitalier Universitaire</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
CNIL	<i>Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés</i>
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
csDMARD	<i>Conventional synthetic Disease-Modifying AntiRheumatic Drug</i>
DAS 28	<i>Disease Activity Score 28</i>
EI	<i>Ecart Interquartile</i>
EULAR	<i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
EP	<i>Embolie Pulmonaire</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FLS	<i>Fibroblast-Like Synoviocyte</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
IL	<i>Interleukine</i>
IQR	<i>Interquartile Range</i>
IMC	<i>Indice de Masse Corporelle</i>
JAK	<i>Janus Kinase</i>
JAKi	<i>Janus Kinase inhibitor</i>
JH	<i>Janus Homology</i>
LDA	<i>Low Disease Activity</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
PR	<i>Polyarthrite rhumatoïde</i>
PTP	<i>Protein Tyrosine Phosphatase</i>
RA	<i>Rheumatoid Arthritis</i>
RCP	<i>Résumé des Caractéristiques du Produit</i>

RF	<i>Rheumatoid Factor</i>
SFR	<i>Société Française de Rhumatologie</i>
SOCS	<i>Suppressor Of Cytokine Signaling</i>
STAT	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TOFA	<i>Tofacitinib</i>
tsDMARD	<i>Targeted synthetic Disease-Modifying AntiRheumatic Drug</i>
TVP	<i>Thrombose Veineuse Profonde</i>
UPA	<i>Upadacitinib</i>
VTE	<i>Venous ThromboEmbolism</i>

Table des matières

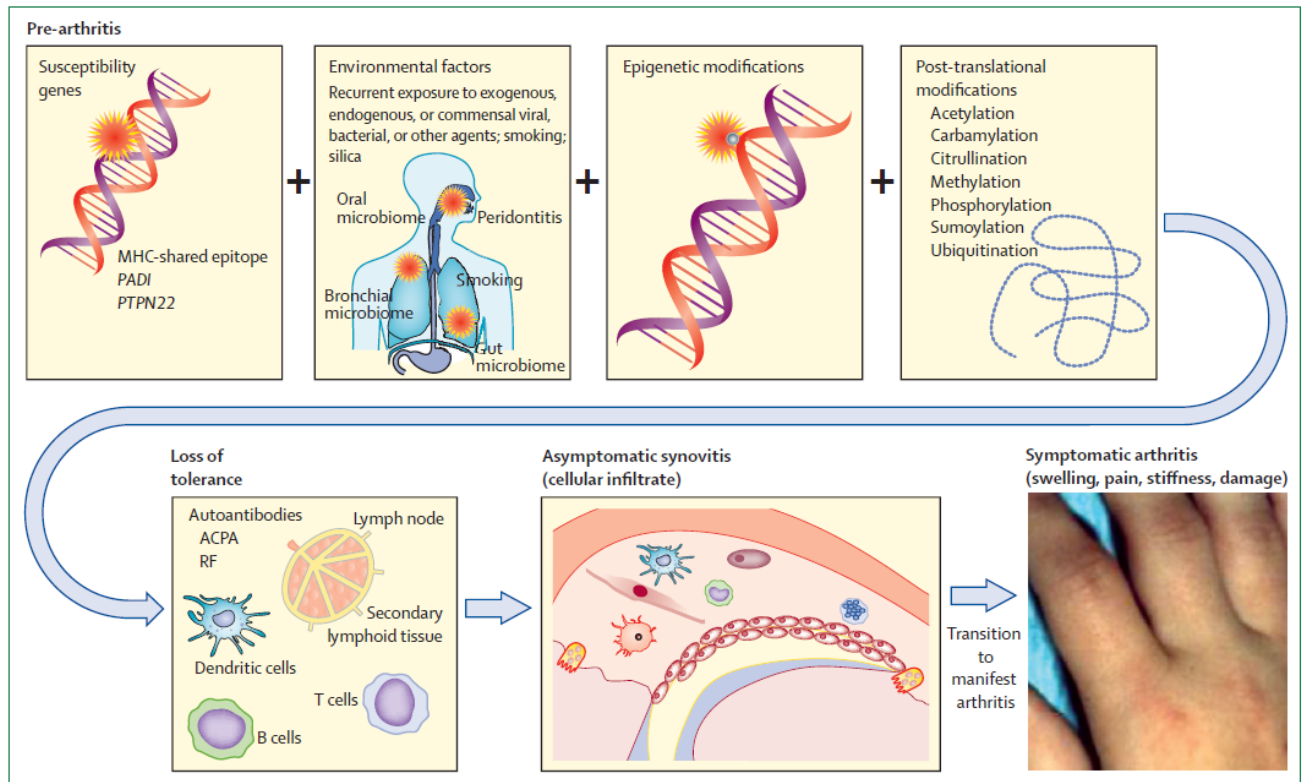
Introduction générale	6
English scientific article	23
I. Abstract	24
II. Introduction	25
III. Material and methods	26
1. Study design and participants	26
2. Outcome measure	27
3. Statistical analyses	27
4. Ethical consideration	29
IV. Results	31
1. Study population	31
2. Comparison of the baseline characteristics of patients regarding VTE risk factors before versus after EMA's warnings	32
3. Persistence with Baricitinib and Tofacitinib	33
4. Tolerance	38
5. Real-life effectiveness data	41
V. Discussion	42
VI. Conclusion	46
Discussion générale	50
Conclusion	57
Références bibliographiques	58

Introduction générale

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Il s'agit d'une maladie auto-immune à tropisme articulaire d'évolution chronique pouvant être à l'origine d'une destruction des articulations entraînant un impact significatif sur la qualité de vie et la fonction du patient [1]. La PR est une maladie systémique qui peut être responsable d'atteintes extra-articulaires telles que des manifestations pulmonaires, cutanées ou hématologiques [2]. Elle représente un facteur de risque cardiovasculaire à part entière [3]. La prévalence mondiale de la PR varie de 0,3 à 1 % chez l'adulte [4]. Ce rhumatisme inflammatoire est environ quatre fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme avec un pic d'incidence autour de 50 ans.

Bien que la recherche ait permis de mieux comprendre les principaux mécanismes aboutissant à la destruction articulaire, l'étiologie précise de la PR reste à ce jour encore indéterminée. La prédisposition génétique (HLA notamment) en association à des facteurs environnementaux tels que le tabac, la silice et certains pathogènes (virus et bactéries) ont été identifiés comme faisant partie des éléments en jeu dans la physiopathologie [1]. S'y associent des modifications épigénétiques et post-traductionnelles pouvant conduire à une perte de tolérance immunitaire à l'origine d'une inflammation chronique se traduisant cliniquement par la formation de synovite puis d'arthrite (**Figure 1**). Sur le plan cellulaire, la physiopathologie de la PR implique la réponse immunitaire innée et adaptative médiée par les lymphocytes B et T dans l'initiation de la cascade inflammatoire. Les lymphocytes, les polynucléaires neutrophiles et les macrophages migrent dans le tissu synovial où ils produisent un certain nombre de médiateurs inflammatoires [5]. Les synoviocytes fibroblastiques (FLS) de la muqueuse synoviale développent des phénotypes agressifs et produisent de nombreux médiateurs pathogènes à l'origine d'une inflammation chronique [6]. Il en résulte une activation des ostéoclastes conduisant aux érosions osseuses [7].

Figure 1 – Principaux mécanismes en jeu dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde et implications de protéines kinases



ACPA = anti-citrullinated protein antibodies; MHC = major histocompatibility complex ;
RF = rheumatoid factor [1]

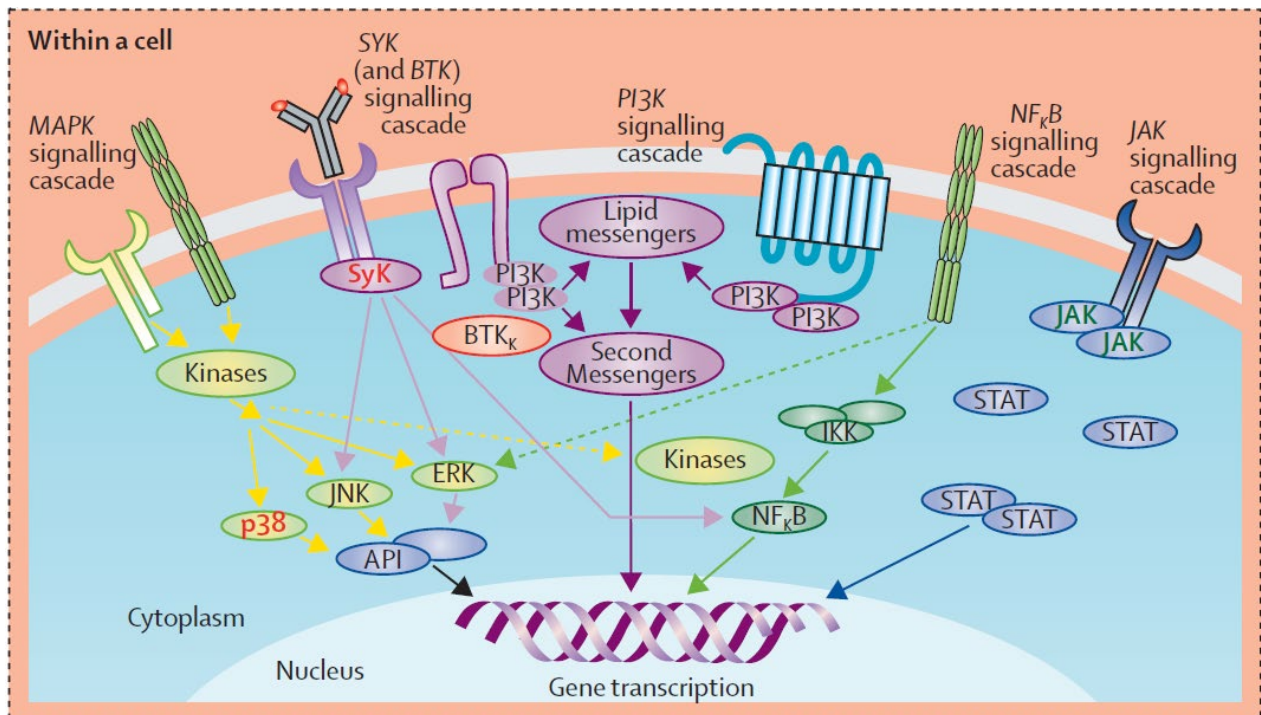
La prise en charge thérapeutique de la PR s'est considérablement améliorée au cours des dernières décennies par l'amélioration de la pratique clinique via le développement de nouveaux critères de classification [8] ainsi que par la modification des stratégies de traitement. Le traitement précoce de la PR est capital afin de limiter au maximum la destruction articulaire, la douleur ainsi que les déformations à l'origine d'une perte de fonction. Il a été démontré qu'un diagnostic et une prise en charge précoces permettaient de réduire et de ralentir la destruction articulaire chez près de 90 % des malades [9]. Ainsi, les concepts de « *treat to target* » ou « *traitement vers une cible* », de « *tight control* » ou « *contrôle serré* » et de « *fenêtre d'opportunité* » ont émergé au cours des dernières années afin de tenir ces objectifs de traitement précoce pour une rémission rapide et durable [10–12]. Lorsque la rémission n'est pas un objectif atteignable, le traitement vise l'obtention d'une *Low Disease Activity* (LDA), correspondant à une activité résiduelle modérée avec un faible risque de progression structurale [9].

Depuis la fin du siècle dernier, l'arsenal thérapeutique dans les rhumatismes inflammatoires chroniques s'est considérablement étoffé. Les années 2000 ont été marquées par l'émergence des biothérapies ou *biological Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs* (bDMARDs), ayant véritablement révolutionné la prise en charge de la PR [13]. Les bDMARDs actuellement disponibles ont des mécanismes d'action variés : blocage extracellulaire de cytokines pro-inflammatoires (TNF, interleukine (IL)-6), déplétion de lymphocytes B ou inhibition de la costimulation des lymphocytes T [14]. Il s'agit, pour la plupart des bDMARDs, d'anticorps monoclonaux. S'il est vrai que ces molécules ont permis de révolutionner la prise en charge de la maladie, certains patients échappent aux traitements, par exemple via le développement d'une immunisation au cours du temps [15,16]. Par ailleurs, il a été montré que les patients naïfs de bDMARD répondent mieux à l'introduction d'une nouvelle biothérapie comparativement à des patients ayant déjà reçu une ou plusieurs lignes [17]. Malgré un grand nombre de

molécules disponibles, certains patients se retrouvent en échec de plusieurs traitements et sont dits réfractaires [18]. Ils restent en attente de l'émergence de nouvelles molécules, ciblant la cascade inflammatoire de la PR par d'autres mécanismes d'action [19].

Au cours des dernières décennies, la recherche de nouvelles thérapeutiques s'est déplacée de l'extérieur vers l'intérieur des cellules. Une attention toute particulière a été portée à la famille des kinases et à leurs effets sur la transduction du signal dans la cellule, produits par l'interaction entre certains médiateurs pro-inflammatoires et leurs récepteurs transmembranaires spécifiques sur les cellules immunitaires. La famille des kinases est vaste et l'inhibition de certaines d'entre elles a permis l'essor de nouvelles thérapeutiques dans différents domaines de la médecine. L'oncologie a été la première à bénéficier du développement d'inhibiteurs de kinases, permettant d'interférer avec les mécanismes de prolifération et d'adhésion cellulaires [20]. Par la suite, des inhibiteurs de kinases ont été développés dans le traitement des maladies auto-immunes dont la PR [21]. En effet, sur le plan moléculaire, de nombreuses voies d'activation cellulaire faisant intervenir des protéines kinases ont été mises en évidence dans la physiopathologie de la PR [9] (**Figure 2**).

