Folia Pharmacotherapeutica août 2023

Le point sur le tofacitinib (Xeljanz®), 5 ans après sa commercialisation

Le tofacitinib (Xeljanz®), un inhibiteur de JAK, a été commercialisé il y a 5 ans pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements (voir 9.2 Arthrite chronique et Folia d'octobre 2020).

- L'indication a été étendue à d'autres formes d'arthrite et à la colite ulcéreuse.
- **Des effets indésirables graves** (En savoir plus) ont conduit à des restrictions de prescription des anti-JAK.
- Le tofacitinib a également été autorisé sous forme de sirop, ce qui représente un avantage dans les indications pédiatriques.

Nouvelles indications
Maladies rhumatismales
Le RCP du tofacitinib mentionne comme indication le traitement du **rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante et de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI)** après l'échec de traitements antérieurs. L'autorisation du tofacitinib dans ces nouvelles indications s'appuie sur des études contrôlées par placebo dont les résultats sont résumés dans le RCP. En plus de la forme comprimé, le tofacitinib a également été autorisé sous forme de sirop dans l'indication AJI.
Colite ulcéreuse (rectocolite hémorragique)
Le RCP du tofacitinib mentionne comme indication le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez les patients adultes, après échec d'un traitement conventionnel ou d'un agent biologique. L'autorisation s'appuie sur trois RCT (En savoir plus).

Autres indications étudiées (non autorisées)
Le tofacitinib a été étudié dans le traitement de la pneumonie chez les patients COVID-19 hospitalisés.[1] Dans la *« living WHO guideline »* , l'OMS suggère de ne pas utiliser le tofacitinib chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de COVID-19.[2] En même temps, la *« living WHO guideline »* (version mars 2023) et les balises belges pour le traitement médicamenteux du COVID-19 (version juillet 2023) accordent une place au tofacitinib chez ces patients lorsque le baricitinib et les inhibiteurs de l'IL-6 ne sont pas disponibles. Les données appuyant ces recommandations ont un faible degré de certitude (*low-certainty evidence*).

Profil d'innocuité
- Les études sur le tofacitinib indiquent un risque plus élevé d'infections graves, d'événements cardiovasculaires, de thromboembolie veineuse, de cancer et de mortalité par rapport aux inhibiteurs du TNF (En savoir plus). L'Agence européenne des médicaments (EMA) considère qu'il s'agit d'un effet de classe et recommande de limiter la prescription d'anti-JAK aux patients pour lesquels il n'existe pas d'alternatives appropriées : voir Folia de décembre 2022.
- Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des patients sous antidiabétiques, ainsi que des cas de thrombose veineuse rétinienne [3]. Des fractures ont été observées chez des patients sous tofacitinib.

Colite ulcéreuse

Profil d'efficacité
Le traitement médicamenteux de la colite ulcéreuse se fait en deux phases : un traitement d'induction de la rémission suivi d'un traitement d'entretien.

- Le tofacitinib en **traitement d'induction** a été évalué dans 2 études chez des patients atteints de formes modérées à sévères de colite ulcéreuse n'ayant pas répondu à au moins 1 traitement conventionnel tel que des corticostéroïdes, des immunomodulateurs et/ou un inhibiteur du TNF (4