Figure 2 - Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde : aspects moléculaires



Exemples des différentes kinases impliquées dans la physiopathologie cellulaire de la PR [1] :

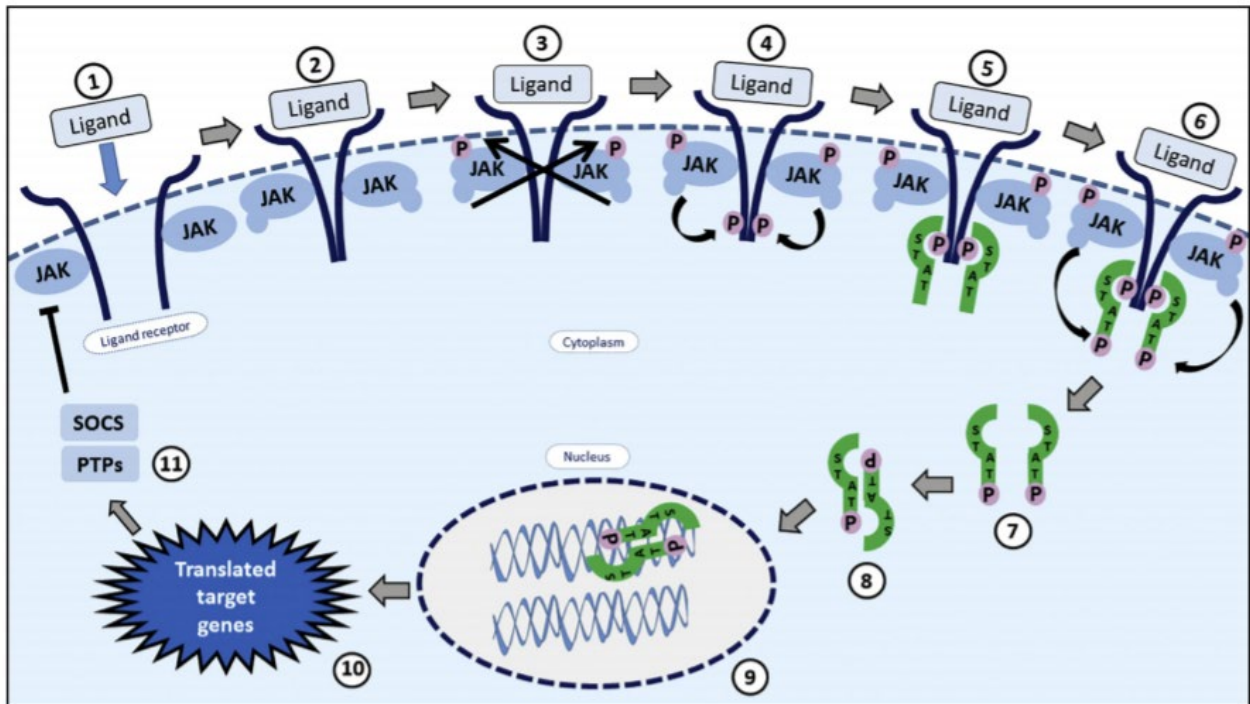
- MAPK = Mitogen-Activated Protein Kinases
- ERK = Extracellular signal-Regulated Kinases
- SYK = Spleen Tyrosine Kinases
- BTK = Bruton's Tyrosine Kinases
- JAK = Janus Kinases
- JNK = c-Jun N-terminal kinases
- IKK = IKB Kinases
- Pi3K = Phosphoinositide 3-Kinases

L'une des principales voies de kinases impliquées dans la physiopathologie de la PR est la voie *Janus Kinase (JAK) / Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT)*, impliquant les protéines JAK [22] (**Figure 2**). Le terme JAK est l'acronyme de « *Just Another Kinase* », nom donné à cette famille de kinases lors de leur première description [23]. Secondairement, le nom de Janus kinases a été retenu en référence au Dieu de la mythologie romaine, connu pour ses deux visages, suite à la mise en évidence de deux domaines kinases sur ces protéines : un domaine catalytique tyrosine kinase (*Janus Homology (JH) 1*) et un domaine pseudokinase (*JH 2*) [24]. Le domaine JH2 a longtemps été considéré comme ayant seulement une fonction de régulation [25]. Des recherches plus récentes ont prouvé, principalement pour JAK 2, que le domaine JH 2 possède une activité catalytique intrinsèque propre [26,27]. Dans la famille des Janus Kinases, on distingue quatre protéines : JAK 1, JAK 2, JAK 3 et TYK 2 [28].

Dans la voie JAK/STAT fonctionnelle, la fixation de la cytokine sur son récepteur à la surface de la cellule va entraîner la dimérisation de la portion intracellulaire du récepteur puis une transphosphorylation des JAK. L'étape qui en découle est la phosphorylation du domaine intracellulaire du récepteur de cytokine, servant de point d'ancrage aux protéines STAT. Les protéines JAK vont ainsi phosphoryler les protéines STAT qui pourront ensuite se détacher du récepteur de cytokine. Les protéines STAT libérées vont se dimériser dans le cytoplasme puis migrer dans le noyau pour réguler la transcription de certaines protéines. Celles-ci vont permettre un rétrocontrôle négatif sur cette voie de signalisation en rentrant en compétition avec les cytokines sur la fixation à leur récepteur ainsi qu'avec les protéines JAK [29] (**Figure 3**). Dans la PR, cette voie JAK/STAT est dysfonctionnelle, ce qui a pour conséquence l'entretien de l'inflammation chronique [30]. Ainsi, l'activation continue de cette voie dans les articulations synoviales entraîne une surexpression de métalloprotéinases, une augmentation des chondrocytes apoptotiques ainsi qu'une résistance à l'apoptose parmi le contingent cellulaire synovial inflammatoire [31].

Les protéines JAK sont composées de plusieurs domaines clés dont un domaine tyrosine kinase catalytique (JH1). L'adénosine triphosphate (ATP) se lie à ce domaine, catalysant ainsi l'autophosphorylation des JAK et la phosphorylation d'autres substrats dont les STATS. Les JAK inhibiteurs (JAKi) se fixent dans la région ordinairement occupée par l'ATP, permettant ainsi d'inhiber la phosphorylation des substrats (**Figure 4**) [32]. L'inhibition est réversible de par la nature des liaisons de type hydrogène avec la région charnière.

Figure 3 – Mécanismes de la voie JAK/STAT



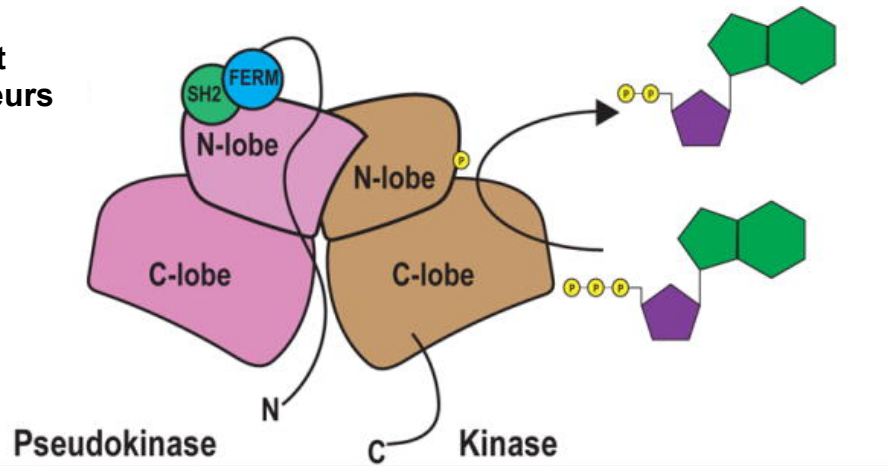
JAK = Janus Kinases ; PTP = Protein Tyrosine Phosphatases ; STAT = Signal Transducer and Activator of Transcription ; SOCS = Suppressor Of Cytokine Signaling [29]

Différentes étapes :

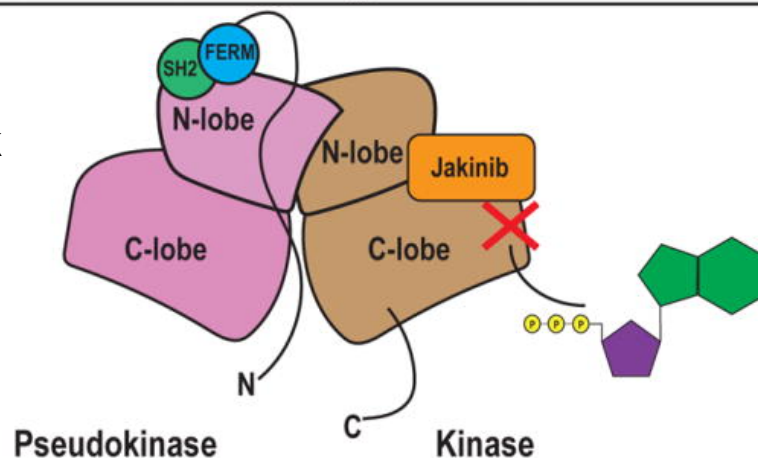
1. Fixation du ligand (cytokine) sur le domaine extracellulaire de son récepteur.
2. Dimérisation du récepteur et activation des protéines JAK.
3. Transphosphorylation des protéines JAK.
4. Phosphorylation du domaine intracellulaire du récepteur de cytokine et création d'un port d'ancrage pour les protéines STAT.
5. Fixation des protéines STAT quiescentes au site d'ancrage du récepteur.
6. Phosphorylation des STAT par les protéines JAK.
7. Dissociation des protéines STAT du récepteur de cytokine.
8. Dimérisation des protéines STAT.
9. Migration des protéines STAT vers le noyau et régulation de sites transcriptionnels.
10. Traduction des protéines ciblées, dont les protéines SOCS et PTPs.
11. Rétrocontrôle négatif par fixation compétitive avec le récepteur des cytokines et les protéines JAK.

Figure 4 – Mécanisme d'action des JAK inhibiteurs

Les protéines JAK utilisent l'ATP pour phosphoryler leurs substrats



Les JAK inhibiteurs empêchent la fixation de l'ATP sur les protéines JAK

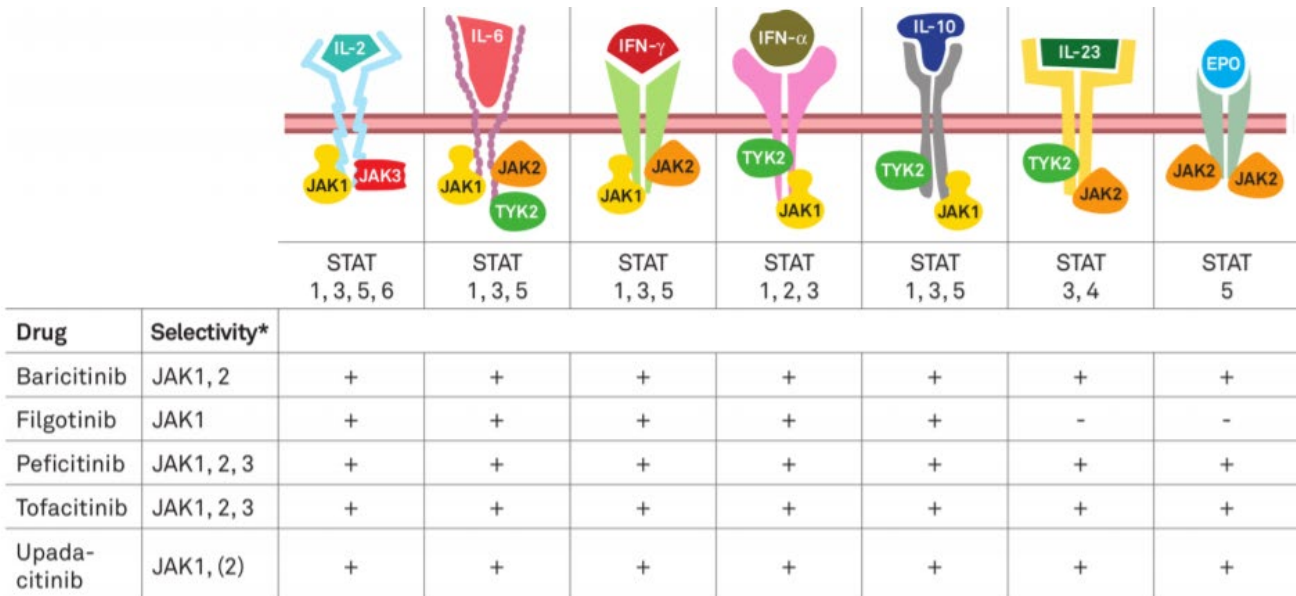


[32]

Le rationnel de l'utilisation des JAKi dans la PR a été démontré. L'inhibition pharmacologique des JAK bloque efficacement les événements associés aux cytokines de type I / II [32]. Ces cytokines se lient aux récepteurs de type I et II comprennent les interleukines et les interférons, impliqués dans la physiopathologie de la PR [5]. Les JAKi sont devenus des outils puissants et efficaces dans de nombreuses maladies auto-immunes, dont le psoriasis et les maladies inflammatoires intestinales [20,33]. Ils font partie des dernières molécules disponibles dans l'arsenal thérapeutique de la PR. Ce sont des antirhumatismaux synthétiques ciblés modifiant la maladie encore appelés *targeted synthetic Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs* (tsDMARDs) [34]. Ces molécules se distinguent des bDMARDs par le fait qu'elles sont synthétiques et qu'elles s'administrent oralement. Alors que les biothérapies vont inhiber une cytokine ou un récepteur de cytokine, les JAKi agissent à l'intérieur de la cellule en bloquant la transduction du signal induit par la fixation de la cytokine sur son récepteur à la surface de la cellule [35]. D'autre part, les JAKi se caractérisent par une demi-vie courte, rendant leur usage pertinent chez des patients à risque infectieux élevé. Cette classe thérapeutique représente une nouvelle révolution thérapeutique dans la PR après l'essor des csDMARDs et des bDMARDs.

Les deux premiers JAKi commercialisés dans la PR ont été le Tofacitinib (TOFA) puis le Baricitinib (BARI). En France, le BARI a été le premier disponible en 2017, suivi quelques mois après par le TOFA. Le BARI inhibe sélectivement JAK 1 et JAK 2 avec une activité modérée sur TYK 2 et une activité minimale sur JAK 3. Le TOFA, quant à lui, est un inhibiteur de JAK 1 et JAK 3 avec une activité mineure sur JAK 2 et TYK 2 [36]. D'autres JAKi ont été développés par la suite. Parmi eux, on peut citer l'Upadacitinib (UPA) et le Filgotinib (FILGO), inhibant principalement JAK 1. En fonction des JAK ciblées, il est possible de présumer de leurs effets sur les principales cytokines pro-inflammatoires [37] (**Figure 5**).

Figure 5 – Profils de sélectivité des JAK inhibiteurs approuvés dans les maladies auto-immunes et leurs présumées interférences avec les cytokines pro-inflammatoires.



IL = interleukine, JAK = Janus Kinases, STAT = Signal Transducer and Activator of Transcription [37]

Le TOFA et le BARI ont bénéficié d'un programme de développement conséquent pour démontrer leur efficacité et leur bonne tolérance dans différentes catégories de patients atteints de PR, en association ou non à un traitement synthétique conventionnel ou *conventional synthetic Disease-Modifying AntiRheumatic Drug* (csDMARD). Les études ont été menées sur différents patients atteints de PR : des patients naïfs de Méthotrexate, des patients en échec de Méthotrexate ou d'un autre csDMARD, des patients en échec d'un bDMARD. Ces études ont inclus entre 3000 et 5000 patients avec une PR d'ancienneté variable. De manière générale, les patients inclus dans ces essais avaient une PR très active avec un *Disease Activity Score 28* (DAS 28) à l'inclusion dépassant 6. Il n'y a pas eu d'étude réalisée sur des PR modérément actives. Les différentes études du programme de développement du BARI et du TOFA sont résumées dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 – Principales études du programme de développement du Baricitinib et du Tofacitinib

	Baricitinib	Tofacitinib
Monothérapie	RA-BEGIN [38]	ORAL-SOLO [39]
PR naïves de Méthotrexate	RA-BEGIN [38]	ORAL-START [40]
PR en échec de Méthotrexate	RA-BEAM [41]	ORAL-SCAN [42,43] ORAL-STANDARD [44] ORAL-STRATEGY [45]
PR en échec d'un csDMARD	RA-BUILD [46]	ORAL-SYNC [47]
PR en échec d'un bDMARD	RA-BEACON [48]	ORAL-STEP [49]

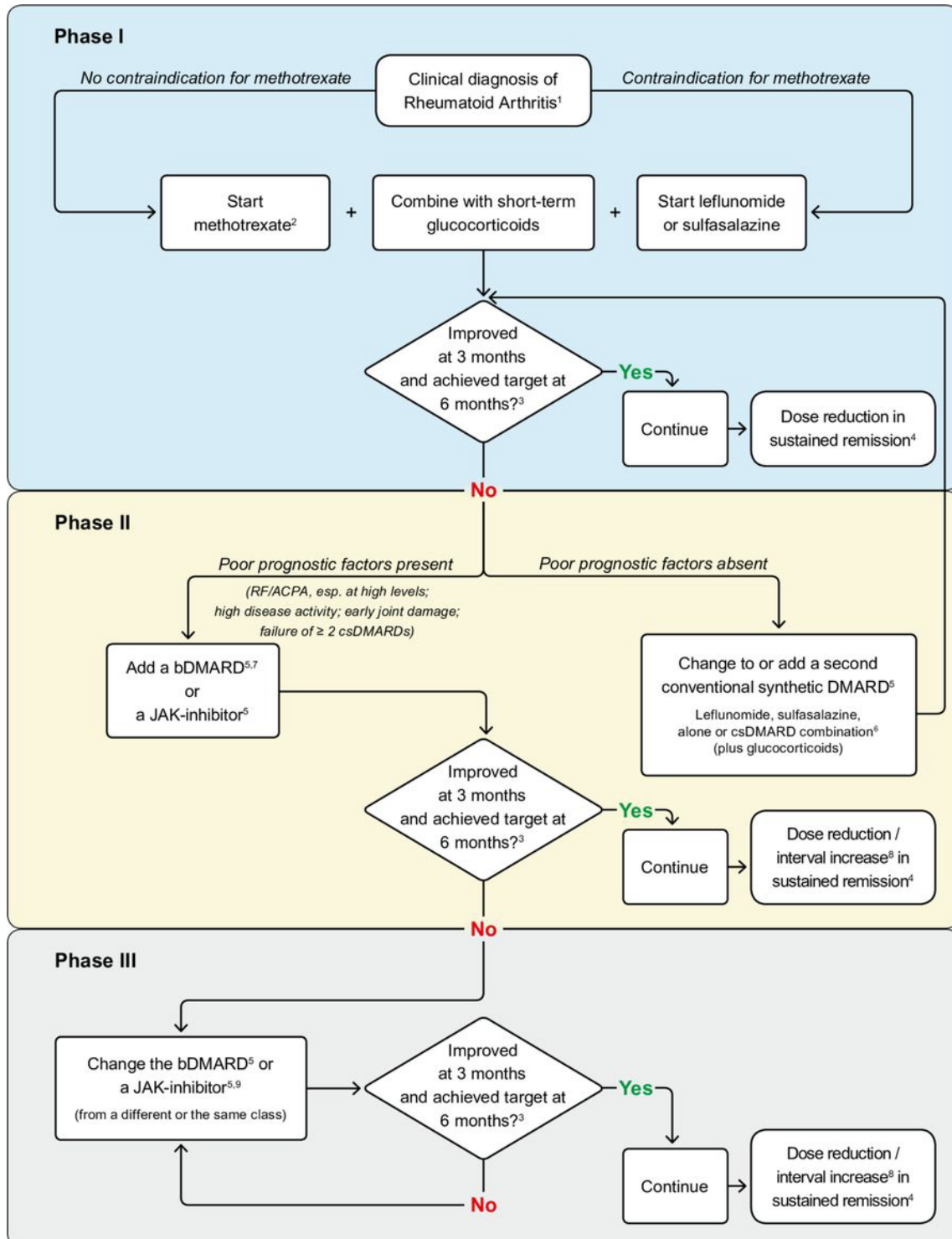
Concernant le BARI, les doses de 4 mg et 2 mg une fois par jour ont été retenues pour la commercialisation. À partir des études, il a été possible de démontrer une efficacité significative de la molécule malgré la diminution de la posologie de 4 mg à 2 mg par jour. En effet, malgré une augmentation significative de l'activité de la maladie dans le groupe BARI 2 mg, la majorité des patients a conservé l'état de rémission ou de LDA [50]. Il est

également important de noter que l'étude RA-BEAM a montré en objectif secondaire la supériorité de l'association BARI et Méthotrexate *versus* Adalimumab et Méthotrexate concernant la réponse *American College of Rheumatology 20* (ACR 20) et le score DAS 28 [41]. Concernant le TOFA, les posologies de 5 mg et 10 mg deux fois par jour ont été retenues pour les essais de phase III et la commercialisation. Contrairement au BARI, les études de développement ont seulement pu démontrer la non-infériorité de l'association TOFA et Méthotrexate *versus* Adalimumab et Méthotrexate [45]. Le TOFA s'administrait initialement en deux prises quotidiennes, mais un comprimé à la posologie de 11 mg à libération prolongée a été récemment commercialisé.

De nombreuses données de tolérance sont disponibles avec un recul de près de 10 ans pour le TOFA dans certains pays. Ces données sont principalement issues des essais cliniques des études pivots et des études de surveillance post-marketing, et dans une moindre mesure des études de vraie vie. Les données issues des essais pivots et leur extension ont mis en évidence un profil de tolérance globalement comparable à celui des bDMARDs, avec pour exception un surrisque concernant les infections à Herpès virus [51].

La place des tsDMARDs dans l'arsenal thérapeutique de la PR a été redéfinie avec les dernières recommandations de l'EULAR [52]. Les JAKi (BARI, TOFA et UPA) sont recommandés dès la première ligne après échec d'un csDMARD (**Figure 6**). Le choix entre le recours à un bDMARD ou un tsDMARD est à l'appréciation du praticien. L'association du JAKi à un csDMARD est recommandée en première intention. En cas de mauvaise tolérance aux csDMARD, le tsDMARD peut être utilisé en monothérapie.

Figure 6 – Place des JAK inhibiteurs dans les recommandations EULAR 2019 pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde



ACPA: anticitrullinated protein antibodies; ACR: American College of Rheumatology; bDMARDs: biological DMARDs; bsDMARD: biosimilar DMARDs; csDMARDs: conventional synthetic DMARDs; DMARDs: disease-modifying antirheumatic drugs; EMA: European Medicines Agency; EULAR: European League Against Rheumatism; FDA: Food and Drug Administration; IL-6R: interleukin 6 receptor; JAK: Janus kinase; MTX: methotrexate; RA: rheumatoid arthritis; RF: rheumatoid factor; TNF: tumor necrosis factor; tsDMARDs: targeted synthetic DMARDs. [52]

L'espoir que représente cette nouvelle classe thérapeutique dans le traitement de la PR a été quelque peu terni par l'émergence d'alertes concernant la possibilité d'un surrisque thromboembolique veineux associé à ces molécules. En 2017, l'agence du médicament américaine, la FDA, a alerté le monde scientifique et médical à propos d'un nombre d'évènements thromboemboliques élevé (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) issu des données d'essais cliniques du BARI [53]. L'analyse colligée de ces données a en effet décrit 5 évènements thromboemboliques survenus au cours de 2 des 7 essais cliniques du BARI. Bien que ce nombre soit élevé, ce taux était comparable au risque connu des patients atteints de PR active et recevant un traitement [54]. En effet, en reprenant l'ensemble des données des essais cliniques et de plusieurs études observationnelles, il a été possible de calculer un taux de 4,6 évènements thromboemboliques veineux sous BARI pour 1000 patient-années. On sait que ce risque a été estimé entre 3 et 7 pour 1000 patient-années dans la PR [55]. Ces alertes sur le BARI ont eu pour conséquence une notification dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) afin d'orienter les prescripteurs et de limiter l'utilisation de cette molécule chez les patients à risque thromboembolique élevé : âge de plus de 65 ans, obésité, antécédent personnel de maladie thromboembolique veineuse, contexte de chirurgie ou d'immobilisation.

Le TOFA a également fait l'objet d'alertes de la part des autorités sanitaires concernant un surrisque d'évènements thromboemboliques veineux pulmonaires et de décès suite aux analyses intermédiaires d'un essai de sécurité post-marketing comparant le TOFA aux posologies de 5 mg et 10 mg deux fois par jour aux anti-TNF [56]. Au cours de ces analyses, 19 cas de thromboses pulmonaires ont été dénombrés dans le groupe TOFA 10 mg deux fois par jour contre 3 dans le groupe anti-TNF. Le nombre de décès était significativement plus élevé dans le groupe TOFA 10 mg. À ce titre, il en a résulté une restriction d'utilisation de la dose de 10 mg deux fois par jour aux indications

gastroentérologiques. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) et L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en France ont communiqué en mai 2019 une lettre aux praticiens les informant de ces résultats.

Même si le profil de tolérance des JAKi semble proche de celui des bDMARDs, les questions soulevées concernant le surrisque thromboembolique veineux suite aux essais cliniques et aux études de surveillance post-marketing renforcent la nécessité d'obtenir davantage de données de vraie vie. En effet, il est bien connu que les patients inclus dans les essais cliniques ne sont pas représentatifs des patients rencontrés en pratique médicale courante. Les patients en vraie vie sont généralement plus âgés, par définition non sélectionnés, avec davantage de comorbidités. Même si les essais cliniques restent le *Gold standard* pour évaluer l'efficacité et la tolérance avant l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), les données de vraie vie sont les plus à même de répondre à certaines questions, notamment concernant les effets indésirables rares. La particularité des JAKi en vie réelle est qu'ils sont souvent introduits chez des patients ayant une maladie avec une longue durée d'évolution et réfractaire à de nombreux traitements. Les JAKi ont représenté au moment de leur commercialisation un véritable espoir pour ces patients en échec de nombreux traitements. La place des données de vraie vie dans l'élaboration de recommandations ou la prise de décisions par les autorités sanitaires est au cœur du débat [57]. À ce jour, l'utilisation de données de vraie vie a déjà aidé à la prise de décisions des autorités sanitaires dans le cadre de maladies rares [58].

Nous disposons actuellement de peu de données françaises de vraie vie sur les JAKi, compte tenu notamment d'une commercialisation plus tardive que dans certains pays. La Société Française de Rhumatologie (SFR) a récemment mis en place un registre observationnel national français (MAJIK) concernant l'utilisation des JAKi (BARI, TOFA et UPA) dans la PR et les spondylarthrites. Ce registre a la particularité d'avoir un suivi prospectif avec collection de données à la fois par le rhumatologue et par le patient.

L'objectif principal de cette étude était de comparer les caractéristiques des patients débutant un traitement par JAKi dans la PR selon que le traitement ait été introduit avant ou après les alertes de mai 2019 sur le potentiel surrisque thromboembolique veineux. À ce jour, aucune étude française n'a été menée afin d'étudier si ces alertes avaient eu un impact en pratique rhumatologique courante. Le deuxième objectif de ce travail était de comparer la persistance en vraie vie du BARI et du TOFA dans la PR par le calcul d'un score de propension. À notre connaissance, il n'existe pas de donnée de comparaison directe entre le BARI et le TOFA en vraie vie en France. La persistance est un critère intermédiaire permettant d'étudier à la fois la tolérance et l'efficacité d'un traitement. Il s'agit d'un critère de jugement robuste dans les études rétrospectives. L'étude de la tolérance du BARI et du TOFA faisait partie de nos objectifs secondaires. Nous avons rapporté les raisons d'arrêt de traitement avec un recueil précis des éventuels effets indésirables en cause. Enfin, un intérêt a été porté aux données d'efficacité de ces molécules en vraie vie avec le recueil du nombre de patients en rémission à 6 mois et à 12 mois.

English scientific article

Characteristics of patients with rheumatoid arthritis treated with JAK inhibitors before versus after venous thromboembolism warnings: results of a real-world multicentric study.

I. Abstract

Objective:

To compare the baseline characteristics of patients initiating Baricitinib (BARI) or Tofacitinib (TOFA) in rheumatoid arthritis (RA) before versus after EMA's venous thromboembolism (VTE) warnings and to compare real-world persistence with these two drugs.

Methods:

In this multicentric cohort study, RA patients initiating BARI or TOFA were included from October 2017 to September 2020. The baseline characteristics of patients regarding VTE risk were compared (before versus after May 2019) by using pre-specified statistical tests. Comparison of persistence was assessed by using pre-specified propensity-score methods.

Results:

232 patients were included: 155 with BARI and 77 with TOFA. The proportion of bDMARD-naïve patients was 14.8% with BARI and 9.1% with TOFA. The baseline characteristics of patients regarding VTE risk factors were not statistically different when JAKi was initiated before versus after EMA's warnings although a trend towards a lower proportion of venous thromboembolic personal history was observed. The overall median persistence was 17 months (IQR, 13 to 22). Persistence rate at 2 years was 39.3% (BARI) and 42.9% (TOFA) with no significant difference between the two drugs (HR 0.96; 95% CI: 0.52 to 1.74; p=0.89). BARI and TOFA were discontinued due to an adverse event in 30.7% and 31.4% of cases, respectively. 5 VTE events occurred, 4 with BARI, 1 with TOFA.

Conclusion:

Our study revealed that EMA's warnings have not significantly changed RA patients' characteristics initiating a JAKi. BARI and TOFA had a similar persistence. Whether an increased risk of thromboembolism is a class effect of JAK inhibitors remains to be determined.

II. Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most prevalent chronic inflammatory diseases. It primarily involves the joints but can be responsible for extra-articular manifestations [1]. The control of the disease activity is crucial in order to avoid articular destruction, quality of life impairment and cumulative morbid risk [3].

In recent decades, the therapeutic arsenal for RA has dramatically expanded. The Janus Kinase Inhibitors (JAKi) are the first representative of the targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (tsDMARDs) in RA. They interfere with the intracellular JAK/Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) pathway implicated in RA pathogenesis and progression [31]. Baricitinib (BARI) and Tofacitinib (TOFA) were the first JAK inhibitors (JAKi) to be recommended for moderate-to-severe RA after conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug (csDMARD) failure [59]. Several pivotal studies have proven these molecules to be efficient either in monotherapy or in combination with a csDMARD in different subgroups of RA [38–44,46–49,60]. Safety data from the pivotal studies and their extension showed a tolerance profile similar to that of biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) with the exception of an increased risk of herpes zoster [51].

However, several alerts have arisen in recent years concerning an increased risk of venous thromboembolism (VTE) with BARI and more recently with TOFA [53,56]. In May 2019, the European Medicines Agency (EMA) sent a warning about an interim post-marketing analysis revealing a significant increase in the number of VTE and deaths with TOFA at the dose of 10 mg twice daily [61]. To date, there is no evidence that JAKi are responsible for more venous thromboses than bDMARDs [62].

The first main objective of this retrospective multicentric study was to evaluate and compare the baseline characteristics of patients initiating BARI or TOFA before versus after EMA's warning to determine if use restrictions were currently applied in daily practice. The

second main objective was to compare the real-world persistence with BARI and TOFA. A secondary objective was to collect reasons of discontinuation with a specific focus on collection of adverse events.

III. Material and methods

1. Study design and participants

A retrospective, national, multicentric (5 centres) cohort study was conducted. Patients were identified in one centre by International Classification of Diseases-10 diagnostic code (M06.9) thanks to the department of medical informatics. One centre already had an electronic database based on the patient's medical files with all the information needed for this study. The three other departments of Rheumatology had a registry of RA patients treated with tsDMARDs. In all cases, data were extracted from patients' medical files.

Patients with RA were included if they fulfilled the 2010 ACR/EULAR RA classification criteria [8] and initiated BARI or TOFA between October 2017 and September 2020. The decision of introducing the JAKi was made by the referent physician of the patient, according to the European and French Rheumatology Society recommendations [59,63], which is a moderate-to-severe RA insufficiently controlled by a csDMARD or a bDMARD. TOFA or BARI use as monotherapy or with a csDMARD was at the rheumatologist's discretion. All patients were JAKi-naïve. Initiation of BARI or TOFA was the index date. Patients were followed up to 24 months after the initiation. Demographic and clinical data at baseline were collected including age, sex, body mass index (BMI), smoking status, RA patterns (presence or absence of antibodies, structural damage), disease duration, previous csDMARDs and bDMARDs and the concomitant combination or not with a csDMARD.

2. Outcome measure

The first primary end point was to compare the baseline characteristics of patients initiating BARI or TOFA before versus after EMA's VTE warning in May 2019. VTE risk factors of patients were collected at baseline. The second primary end point was to evaluate the persistence with BARI and TOFA at 2 years and to compare them. Persistence was defined as the time from initiation to discontinuation. Subjects who did not discontinue the treatment at the end of the observation period were censored at the date of the last visit. A secondary endpoint was to evaluate if the overall persistence with BARI or TOFA was affected by the combination with a csDMARD. This study also aimed to explore if the line of the JAKi impacted the persistence rate. Reasons of discontinuation were collected (primary inefficacy, secondary inefficacy, adverse events including VTE events, remission and other reasons such as pregnancy). Primary inefficacy was defined as an inadequate response to treatment at 6 months (i.e. increase or stable DAS 28 CRP composite disease activity score and/or stable or deterioration of the physician's global assessment). Secondary inefficacy was defined as a loss of response to treatment after an initial response. Evaluation of effectiveness of BARI or TOFA was part of our secondary end points. All the patients in remission at 6 and 12 months were reported. Remission was defined as a DAS 28 CRP activity score of less than 2.6.

3. Statistical analyses

Continuous variables are expressed as means (standard deviation, S.D) in the case of normal distribution or medians (interquartile range, IQR) otherwise. Categorical variables are expressed as numbers (percentage). Normality of distributions was checked graphically and using Shapiro-Wilk test. Baseline characteristics were described according to the treatment (BARI versus TOFA) and the magnitude of the between-group differences were assessed by calculating the absolute standardized difference (ASD); an ASD >10% was interpreted as a clinically relevant difference [64]. Cumulative persistence was estimated

using the Kaplan–Meier method by considering treatment withdraw as an event of interest.

The baseline characteristics of patients regarding VTE risk factors were compared between the two periods (before versus after May 2019) by using Chi-square test (or Fisher's exact test in case of expected value < 5) for categorical variables and Student's t test (or Mann–Whitney U test in case of non-Gaussian distribution) for quantitative variables.

The difference in treatment persistence between BARI and TOFA was assessed by accounting pre-specified potential confounding factors by using propensity score (PS) weighting method using overlap weights (PSOW) as primary analysis, and PS matching as secondary (sensitivity) analysis (**Figure 1**) [65,66]. The PS was estimated using a non-parsimonious multivariable logistic regression model, with the treatment group as the dependent variable and all of the baseline characteristics listed in **Table 1** as covariates. Patients from the TOFA group were matched to the BARI group with a maximum ratio of 1:2 according to PS using the greedy nearest neighbour matching algorithm with a caliper width of 0.2 SD of logit of PS [67]. To evaluate bias reduction using the propensity score matched method, ASD were calculated in the PS-matched cohort [64]. Treatment effect size (hazard ratio of treatment withdraw for TOFA versus BARI treatment) was estimated using a weighted Cox proportional hazard model with overlap weights for primary analysis and using a marginal Cox proportional hazard model for sensitivity analysis with a robust sandwich variance estimator to account the matched design.

Because of missing data on covariates included in PS calculation, the treatment effect sizes were estimated after handling missing values by multiple imputation using a regression switching approach (chained equations with $m=10$ imputations obtained) [68]. Imputation procedure was performed under the missing at random assumption using all baseline characteristics (Table 1) with predictive mean matching method for quantitative variables and logistic regression (binary, ordinal, or polynomial) for categorical variables [69]. In each imputed dataset, the PS and the overlap weight were calculated and assembled in a

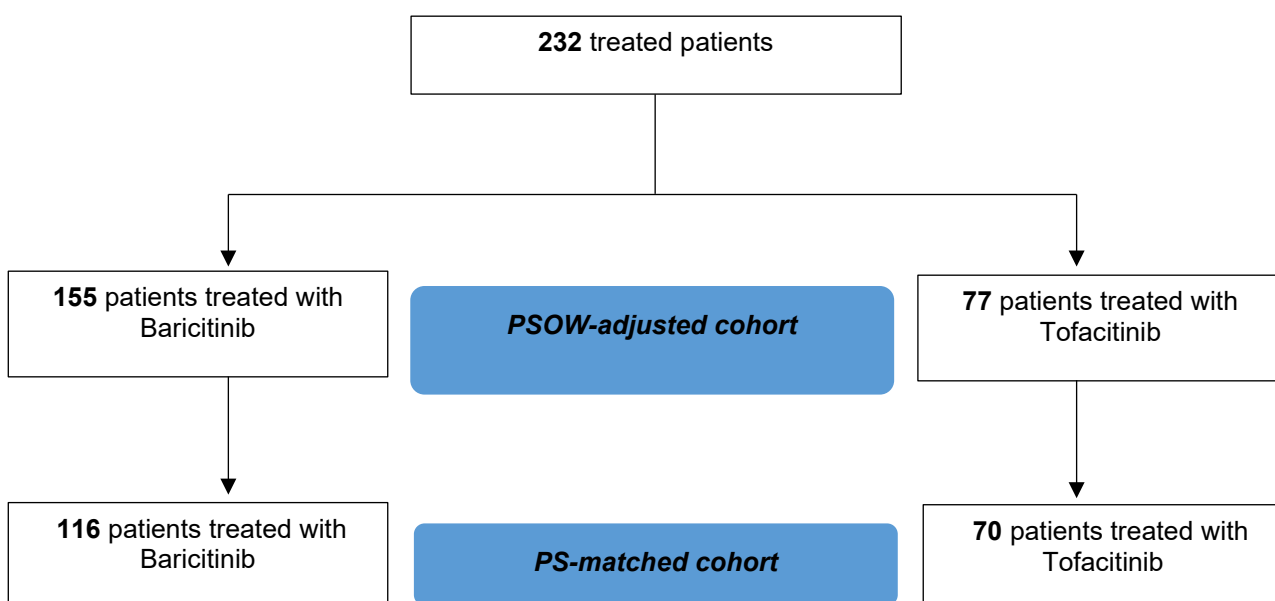
matched cohort to provide both weighted-adjusted and matched treatment effect sizes, which were later combined using the Rubin's [70,71]. Further analyses were repeated among patients who received the standard posology by using both PSOW and PS matching method as done in overall study population. The treatment persistence (both treatments combined together) was compared according to number of previous bDMARD (0 vs. 1 or 2 vs. ≥ 3) by using a Cox proportional hazard model.

Statistical testing was conducted at the two-tailed α -level of 0.05. Data were analysed using the SAS software version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

4. Ethical consideration

As a retrospective study, an Ethics Committee and Institutional Review Board and informed consent from patients were not required. The study was registered with the French data protection agency, Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (DECT number DEC20-16).

Figure 1. Study Flow chart.



Abbreviations: PS = propensity score; PSOW = propensity score weighting using overlap weights.

Table 1- Baseline characteristics according molecules before and after propensity score-matching

Parameters	Before propensity score-matching			After propensity score-matching		
	Baricitinib n = 155	Tofacitinib n = 77	ASD (%)	Baricitinib n = 116	Tofacitinib n = 70	ASD (%)
Women	118 (76.1)	51 (66.2)	21.7	82 (70.8)	49 (69.6)	2.7
Age (years), mean \pm SD	59.6 \pm 14.2	56.7 \pm 13.4	20.9	58.7 \pm 15.3	57.6 \pm 13.1	7.8
BMI (kg/m ²), mean \pm SD	27.0 \pm 6.3	27.0 \pm 6.8	4.2	26.8 \pm 6.6	27.0 \pm 6.5	3.0
Smoking status			31.5			14.3
Non-smoker	94 (60.7)	33 (43.4)		60 (51.2)	32 (46.1)	
Former smoker	31 (20.1)	19 (24.9)		28 (23.9)	18 (24.9)	
Current smoker	30 (19.2)	24 (31.7)		28 (24.5)	20 (29.0)	
RA duration (years), median (IQR)	11 (4 to 20)	11 (6 to 19)	10.1*	12 (6 to 20)	12 (5 to 19)	3.0*
Seropositivity status			21.7			8.5
RF + / ACPA +	123 (79.4)	55 (70.6)		89 (76.6)	53 (75.6)	
RF + / ACPA -	11 (7.1)	8 (10.6)		10 (8.3)	7 (9.3)	
RF - / ACPA +	8 (5.2)	7 (9.5)		7 (6.4)	4 (6.3)	
RF - / ACPA -	13 (8.4)	7 (9.2)		10 (8.8)	6 (8.9)	
Erosion presence	106 (68.6)	58 (75.7)	15.7	86 (74.3)	53 (75.7)	3.3
Baseline CRP (mg/L), median (IQR)	7.0 (1.1 to 25.6)	9.9 (2.6 to 27.0)	12.5*	7.7 (1.8 to 26.8)	10.0 (2.7 to 27.2)	4.0*
Prior bDMARD			27.7			7.8
Naïve (0)	23 (14.8)	7 (9.1)		12 (10.7)	7 (10.0)	
1 or 2	50 (32.3)	34 (44.2)		45 (38.8)	29 (42.0)	
3 or more	82 (52.9)	36 (46.8)		59 (50.6)	34 (48.0)	
Concomitant csDMARD	62 (38.7)	29 (37.4)	5.5	43 (37.1)	27 (38.7)	3.4

Values are numbers (%) unless otherwise stated. Values were calculated after handling missing data using a multiple imputation procedure (m=10). * ASD calculated on log transformed data. Abbreviations: ACPA = anti-citrullinated protein antibodies; ASD = absolute standardized difference; bDMARD = biological disease-modifying antirheumatic drug; BMI = body mass index; CRP = C-reactive protein; csDMARD = conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; IQR = interquartile range; RA = Rheumatoid arthritis; RF = rheumatoid factor; SD = standard deviation.

IV. Results

1. Study population

A total of 232 patients were included in the study between October 2017 and September 2020: 155 patients with BARI and 77 patients with TOFA.

Women were respectively 76.1% and 66.2% of the population in the BARI and the TOFA group. Mean age was 59.6 ± 14.2 years old for BARI and 56.7 ± 13.3 years old for TOFA. Median duration of RA was 11 years (IQR, 4 to 20) for BARI and 11 years (IQR, 6 to 19) for TOFA. In the cohort, 79.4% of patients in the BARI group and 70.6% of patients in the TOFA group had both positive rheumatoid factor (RF) and anticitrullinated protein antibodies (ACPA). Extra-articular manifestations were reported in 18.1% of patient in the BARI group and in 22.1% of patients in the TOFA group. Combination with a csDMARD was reported in 38.7% of patients with BARI and 37.4% of patients with TOFA. Methotrexate was the main csDMARD used in combination. Prednisolone was prescribed at baseline in 56.1% (BARI) and 41.6% (TOFA) of patients. The proportion of bDMARD-naïve patients was 14.8% with BARI and 9.1% with TOFA. BARI was prescribed at the reduced posology of 2 mg per day in 29 patients (18.7%). A proportion of 69% of patients in the BARI group and 70.1% of patients in the TOFA group initiated the treatment before May 2019. A personal history of arterial hypertension was reported in 31% (BARI) and 36.4% (TOFA) of patients. Neoplastic history concerned 7.1% of patients with BARI and 7.8 % of patients with TOFA.

Table 1 shows the baseline characteristics after handling missing values by multiple imputations according to the two study groups before and after propensity score-matching (**Supplementary Table 1** for baseline characteristics before matching and handling missing values). Considering meaningful differences in main baseline

characteristics defined as absolute standard differences >10%, the two study groups were well-balanced after propensity score-matching except for smoking status (ASD 14.3%).

2. Comparison of the baseline characteristics of patients regarding VTE risk factors before versus after EMA's warnings

One hundred and sixty-one out of 232 (69%) patients initiated BARI or TOFA before May 2019. The baseline characteristics were not statistically different between the two periods (**Table 2**). Mean age was 59.1 ± 13.6 years old before May 2019 and 57.5 ± 14.8 years old after ($p=0.40$). Mean BMI was 27.4 ± 6.2 before and 26 ± 5.1 after ($p=0.17$). Twenty-three out of 110 patients (20.9%) in the Before group and 12/43 (27.9%) patients in the After group were current smokers. Thirteen out of 161 patients (8.1%) in the Before group and 2/71 (2.8%) in the After group had a personal history of VTE.

Table 2. Comparison of the baseline characteristics of patients according to JAKi initiation before versus after May 2019

	Before May 2019 n = 161	After May 2019 n = 71	P-value
Age (years), mean \pm SD	59.1 \pm 13.6	57.5 \pm 14.8	0.40
BMI (kg/m ²) ¹ , mean \pm SD	27.4 \pm 6.2	26.0 \pm 5.1	0.17
Smoking status			0.65
Non-smoker	62/110 (56.4)	22/43 (51.2)	
Former smoker	25/110 (22.7)	9/43 (20.9)	
Current smoker	23/110 (20.9)	12/43 (27.9)	
Personal history of DVT	10/161 (6.2)	1/71 (1.4)	0.18
Personal history of PE	7/161 (4.3)	2/71 (2.8)	0.73
Neoplastic history	12/161 (7.5)	5/71 (7.0)	0.91

Values are no./total no. (%) unless otherwise stated. ¹ 71 missing values (n=42 vs. 29)

Abbreviations: BMI = body mass index; DVT = deep venous thrombosis; PE = pulmonary embolism; SD = standard deviation.

3. Persistence with Baricitinib and Tofacitinib

The cumulative persistence rate at 1 year was 65.1% for BARI and 51.1% for TOFA. The cumulative persistence rate at 2 years was 39.3% for BARI and 42.8% for TOFA (**Figure 2**). In the PSOW analysis, persistence was not significantly different between the two JAKi (hazard ratio (HR) 0.96; 95% CI, 0.52 to 1.74; $p=0.89$). Similar findings were found in the propensity score-matched analysis (HR 0.93; 95% CI, 0.59 to 1.45; $p=0.75$) (**Table 3**).

Figure 2 – 2-year follow-up treatment persistence with Baricitinib and Tofacitinib.

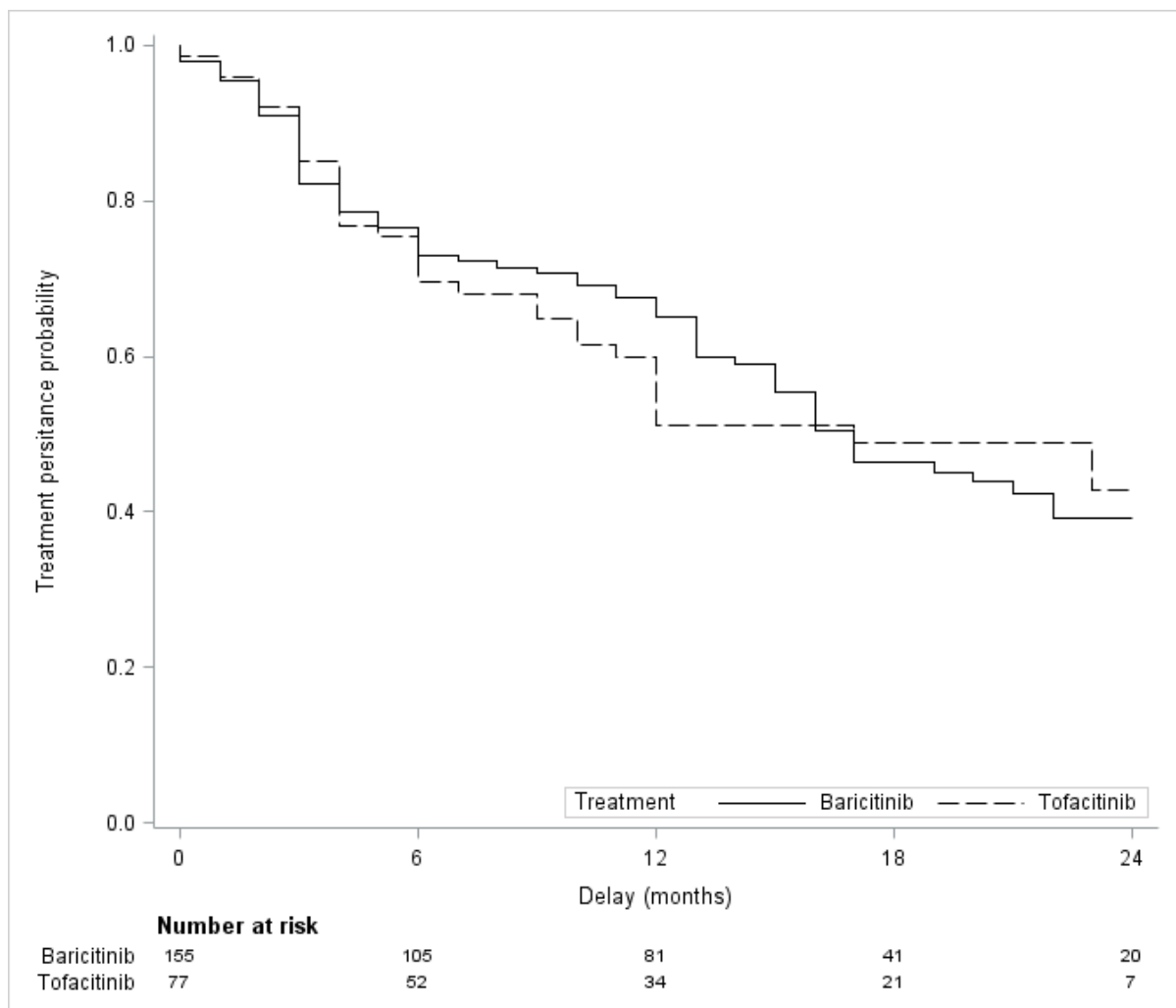


Table 3. Hazard ratios of treatment discontinuation for patients treated with Tofacitinib versus patients treated with Baricitinib.

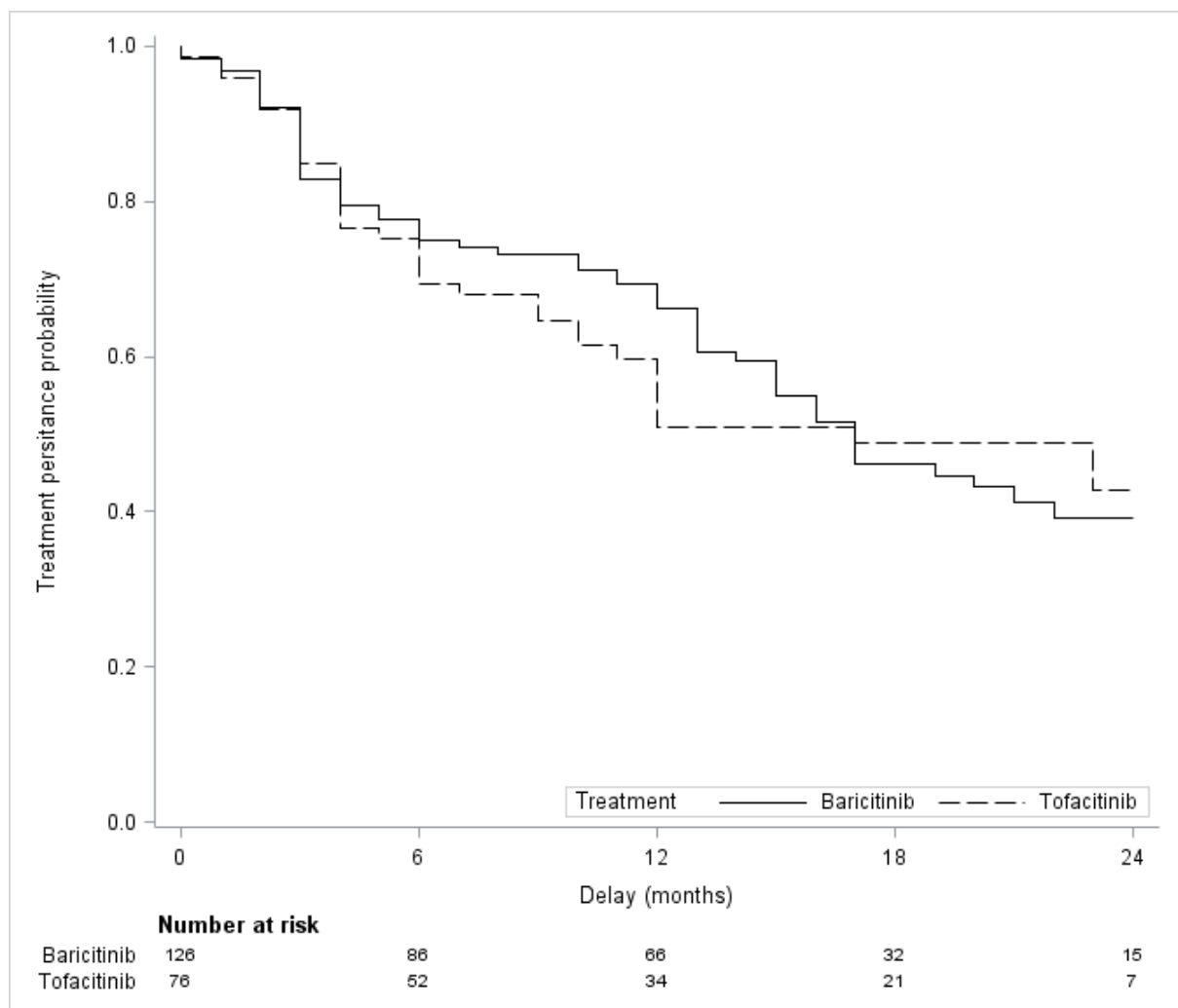
	n	Baricitinib Rate, %	n	Tofacitinib Rate,%	HR (95%CI)	P-value
Unadjusted analysis	155	60.7	77	57.2	1.02 (0.68 to 1.53)	0.93
PSOW analysis	155	60.9	77	56.4	0.96 (0.52 to 1.74)	0.89
PS-matched analysis	116	61.8	70	56.1	0.93 (0.59 to 1.45)	0.75

Rates indicate the cumulative incidence of treatment discontinuation at 2 years of follow-up (calculated from imputed datasets for PSOW and PS-matched analyses after applying a log(log) transformation for treatment survival estimates). Hazard ratios are calculated for patients treated with Tofacitinib versus those treated with Baricitinib. Abbreviations: CI= confidence interval; HR = hazard ratio; PS = propensity score; PSOW = propensity score weighting using overlap weights

Subgroup standard posology (only BARI 4 mg and TOFA 10 mg per day)

The persistence with both tsDMARDs was compared in patients treated with the standard posology in RA (4 mg per day for BARI and 5 mg twice daily for TOFA). The overall median persistence rate for TOFA and BARI in the standard posology subgroup was 17 months (IQR, 13 to 23). The overall persistence rate in the standard posology subgroup at 1 year was 60.4% and 40.7% at 2 years (**Figure 3**). In the propensity score overlap-weighting analysis, there was no statistical difference between the two drugs (HR 0.97; 95% CI: 0.52, 1.81; $p=0.92$).

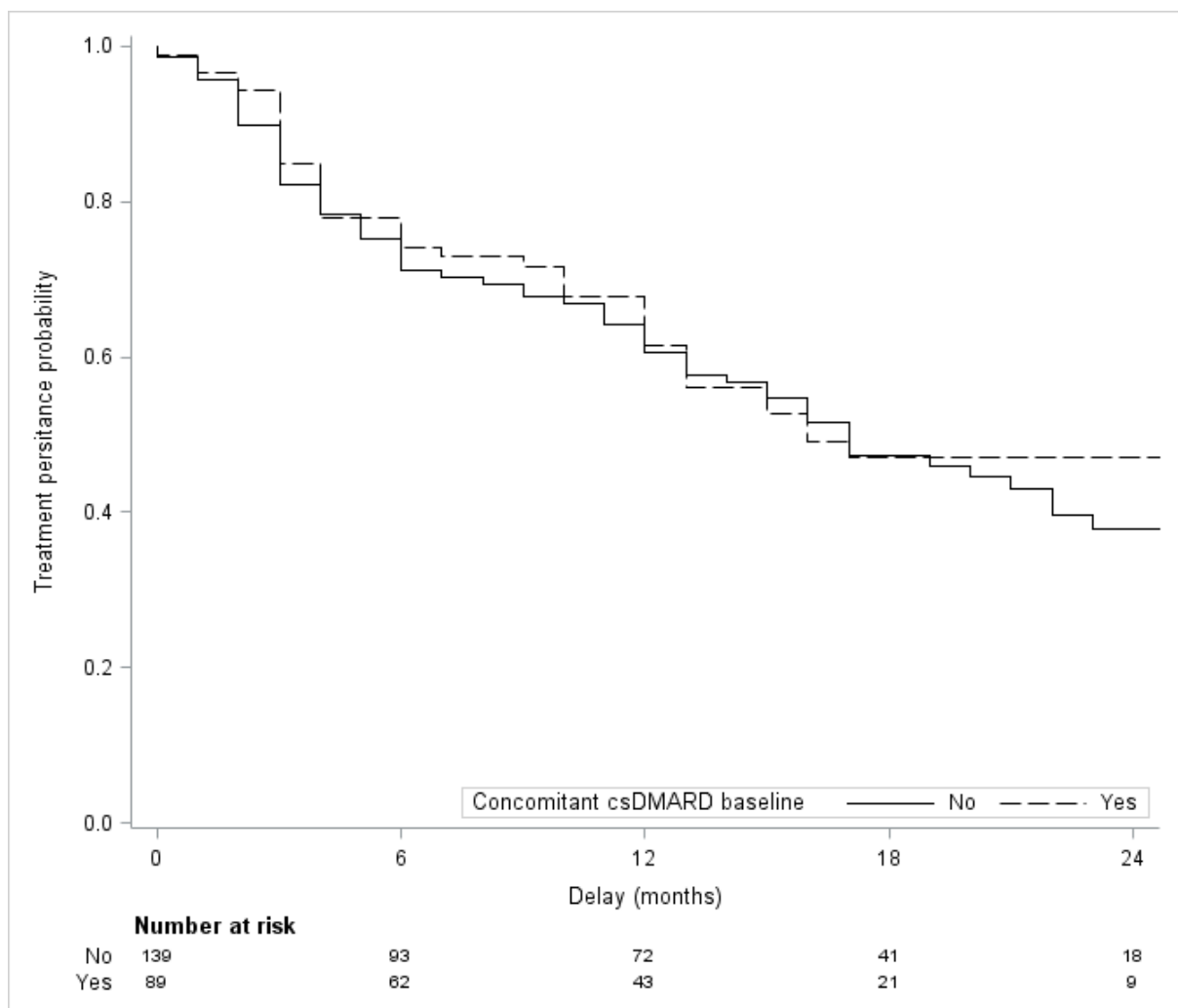
Figure 3. Two-year follow-up treatment persistence for patients treated with standard posology, Tofacitinib versus Baricitinib.



Overall drug persistence in monotherapy versus combination with csDMARD

The impact of combination therapy with csDMARD on the overall persistence with JAKi was further examined. Persistence between monotherapy versus combination with csDMARD was not significantly different (HR 1.11; 95% CI: 0.75, 1.65; $p=0.60$). (Figure 4).

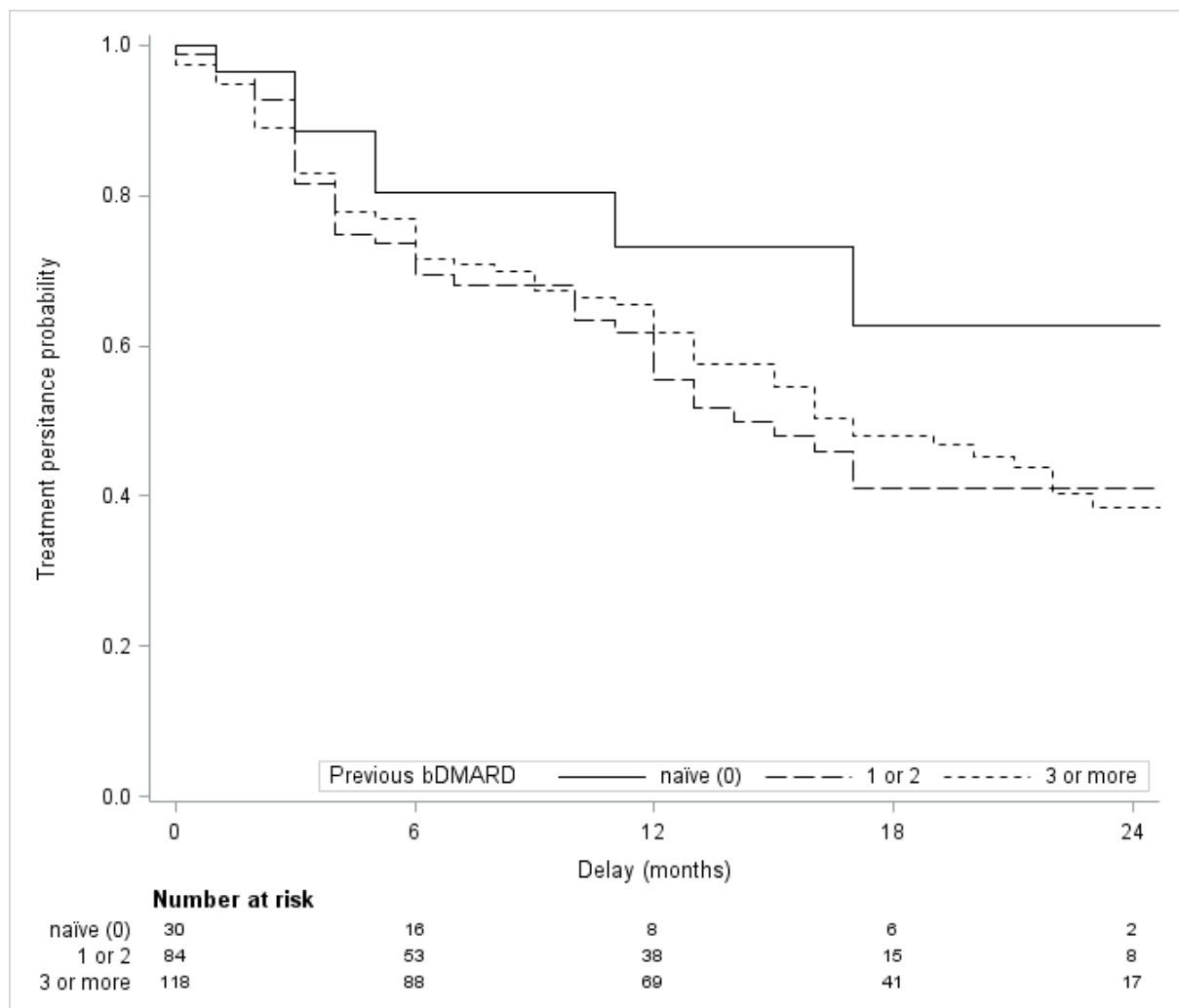
Figure 4. Two-year follow-up treatment persistence, with versus without concomitant csDMARD at baseline.



Overall drug persistence depending on previous bDMARD status

Persistence was not statistically different between the three previous bDMARD status, $p = 0.37$. Using patients with bDMARD-naïve as reference, the hazard ratio of treatment discontinuation was 1.78 (95% CI, 0.80 to 3.97) for 1-2 previous bDMARD(s) and 1.66 (95% CI, 0.76 to 3.64) for 3 or more previous bDMARDs (**Figure 5**).

Figure 5 - Two-year follow-up treatment persistence depending on previous bDMARD status.



4. Tolerance

Seventy-eight out of 155 patients discontinued BARI because of primary inefficacy in 24/75 patients (32%), secondary inefficacy in 24/75 patients (32%), an adverse event in 23/75 patients (30.7%) and other causes (pregnancy, lack of observance and comorbidity decompensation without apparent link with RA nor JAKi) in 4/75 patients (5.34%) (**Supplementary Table 1**). Adverse events leading to BARI discontinuation included digestive manifestations (diarrhea, abdominal pain, dyspepsia or vomiting) in 8/23 patients (34.8%), infection in 6/23 patients (26.1%) with respectively herpes virus infection in 3/23 patients (13%) and upper airways infection in 3/23 patients (13%), hepatic cytolysis in 1/23 patients (4.3%), hypertension in 1/23 patients (4.3%), ischemic stroke in 1/23 patients (4.3%) functional dyspnoea in 1/23 patients (4.3%), shivering in 1/23 patients (4.3%), undefined adverse events in 1/23 patient (4.3%).

Thirty-five out of 77 patients discontinued TOFA because of primary inefficacy in 14/35 patients (40%), secondary inefficacy in 7/35 patients (20%), an adverse event in 11/35 patients (31.4%) and other causes (lack of observance and comorbidity decompensation without apparent link with RA nor JAKi) in 3/35 patients (8.6%) (**Supplementary Table 1**). Adverse events leading to TOFA discontinuation included infection in 3/11 patients (27.3%) with respectively upper airways infections in 2/11 patients (18.2%) and urinary tract infection in 1/11 patient (9.1%), digestive manifestations in 1/11 patients (9.1%), peripheric arterial thrombosis in 1/11 patient (9.1%), headaches in 1/11 patients (9.1%), hypertension in 1/11 patients (9.1%), gain of weight in 1/11 patients (9.1%), neutropenia in 1/11 patients (9.1%), undefined adverse event in 1/11 patient (9.2%).

Focus on thrombo-embolic events

Five out of 232 patients presented a VTE event during our study, 4/155 patients (2.6%) in the BARI group and 1/77 (1.3%) in the TOFA group. None of the events were fatal (**Table 4**). One out of 5 patients presented a deep venous thrombosis (DVT), 2/5 patients presented a pulmonary embolism (PE) and 2/5 patients presented both DVT and PE. Delay of occurring based on the JAKi onset was 8 to 23 months with BARI and 9 months with TOFA. Mean age of occurring was 67.8 ± 13.9 years old and the 5 patients were women. Four out of 5 patients had a high BMI. Two out of 5 patients had a personal history of VTE. All patients had at least one cardiovascular risk factor in addition to RA. Four out of 5 events lead to treatment discontinuation, 1/5 lead to posology reduction (BARI 4 mg per day to 2 mg per day).

Table 4. Venous thromboembolic complications in patients.

Gender/ Age	RA characteristics	Molecule/dose/ line JAK	Comorbidities	MTEV Type	Delay of occurring	Management Death	Treatment discontinuation
Patient 1 F. 77 yo	9 years of evolution RF+/ACPA+ Introduction BEFORE May 2019	BARI 4 mg /day Monotherapy + prednisone 10 mg/day 4th line or more	BMI 35.2 Former smoker	PE	23 months	Ambulatory DOAC No death	No Dose reduction (BARI 4 to BARI 2 mg) Discontinuation 6 months later due to secondary inefficacy
Patient 2 F. 72 yo	Unknown years of evolution RF+/ACPA+ Introduction BEFORE May 2019	BARI 4 mg /day Monotherapy + prednisone 10 mg/day 4th line or more +	BMI 35.6 Smoking status unknown AHT FA (DOAC) Stroke 2 DVT (oral contraception)	PE + DVT	13 months	Hospitalization IV anticoagulant then DOAC No death	Yes
Patient 3 F. 82 yo	34 years of evolution RF+/ACPA+ Introduction BEFORE May 2019	BARI 2 mg /day Monotherapy + prednisone 5 mg/day 4th line or more	BMI 22.2 Smoking status unknown AHT 2 EP (surgery)	PE	9 months	Hospitalization IV anticoagulant then DOAC No death	Yes
Patient 4 F. 42 yo	5 years of evolution RF+/ACPA+ Introduction AFTER May 2019	TOFA 5 mg BID Monotherapy + prednisone (unknown posology) 4th line or more	Unknown BMI Former smoker AHT	DVT	9 months	Ambulatory No information available about AC treatment No death	Yes
Patient 5 F. 66 yo	15 years of evolution RF+/ACPA- Introduction BEFORE May 2019	BARI 4 mg /day Monotherapy + prednisone 5 mg/day 4th line or more	BMI 31.3 Never smoked	DVT + PE	20 months	Ambulatory DOAC No death	Yes

Abbreviations: AC= anticoagulant; AF= atrial fibrillation; AHT= arterial hypertension; BMI= body mass index; DOAC= direct oral anticoagulant; DVT= deep venous thrombosis; F= Female; P = pulmonary embolism; yo = years old.

5. Real-life effectiveness data

45 patients were considered in remission at 6 months, 29/65 patients in the BARI group (missing data in 90 patients) and 16/22 patients in the TOFA group (missing data in 55 patients). 40 patients were considered in remission at 12 months, 26/47 patients in the BARI group (missing data in 108 patients) and 14/19 patients in the TOFA group (missing data in 77 patients).

V. Discussion

This retrospective multicentric study collected real-world data on 232 patients (155 patients with BARI and 77 patients with TOFA) and provides observational evidence of how these drugs are administered in a French routine clinical practice. The lower proportion of patients in the TOFA group can be explained by various factors: a later marketing than BARI, the constraint of administration twice daily (the prolonged-release tablet of TOFA was not available in France at the time of the study) and the EMA's alerts on TOFA that might have slowed down practitioners regarding treatment initiation.

In comparison with the population in the pivotal studies of BARI and TOFA in refractory RA, the mean age in our study was slightly higher and the disease duration slightly lower [48,49]. The mean age and the median disease duration in our population were similar to those of real-world registries on TOFA such as the Swiss RA registry and the US Corrona registry [72,73]. In our cohort, 12.9% of patients were bDMARD-naïve and more than half of the patients initiated a JAKi as the fourth line or more. These results are similar to the findings of the US Corrona registry in which only 11% of patients were bDMARD-naïve [72]. Concerning the combination with a csDMARD, real-world data have suggested a majority of monotherapy use [74,75]. Real-world data from the analysis of a Swiss cohort of patients treated with TOFA in RA showed a rate of 65% of monotherapy use [74]. Our observational study confirms this trend with 61% of monotherapy use. Recently published results from a Turkish cohort revealed a monotherapy use of TOFA in real-life of 16.6% but the proportion of bDMARD-naïve patients was high in this study [76]. These differences reveal that real-world data also highlight differences in current practice depending on the country, even on populations with comparable characteristics. Compared to TNF inhibitors, JAKi are indisputably more often prescribed as monotherapy [77]. The ORAL-SOLO and the RA-BEGIN trials demonstrated the efficacy and safety of TOFA and BARI monotherapy [38,39].

The comparison of the baseline characteristics of patients who initiated BARI or TOFA before versus after May 2019 did not show a significant difference. However, a clear trend towards a lower proportion of venous thromboembolic history in the after group was observed, suggesting that use restriction was partially applied in current practice. Patients were discretely younger with a shorter disease duration, but not significantly. Though, restriction in JAKi use according to patients' characteristics can be challenging in highly refractory RA as these drugs may represent the last therapeutic option. During our study, five VTE events occurred (4 PE and 1 DVT), including 4 with BARI and 1 with TOFA. The examination of the five patients' characteristics in whom VTE events occurred revealed that they were all initially at-risk. Four of them had a high BMI and two of them had a personal history of VTE. Interestingly, 4 out of 5 events occurred in patients who initiated JAKi before May 2019. It can be assumed that the decision of initiating BARI or TOFA before EMA's warnings would have not been made after May 2019, especially in the two patients with a VTE history. The rate of VTE events in our study (2.6% with BARI and 1,3% with TOFA) is high compared to other registries and observational studies that did not mention any VTE event. For instance, in the Swiss RA cohort of 806 patients treated with TOFA, no discontinuation of treatment linked to VTE was reported [73]. Data from the US Corrona registry reported 3 thromboembolic events with TOFA (1 DVT and 2 PE) in a cohort of 558 patients and a total of 24 thromboembolic events with bDMARDs [72]. To date, there is no evidence that JAKi are responsible for more venous thromboses than bDMARDs [62]. A meta-analysis of clinical trials data of JAKi versus placebo revealed a reassuring VTE risk for the trial participants, but long-term extension data were not pooled in the analysis [78]. VTE risk remains a concern in non-selected RA patients [79]. RA has been associated with an inherent increased thromboembolic risk [54,55]. Moreover, an association between VTE risk and disease activity has been described [80], suggesting that the attribution of an increased VTE risk to JAKi is difficult in refractory RA. Whether an increased risk of

thromboembolism is a class effect of JAKi needs to be determined in the future. Mechanistic understanding is lacking as contradictory data exist. For instance, selective JAK1 and JAK2 Ruxolitinib has been shown to reduce VTE risk in patients with polycythemia vera and myelofibrosis [81]. Consequently, in the longer term, larger observational studies are needed to accurately quantify thromboembolic risks attributable to JAKi, and differentiate these from risks attributable to RA itself.

The overall persistence rate of in our study is consistent with the results of real-world studies [73,74,76,82]. The persistence with BARI and TOFA was not different in PS analysis. Even though BARI is a more significant inhibitor of JAK2 and a less inhibitor of JAK 3 than TOFA, the two drugs share a similar mechanism of action suggesting very similar efficacy and tolerance profiles. Overall drug maintenance was not improved by the combination with a csDMARD, which was demonstrated in other real-world studies [72,73,76]. Results from a Swiss cohort within the Swiss Clinical Quality Management Registry found a comparable drug retention of TOFA versus bDMARDs in RA [73]. In this study, a higher number of previous bDMARDs was significantly associated with drug discontinuation. Our study reveals a trend of a lower discontinuation rate if BARI or TOFA was administered as a first line after csDMARD failure, even though this was not statistically significant.

The most common reason for discontinuing the therapy in our cohort was insufficient effectiveness for both BARI and TOFA with a rate of 32% and 40%, respectively. This high rate is partially explained by a high proportion of patients with highly refractory RA. Intolerance was the second cause of discontinuation for TOFA and the third one for BARI. The most common adverse events leading to discontinuation were digestive disturbance and infection. These results are consistent with worldwide post-marketing data of TOFA exposure showing an elevated relative risk of infection of 2.57 per 100 patient-years and of gastrointestinal disorders of 0.91 per 100 patient-years [83]. Results of an Italian cohort showed that 18 out of 35 patients treated with BARI for RA discontinued their treatment due

to gastrointestinal disturbance [84]. Concerning arterial cardiovascular events, the patient who discontinued BARI due to an ischemic stroke was 71 years old and had a personal history of stroke. The patient who discontinued TOFA due to a lower limb peripheral arterial thrombosis had three cardiovascular risk factors besides RA including current smoking, arterial hypertension and dyslipidemia. The recent sharing of data concerning the primary endpoint of the ORAL surveillance study (NCT02092467) revealed a significant neoplastic increased risk with TOFA compared to TNF inhibitors [85]. Even though major adverse cardiovascular events (MACE) appeared to be more frequent with TOFA, the results were not significant. For both malignancies and MACE, non-inferiority of TOFA versus TNF inhibitors was not proved. In our study, no incident neoplasia nor myocardial infarction was reported. These results remind us of the importance of real-world data in studying the tolerance of treatments. Unlike clinical studies, real-world patients are unselected and represent a wide range of patients, generally older with more comorbidities.

This study has several limitations, including the inherent limitations of retrospective observational studies. Missing data and incomplete follow-up are an issue even though drug persistence is a robust outcome in this setting. Several missing data led us to statistical imputations. A propensity-score weighting was used to minimize the bias that may occur with real-world data because of background characteristics. Due to a large number of missing data regarding the activity assessment, the analysis of real-world effectiveness at 6 months and 12 months is limited in our work. Our cohort is limited in size and the results cannot be transposed to the general population.

To our knowledge, this study is the first French real-world observational study comparing the baseline characteristics of patients initiating a first JAKi before versus after EMA's alerts regarding VTE risk. This study is also the first French study to compare the real-world persistence with two JAKi with calculation of a propensity score.

VI. Conclusion

In conclusion, our study revealed that EMA's warnings have not significantly changed RA patient characteristics initiating a JAKi. BARI and TOFA have a similar real-world persistence in our study. The tolerance profile is consistent with post-marketing surveillance data and real-world registries. Our study revealed a high number of thromboembolic manifestations with a majority occurring in patients who initiated BARI or TOFA before EMA's VTE warnings. Our study provides additional real-world data and is a hot topic pending the publication of the ORAL surveillance study (NCT02092467). Undoubtedly, larger observational studies are needed to accurately quantify thromboembolic risks attributable to JAKi and differentiate these from risks attributable to RA and its comorbidities. This study also raises the question of the place of JAKi in the therapeutic strategy of RA. If most of the initiations were made at the time of their marketing in highly refractory patients, these molecules could be reserved for younger patients in the future, in first line of treatment after failure of csDMARDs. This would help in restriction of use in patients with a lower VTE risk. The surveillance of new marketed JAKi will allow us to understand whether there are specific efficacy and safety profiles among the different JAKi depending on the selectively targeted Janus kinases.

Key messages

- BARI and TOFA were the first JAK inhibitors commercialized for RA treatment. The efficacy and tolerance of these drugs have been proven in several pivotal studies and are roughly similar to that of bDMARDs.
- Concerns have arisen through the past years about a potential increased venous thromboembolic risk with BARI and TOFA calling for larger real-world data and national registries. Cardiovascular safety of these molecules is a hot topic after the recent release of the first results of the ORAL surveillance study (NCT02092467).
- Our study suggests that EMA's warning letter in May 2019 may have helped restricting JAKi use in patients with no personal thromboembolic history, even though the results were not significant. VTE risk remains a concern in real-life practice.
- This study provides observational evidence of how BARI and TOFA are administered in routine clinical care, with a preponderant place in refractory RA. Real-world persistence with BARI and TOFA was similar in our study.
- This study reminds practitioners of the importance of carefully selecting patients before JAKi introduction to limit VTE risks, which can be challenging in highly refractory RA.

Supplementary Table 1. Characteristics of the patients according to treatment, before imputation.

Parameters	Baricitinib n = 155	Tofacitinib n = 77
Patients baseline characteristics		
Women	118/155 (76.1)	51/77 (66.2)
Age (years), mean \pm SD	59.6 \pm 14.2	56.7 \pm 13.4
BMI (kg/m ²) ¹ , mean \pm SD	27.0 \pm 5.9	27.1 \pm 6.0
Smoking status		
Non-smoker	62/106 (58.5)	22/57 (46.8)
Former smoker	22/106 (20.8)	12/57 (25.5)
Current smoker	22/106 (20.8)	13/57 (27.7)
Rheumatoid arthritis characteristics		
RA duration (years) ² , median (IQR)	11 (4 to 20)	11 (6 to 19)
Seropositivity status		
RF + / ACPA +	122/154 (79.2)	54/76 (71.1)
RF + / ACPA -	11/154 (7.1)	8/76 (10.5)
RF - / ACPA +	8/154 (5.2)	7/76 (9.2)
RF - / ACPA -	13/154 (8.4)	7/76 (9.2)
Erosion presence	101/148 (68.2)	55/73 (75.3)
Extra-articular involvement	28/155 (18.1)	17/77 (22.1)
Surgery related to RA	41/155 (26.5)	19/77 (24.7)
Baseline CRP (mg/L) ³ , median (IQR)	7.0 (1.1 to 25.6)	9.9 (2.6 to 27.0)
Previous treatments		
Previous Methotrexate	140/155 (90.3)	67/77 (87.0)
Previous TNF inhibitor	117/155 (75.5)	59/77 (76.6)
Previous bDMARD-OMA	107/155 (69.0)	53/77 (68.8)
Prior bDMARD		
Naïve (0)	23/155 (14.8)	7/77 (9.1)
1 or 2	50/155 (32.3)	34/77 (44.2)
3 or more	82/155 (52.9)	36/77 (46.8)
Comorbidities of special interest		
Arterial hypertension	48/155 (31.0)	28/77 (36.4)
Diabetes	21/155 (13.5)	13/77 (16.9)
Dyslipidemia	40/155 (25.8)	20/77 (26.0)
Coronary heart disease	11/155 (7.1)	6/77 (7.8)
Peripheral artery disease	7/155 (4.5)	2/77 (2.6)
Stroke	11/155 (7.1)	6/77 (7.8)
Permanent atrial fibrillation	8/155 (5.2)	3/77 (3.9)
Sleep apnea syndrome	14/155 (9.0)	4/77 (5.2)
Pulmonary embolism	7/155 (4.5)	2/77 (2.6)
Deep venous thrombosis	8/155 (5.2)	3/77 (3.9)
Neoplastic history	11/155 (7.1)	6/77 (7.8)
Chronic obstructive pulmonary disease	7/154 (4.5)	6/77 (7.8)
Migraines	1/155 (0.6)	5/77 (6.5)
Herpes zoster infections	7/153 (4.6)	5/76 (6.6)

Other treatments at baseline

Concomitant csDMARD		
None	92/153 (60.1)	47/75 (62.7)
Methotrexate	52/153 (34.0)	22/75 (29.3)
Salazopyrine	0/153 (0.0)	3/75 (4.0)
Leflunomide	7/153 (4.6)	3/75 (4.0)
Hydroxychloroquine	2/153 (1.3)	0/75 (0.0)
Prednisolone baseline	87/155 (56.1)	32/77 (41.6)
Anticoagulant baseline	6/155 (3.9)	4/77 (5.2)

Treatment characteristics

JAK inhibitor posology		
Classic RA posology	126/155 (81.3)	76/77 (98.7)
Reduced RA posology	29/155 (18.7)	1/77 (1.3)
Introduction before May 2019	107/155 (69.0)	54/77 (70.1)

Treatment discontinuation

Discontinuation	78/155 (50.3)	35/77 (45.5)
Reasons for discontinuation		
Primary inefficacy	24/75 (32.0)	14/35 (40.0)
Secondary inefficacy	24/75 (32.0)	7/35 (20.0)
Adverse events	23/75 (30.7)	11/35 (31.4)
Other	4/75 (5.3)	3/35 (8.6)

Values are no./total no. (%) unless otherwise stated. ¹ 71 missing values (n=52 vs. 19) ² 6 missing values (n=4 vs. 2) ³ 35 missing values (n=20 vs. 15). Abbreviations: ACPA = anti-citrullinated protein antibody; bDMARD = biological disease-modifying antirheumatic drug; BMI = body mass index; CRP = C-reactive protein; csDMARD = conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; IQR = interquartile range; OMA = other mechanism of action; RA = Rheumatoid arthritis; RF = rheumatoid factor; SD = standard deviation; TNF = tumor necrosis factor.

Discussion générale

Cette étude observationnelle rétrospective multicentrique a collecté des données en vraie vie de 232 patients dont 155 patients sous BARI et 77 sous TOFA. Ce travail permet d'appréhender la place des JAKi en pratique rhumatologique courante française, chez des patients non sélectionnés, issus de 5 centres de Rhumatologie des Hauts-de-France. L'étude des caractéristiques des patients est riche d'informations pour la compréhension de la place des JAKi dans la pratique clinique. La plus faible proportion de patients sous Tofacitinib dans notre étude peut être expliquée par plusieurs facteurs. Tout d'abord, cette molécule n'a été disponible en France qu'après la mise sur le marché du BARI. On peut également supposer que la nécessité d'une double prise quotidienne d'un comprimé de 5 mg de TOFA ait pu être un facteur contraignant pouvant influencer le choix vers le BARI lorsque le recours aux JAKi était envisagé. En effet, au moment de l'étude, le comprimé unique de TOFA 11 mg à libération prolongée n'était pas encore disponible. Enfin, même si les alertes sanitaires de l'ANSM et de l'EMA auprès des professionnels de santé en mai 2019 concernaient un surrisque thromboembolique veineux sous TOFA à la posologie de 10 mg fois deux par jour, on ne peut pas exclure que cela ait eu un impact négatif dans l'initiation de ce traitement, même à posologie « classique » rhumatologique.

L'étude des caractéristiques de notre population permet de la distinguer des études pivots du BARI et du TOFA dans la PR réfractaire par une moyenne d'âge légèrement plus élevée et une durée d'évolution de la maladie discrètement plus courte [48,49]. Ces paramètres étaient en revanche comparables à ceux des deux principaux registres publiés que sont le registre suisse de PR et le registre américain Corrona [72,73]. Concernant la place des JAKi, notre étude a montré que ces molécules étaient principalement utilisées dans le cadre de PR en échec de plusieurs bDMARDs, ce qui est compatible avec les données de la littérature en vraie vie. En effet, plus de 50 % des patients inclus dans notre

cohorte avaient reçu au moins 3 bDMARDs avant l'introduction du JAKi. Seuls 12,9 % des patients ont reçu l'une des deux molécules en première ligne après échec ou intolérance aux csDMARDs. Ces données sont similaires à celles du registre américain Corrona montrant un pourcentage d'usage en 1^{ère} ligne de 11 % du TOFA [72]. Concernant la question de l'utilisation en monothérapie ou en association à un csDMARD, notre étude confirme la tendance de l'utilisation des JAKi en monothérapie en vraie vie avec un taux de 61 %. Des données issues d'une étude observationnelle suisse portant sur une cohorte de 144 patients sous TOFA retrouvaient un taux d'usage en monothérapie de 65 %, comparable au nôtre [74]. Une étude observationnelle turque portant sur 247 patients sous TOFA retrouvait quant à elle un taux de monothérapie de seulement 16,6 % [76]. Il faut noter que dans cette cohorte, la proportion de patients naïfs d'un traitement par bDMARD était de près de 59 %, soit cinq fois plus élevée que la nôtre. Il est naturel d'imaginer que chez ces patients, la proportion de ceux toujours sous csDMARD était plus élevée. Enfin, nous pouvons citer les résultats d'une cohorte observationnelle italienne qui a comparé l'évolution du pourcentage de monothérapie du BARI au cours du temps chez 149 patients [84]. Si le taux était de 30 % au début de l'étude, celui-ci s'est progressivement majoré jusqu'à atteindre 66 % au cours du suivi. Dans cette étude, la proportion de patients naïfs de bDMARD était également plus élevée que la nôtre, atteignant 50 % des patients.

L'étude des données en pratique courante permet de mettre en évidence des différences liées aux pratiques rhumatologiques propres à chaque pays. Pour autant, il est indiscutable que comparativement aux bDMARDs, les JAKi sont plus souvent prescrits en monothérapie [77]. S'il est vrai que seule l'utilisation du BARI en association au Méthotrexate a montré un ralentissement significatif de l'évolution structurale, l'efficacité clinique et fonctionnelle de cette molécule en monothérapie a été prouvée [38]. Les études ORAL-SOLO et RA-BEGIN ont démontré l'efficacité et la sécurité du BARI et du TOFA en monothérapie [39,45].

La comparaison des caractéristiques de patients initiant le BARI ou le TOFA avant *versus* après mai 2019 n'a pas révélé de différence significative. On remarque néanmoins une tendance nette à la diminution de la proportion d'antécédents personnels thromboemboliques veineux chez les patients débutant un JAKi après mai 2019. Après les alertes, les patients étaient discrètement plus jeunes avec une durée d'évolution de la maladie plus courte, sans significativité. La restriction de l'utilisation des JAKi reste difficile à appliquer en pratique rhumatologique courante dans la mesure où cette étude montre que ces molécules sont principalement réservées à des patients hautement réfractaires. Ces patients sont par définition plus âgés avec davantage de comorbidités. Les JAKi représentent en effet souvent la dernière option thérapeutique, rendant plus compliquée l'application des restrictions d'usage en fonction des facteurs de risque thromboembolique.

Dans notre étude, nous avons noté la survenue de cinq événements thromboemboliques veineux : quatre embolies pulmonaires (EP) et une thrombose veineuse profonde (TVP) isolée. Quatre événements sont survenus sous BARI et un sous TOFA. De manière intéressante, on remarque que quatre des cinq patients de notre cohorte ayant présenté un événement thromboembolique veineux ont débuté la thérapeutique avant mai 2019. L'étude détaillée du profil de nos cinq patients a révélé qu'ils étaient initialement à risque élevé avec notamment la notion d'antécédent personnel thromboembolique veineux pour deux d'entre eux. Il est légitime de supposer que ces traitements n'auraient pas été introduits après les alertes de l'EMA, notamment chez les deux patients présentant des antécédents personnels de TVP ou d'EP. Pour quatre patients, la survenue de l'évènement thromboembolique a conduit à l'arrêt du médicament. Pour un patient, le BARI a été poursuivi à la posologie réduite de 2 mg par jour. Le taux d'évènements thromboemboliques veineux dans notre étude est de 2,6 % sous BARI et de 1,3 % sous TOFA. Ces valeurs sont relativement élevées comparées aux données de certaines études observationnelles ou registres. Par exemple, le registre suisse portant sur 806 patients sous

TOFA n'a révélé aucun évènement thromboembolique veineux [73]. Les données issues du registre américain Corrona ont quant à elles rapporté 3 évènements thromboemboliques veineux chez 558 patients sous TOFA, 1 cas de TVP et 2 cas d'EP, et un total de 24 évènements thromboemboliques veineux sous bDMARDs [72]. À l'heure actuelle, il n'y a pas de certitude quant à savoir si les JAKi induisent davantage d'évènements thromboemboliques que les bDMARDs [62]. Les résultats d'une méta-analyse d'essais cliniques de JAKi contre placebo ont révélé un taux rassurant de survenue d'évènement thromboembolique sous JAKi de 0,68 % chez des patients sélectionnés, comparable au risque intrinsèque attribué à la PR [78]. Cependant, les données d'extension n'étaient pas incluses dans cette méta-analyse. Or, on sait que les manifestations thromboemboliques sont des évènements rares, plus susceptibles d'être mis en évidence au cours d'un suivi prospectif long. Ainsi, le potentiel surrisque thromboembolique de ces molécules reste une préoccupation en pratique courante chez des patients non sélectionnés [79]. On sait que la PR est intrinsèquement associée à un nombre plus élevé de manifestations thromboemboliques veineuses comparativement à la population générale [54,55]. De plus, il a été montré qu'une activité élevée de la PR est associée à un risque thromboembolique plus élevé [80], rendant logiquement l'imputabilité des JAKi plus difficile à prouver chez des patients hautement réfractaires. Il restera à démontrer dans le futur si ce risque est un effet classe de tous les JAKi. Des données de physiopathologie seront également nécessaires pour comprendre les mécanismes impliqués, surtout qu'il existe des données divergentes. Pour exemple, il a été montré que l'utilisation du Ruxolitinib, inhibiteur de JAK 1 et JAK 2, est associée à une diminution du nombre de manifestations thromboemboliques veineuses dans la polyglobulie vraie et la myélofibrose [81]. Par conséquent, d'autres données de vraie vie et des données issues de la recherche fondamentale sont nécessaires pour caractériser de manière précise le risque attribuable aux JAKi afin de le différencier du risque attribuable à la PR et ses comorbidités.

Dans notre étude, le taux de persistance à un an était de 65,1 % pour le BARI et 51,1 % pour le TOFA. La comparaison de la persistance n'a pas révélé de différence significative, que ce soit dans la cohorte pondérée ou la cohorte appariée. Ce taux de survie thérapeutique est comparable à celui retrouvé dans d'autres études en vie réelle [74,76,82,86]. Même si le BARI inhibe plus significativement JAK 2 et moins JAK 3 comparativement au TOFA, ces deux molécules ont un mécanisme d'action similaire suggérant des profils d'efficacité et de tolérance proches. La survie globale du traitement par JAKi n'était pas modifiée dans notre travail selon que le traitement était administré en association à un csDMARD ou en monothérapie, ce qui a déjà été suggéré dans d'autres études observationnelles [72,73,76]. Les résultats d'une cohorte suisse au sein du registre *Swiss Clinical Quality Management* ont montré un taux de rétention thérapeutique comparable entre le TOFA et les bDMARDs dans la PR [86]. Dans cette étude, le nombre élevé de traitements antérieurs par bDMARDs était significativement associé à une survie plus faible. Notre étude a révélé une tendance à une meilleure survie thérapeutique si le JAKi était administré en première ligne, sans que ce soit toutefois statistiquement significatif.

La principale raison d'arrêt du BARI et du TOFA dans notre étude était l'inefficacité primaire avec un taux de 32 % et 40 %, respectivement. Il est possible d'expliquer en partie ce taux élevé par la proportion importante de patients réfractaires. La mauvaise tolérance médicamenteuse représentait la deuxième raison d'arrêt pour le TOFA et la troisième pour le BARI. Les principaux effets indésirables ayant conduit à l'arrêt de la thérapeutique étaient les manifestations digestives et les infections. Ces résultats sont concordants avec les données de surveillance post-marketing qui ont montré un risque relatif d'infection de 2,57 pour 100 patient-années et un risque relatif de troubles digestifs de 0,91 pour 100 patient-années [83]. Les résultats issus d'une petite cohorte italienne de patients atteints de PR et traités par BARI ont révélé que près de la moitié des patients ayant arrêté leur traitement pour intolérance le faisait en raison d'une mauvaise tolérance digestive [84]. Concernant la

tolérance cardio-vasculaire artérielle, le patient ayant suspendu le BARI en raison de la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique était âgé de 71 ans et avait déjà un antécédent personnel d'AVC ischémique. Le patient qui a présenté un évènement artériel thrombotique du membre inférieur sous TOFA était à haut risque cardio-vasculaire avec, en plus de la PR, des antécédents d'hypertension artérielle, de dyslipidémie et de tabagisme chronique actif.

Le partage récent des données préliminaires du critère de jugement principal de l'étude ORAL surveillance (NCT02092467) a révélé un surrisque significatif néoplasique sous TOFA, comparativement aux anti-TNF [85]. Concernant le risque cardiovasculaire, malgré un risque apparemment plus élevé sous TOFA, celui-ci n'était pas statistiquement significatif. Ces résultats n'ont pas permis de retenir la non-infériorité du TOFA comparativement aux anti-TNF concernant les évènements cardiovasculaires majeurs et le risque néoplasique. Notre étude n'a pas rapporté de cas d'infarctus du myocarde ni de néoplasie incidente sous BARI ou TOFA. Des questions persistent quant à la sécurité cardio-vasculaire de ces thérapeutiques et notre étude est un sujet d'actualité dans l'attente de la publication des résultats définitifs de l'étude ORAL surveillance. D'une manière générale, notre travail rappelle l'importance des données de vraie vie dans l'étude des profils de tolérance des médicaments. Contrairement aux essais cliniques, les patients de vraie vie ne sont pas sélectionnés et sont plus représentatifs de la diversité des patients atteints de PR.

Notre étude comporte de nombreuses limitations. Parmi celles-ci, nous pouvons citer celles inhérentes aux études observationnelles rétrospectives et particulièrement le problème des données manquantes. Bien que la persistance thérapeutique soit un critère de jugement robuste dans ce contexte, nous avons dû recourir à des imputations statistiques. En raison des données manquantes concernant les scores d'activité du rhumatisme, l'évaluation de l'efficacité en vraie vie n'est que très peu développée dans notre

étude, ce qui constitue une limitation importante. Notre cohorte est limitée en taille et les résultats ne peuvent pas être transposés à la population générale.

À notre connaissance, cette étude est la première à comparer le profil des patients débutant un traitement par JAKi en fonction de son initiation avant *versus* après les alertes sanitaires européennes et françaises sur le potentiel surrisque thromboembolique veineux. Cette étude est la première étude observationnelle française comparant la survie thérapeutique de deux JAKi avec calcul d'un score de propension.

Conclusion

Cette étude a révélé que les alertes sanitaires relatives à un probable surrisque thromboembolique veineux sous JAKi n'avaient pas modifié significativement les caractéristiques des patients débutant un traitement par BARI ou TOFA. La comparaison de la persistance en vraie vie du BARI et du TOFA dans la PR n'a pas révélé de différence significative. Le profil de tolérance de ces deux molécules est comparable aux données de surveillance post-marketing ainsi qu'aux données observationnelles internationales. Cette étude a mis en évidence un taux élevé d'évènements thromboemboliques veineux dont la plupart sont survenus chez des patients ayant débuté le traitement avant les recommandations sanitaires sur la restriction d'utilisation chez des patients à haut risque thromboembolique. Ce travail fournit des données observationnelles supplémentaires et représente un sujet d'actualité dans l'attente des résultats définitifs de l'étude ORAL surveillance (NCT02092467). Indiscutablement, des études observationnelles plus larges ainsi que davantage de données issues de registres sont nécessaires afin d'essayer de répondre aux questions soulevées par ces alertes concernant la tolérance cardio-vasculaire des JAKi. Il s'agira de déterminer précisément le risque thromboembolique veineux sous JAKi afin de le différencier du risque intrinsèque à la PR et ses comorbidités. Cette étude pose également la question de la place de ces molécules dans la pratique rhumatologique courante. S'il est vrai que les JAKi ont été majoritairement administrés au moment de leur mise sur le marché à des patients hautement réfractaires en attente de nouvelles thérapeutiques, il est possible d'imaginer un futur où ces médicaments seraient réservés à des patients plus jeunes, en première voire seconde ligne thérapeutique après échec des csDMARDs. Ceci aiderait à l'application des recommandations mondiales et donc à limiter la survenue d'évènements thromboemboliques. La surveillance des JAKi nouvellement commercialisés et ceux à venir sera également capitale afin de distinguer un éventuel profil de tolérance en fonction des Janus kinases sélectivement inhibées.

Références bibliographiques

- 1 Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;**388**:2023–38.
- 2 Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;**21**:907–27.
- 3 Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:8–14.
- 4 Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;**11**:229.
- 5 McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007;**7**:429–42.
- 6 Wu Z, Ma D, Yang H, *et al.* Fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis: Surface markers and phenotypes. *Int Immunopharmacol* 2021;**93**:107392.
- 7 Masoumi M, Bashiri H, Khorramdelazad H, *et al.* Destructive Roles of Fibroblast-like Synoviocytes in Chronic Inflammation and Joint Damage in Rheumatoid Arthritis. *Inflammation* 2021;**44**:466–79.
- 8 Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;**62**:2569–81.
- 9 Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA* 2018;**320**:1360–72.
- 10 Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, *et al.* Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016;**75**:3–15.
- 11 Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017;**389**:2338–48.
- 12 Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis* 2016;**75**:1479–85.
- 13 Scott DL. Biologics-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther* 2012;**91**:30–43.
- 14 Moroncini G, Calogera G, Benfaremo D, *et al.* Biologics in Inflammatory Immune-mediated Systemic Diseases. *Curr Pharm Biotechnol* 2017;**18**:1008–16.
- 15 Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W, *et al.* Drug retention and discontinuation reasons between seven biologics in patients with rheumatoid arthritis -The ANSWER cohort study. *PLoS One* 2018;**13**:e0194130.
- 16 Novella-Navarro M, Plasencia C, Tornero C, *et al.* Clinical predictors of multiple failure to biological therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2020;**22**:284.

- 17 Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol* 2015;**11**:276–89.
- 18 Buch MH. Defining refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;**77**:966–9.
- 19 Blaess J, Walther J, Petitdemange A, *et al.* Immunosuppressive agents for rheumatoid arthritis: a systematic review of clinical trials and their current development stage. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020;**12**:1759720X20959971.
- 20 Kontzias A, Kotlyar A, Laurence A, *et al.* Jakinibs: a new class of kinase inhibitors in cancer and autoimmune disease. *Curr Opin Pharmacol* 2012;**12**:464–70.
- 21 Ferguson FM, Gray NS. Kinase inhibitors: the road ahead. *Nat Rev Drug Discov* 2018;**17**:353–77.
- 22 Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway. *J Cell Sci* 2004;**117**:1281–3.
- 23 Wilks AF. The JAK kinases: not just another kinase drug discovery target. *Semin Cell Dev Biol* 2008;**19**:319–28.
- 24 Wilks AF, Harpur AG, Kurban RR, *et al.* Two novel protein-tyrosine kinases, each with a second phosphotransferase-related catalytic domain, define a new class of protein kinase. *Mol Cell Biol* 1991;**11**:2057–65.
- 25 Hammarén HM, Ungureanu D, Grisouard J, *et al.* ATP binding to the pseudokinase domain of JAK2 is critical for pathogenic activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;**112**:4642–7.
- 26 Ungureanu D, Wu J, Pekkala T, *et al.* The pseudokinase domain of JAK2 is a dual-specificity protein kinase that negatively regulates cytokine signaling. *Nat Struct Mol Biol* 2011;**18**:971–6.
- 27 Min X, Ungureanu D, Maxwell S, *et al.* Structural and Functional Characterization of the JH2 Pseudokinase Domain of JAK Family Tyrosine Kinase 2 (TYK2). *J Biol Chem* 2015;**290**:27261–70.
- 28 Liongue C, Ward AC. Evolution of the JAK-STAT pathway. *JAKSTAT* 2013;**2**:e22756.
- 29 Muller R. JAK inhibitors in 2019, synthetic review in 10 points. *Eur J Intern Med* 2019;**66**:9–17.
- 30 Malemud CJ. Negative Regulators of JAK/STAT Signaling in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2017;**18**.
- 31 Malemud CJ. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2018;**10**:117–27.
- 32 Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, *et al.* Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2016;**12**:25–36.
- 33 Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, *et al.* JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2017;**16**:843–62.

- 34 Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, *et al.* Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014;**73**:3–5.
- 35 Favalli EG, Matucci-Cerinic M, Szekanecz Z. The Giants (biologicals) against the Pigmies (small molecules), pros and cons of two different approaches to the disease modifying treatment in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2020;**19**:102421.
- 36 Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, *et al.* The mechanism of action of tofacitinib - an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016;**34**:318–28.
- 37 Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, *et al.* Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;**80**:71–87.
- 38 Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, *et al.* Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)* 2017;**69**:506–17.
- 39 Fleischmann R, Kremer J, Cush J, *et al.* Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;**367**:495–507.
- 40 Lee EB, Fleischmann R, Hall S, *et al.* Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2014;**370**:2377–86.
- 41 Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, *et al.* Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2017;**376**:652–62.
- 42 van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, *et al.* Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 2013;**65**:559–70.
- 43 van der Heijde D, Strand V, Tanaka Y, *et al.* Tofacitinib in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis: Clinical Efficacy, Radiographic, and Safety Outcomes From a Twenty-Four-Month, Phase III Study. *Arthritis Rheumatol* 2019;**71**:878–91.
- 44 van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, *et al.* Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;**367**:508–19.
- 45 Fleischmann R, Mysler E, Hall S, *et al.* Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;**390**:457–68.
- 46 Dougados M, van der Heijde D, Chen Y-C, *et al.* Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis* 2017;**76**:88–95.
- 47 Kremer J, Li Z-G, Hall S, *et al.* Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;**159**:253–61.

- 48 Genovese MC, Kremer J, Zamani O, *et al.* Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2016;**374**:1243–52.
- 49 Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, *et al.* Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013;**381**:451–60.
- 50 Takeuchi T, Genovese MC, Haraoui B, *et al.* Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2019;**78**:171–8.
- 51 Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, *et al.* Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;**79**:760–70.
- 52 Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* Published Online First: 22 January 2020.
- 53 Taylor PC, Weinblatt ME, Burmester GR, *et al.* Cardiovascular Safety During Treatment With Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)* 2019;**71**:1042–55.
- 54 Scott IC, Hider SL, Scott DL. Thromboembolism with Janus Kinase (JAK) Inhibitors for Rheumatoid Arthritis: How Real is the Risk? *Drug Saf* 2018;**41**:645–53.
- 55 Keffi C, Boutigny A, Mohamedi N, *et al.* Risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2020;**88**:105122.
- 56 Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, *et al.* Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. *Ann Rheum Dis* 2020;**79**:1400–13.
- 57 Eichler H-G, Koenig F, Arlett P, *et al.* Are Novel, Nonrandomized Analytic Methods Fit for Decision Making? The Need for Prospective, Controlled, and Transparent Validation. *Clin Pharmacol Ther* 2020;**107**:773–9.
- 58 Cave A, Kurz X, Arlett P. Real-World Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible Solutions for Europe. *Clin Pharmacol Ther* 2019;**106**:36–9.
- 59 Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;**79**:685–99.
- 60 Fleischmann R, Mysler E, Hall S, *et al.* Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *The Lancet* 2017;**390**:457–68.

- 61 EMA (European Medicines Agency). Restrictions in use of Xeljanz while EMA reviews risk blood clots lungs. 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/news/restrictions-use-xeljanz-while-ema-reviews-risk-blood-clots-lungs>.
- 62 Desai RJ, Pawar A, Weinblatt ME, *et al.* Comparative Risk of Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib Versus Those Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors: An Observational Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)* 2019;**71**:892–900.
- 63 Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, *et al.* Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme* 2019;**86**:8–24.
- 64 Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med* 2009;**28**:3083–107.
- 65 Li F, Thomas LE, Li F. Addressing Extreme Propensity Scores via the Overlap Weights. *Am J Epidemiol* 2019;**188**:250–7.
- 66 Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011;**46**:399–424.
- 67 Austin PC. A comparison of 12 algorithms for matching on the propensity score. *Stat Med* 2014;**33**:1057–69.
- 68 Mattei A. Estimating and using propensity score in presence of missing background data: an application to assess the impact of childbearing on wellbeing. *Stat Methods Appl* 2009;**18**:257–73.
- 69 Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software* 2011;**45**:1–67.
- 70 Li K, Meng X, Raghunathan TE, *et al.* Significance levels from repeated p-values with multiply imputed data. *undefined* Published Online First: 1991.
- 71 Rubin DB. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. John Wiley & Sons 2004.
- 72 Reed GW, Gerber RA, Shan Y, *et al.* Real-World Comparative Effectiveness of Tofacitinib and Tumor Necrosis Factor Inhibitors as Monotherapy and Combination Therapy for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther* Published Online First: 9 November 2019.
- 73 Finckh A, Tellenbach C, Herzog L, *et al.* Comparative effectiveness of antitumour necrosis factor agents, biologics with an alternative mode of action and tofacitinib in an observational cohort of patients with rheumatoid arthritis in Switzerland. *RMD Open* 2020;**6**.
- 74 Mueller RB, Hasler C, Popp F, *et al.* Effectiveness, Tolerability, and Safety of Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Analysis of Real-World Data from the St. Gallen and Aarau Cohorts. *J Clin Med* 2019;**8**.
- 75 Caporali R, Zavaglia D. Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2019;:11.

- 76 Bilgin E, Ceylan F, Duran E, *et al.* Efficacy, retention, and safety of tofacitinib in real-life: Hur-bio monocentric experience. *Turk J Med Sci* 2021;**51**:297–308.
- 77 Doria A, Zavaglia D. Monotherapy is a relevant option in rheumatoid arthritis treatment: a literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2019;**37**:862–71.
- 78 Yates M, Mootoo A, Adas M, *et al.* Venous Thromboembolism Risk With JAK Inhibitors: A Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol* 2021;**73**:779–88.
- 79 Cohen SB. JAK inhibitors and VTE risk: how concerned should we be? *Nat Rev Rheumatol* 2021;**17**:133–4.
- 80 Molander V, Bower H, Frisell T, *et al.* Risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis, and its association with disease activity: a nationwide cohort study from Sweden. *Ann Rheum Dis* 2021;**80**:169–75.
- 81 Samuelson BT, Vesely SK, Chai-Adisaksopha C, *et al.* The impact of ruxolitinib on thrombosis in patients with polycythemia vera and myelofibrosis: a meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016;**27**:648–52.
- 82 Schneeberger E, Salas A, Medina L, *et al.* AB0419 Real world use of tofacitinib in rheumatoid arthritis: data from latin america. Published Online First: 2017.
- 83 Cohen S, Curtis JR, DeMasi R, *et al.* Worldwide, 3-Year, Post-Marketing Surveillance Experience with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther* 2018;**5**:283–91.
- 84 Perrone V, Losi S, Rogai V, *et al.* Real-World Analysis of Therapeutic Patterns in Patients Affected by Rheumatoid Arthritis in Italy: A Focus on Baricitinib. *Rheumatol Ther* 2020;**7**:657–65.
- 85 Pfizer. Pfizer Shares Co-Primary Endpoint Results from Post-Marketing Required Safety Study of XELJANZ® (tofacitinib) in Subjects with Rheumatoid Arthritis (RA) | pfpfizeruscom. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-shares-co-primary-endpoint-results-post-marketing> (accessed 10 Jun 2021).
- 86 Finckh A, Herzog L, Scherer A, *et al.* THU0174 Drug retention of tofacitinib versus biologic antirheumatic agents in rheumatoid arthritis: observational data from the swiss scqm registry. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;**76**:267–267.

AUTEUR : Nom : PHILIPPOTEAUX

Prénom : Cécile

Date de soutenance : 28 juin 2021

Titre de la thèse : Caractéristiques des patients traités par JAK inhibiteurs dans la polyarthrite rhumatoïde avant et après les alertes sur le potentiel surrisque thromboembolique veineux : résultats d'une étude observationnelle multicentrique.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : thèse d'exercice de Médecine

DES + spécialité : Rhumatologie

Mots-clés : polyarthrite rhumatoïde, JAK inhibiteurs, Baricitinib, Tofacitinib, risque thromboembolique veineux

Résumé :

Contexte : Au cours des dernières décennies, l'arsenal thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) s'est considérablement développé. Le Baricitinib (BARI) et le Tofacitinib (TOFA) ont été les premiers JAK inhibiteurs (JAKi) indiqués dans la PR modérée à sévère après échec d'un traitement conventionnel synthétique. Les JAKi ont fait l'objet d'alertes concernant un potentiel surrisque thromboembolique veineux. En mai 2019, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a alerté la communauté médicale afin de limiter la prescription de JAKi chez les patients à risque. À ce jour, aucune étude française n'a été menée afin d'étudier si ces alertes avaient eu un impact en pratique rhumatologique courante.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique de patients atteints de PR (critères ACR/EULAR 2010) initiant un traitement par BARI ou TOFA entre octobre 2017 et septembre 2020. L'objectif principal de cette étude était de comparer les caractéristiques des patients débutant un JAKi selon que le traitement ait été introduit avant ou après mai 2019. Le deuxième objectif était de comparer la persistance en vraie vie du BARI et du TOFA dans la PR par le calcul d'un score de propension. La persistance était définie comme le temps entre l'initiation et l'arrêt du traitement. Les raisons d'arrêt du traitement ont été étudiées.

Résultats : 232 patients ont été inclus : 155 sous BARI et 77 sous TOFA. Le profil des patients n'était pas statistiquement différent selon que le traitement ait été introduit avant ou après mai 2019, même si l'on observait une nette diminution de la proportion d'antécédent personnel thromboembolique veineux après les alertes. La persistance globale était de 17 mois (EI, 13 à 22). La persistance à 2 ans était de 39,3 % pour le BARI et 42,9 % pour le TOFA, sans différence significative entre les deux molécules ($p=0.89$). L'arrêt pour intolérance a été reporté dans 30,7 % des cas pour le BARI et 31,4 % des cas pour le TOFA. Cinq évènements thromboemboliques sont survenus au cours de l'étude, quatre avec le BARI, un avec le TOFA.

Conclusion : Les alertes de l'EMA n'ont pas significativement modifié les caractéristiques des patients initiant un JAKi. La persistance en vraie vie du BARI et du TOFA était comparable. Le profil de tolérance dans notre étude est concordant avec les études de vraie vie et post-marketing. La survenue de plusieurs évènements thromboemboliques appelle à la réalisation d'autres études observationnelles afin d'étudier si ce risque est véritablement plus élevé sous-JAKi comparativement au risque thromboembolique inhérent à la PR et ses comorbidités. Il conviendra également d'étudier si ce risque est attribuable à tous les JAKi ou s'il est modulé en fonction des Janus Kinases sélectivement inhibées.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO

Assesseurs : Monsieur le Professeur Bernard CORTET, Monsieur le Professeur Éric HOUVENAGEL, Monsieur le Docteur Xavier DEPRESZ, Monsieur le Docteur Jean-Guillaume LETAROUILLY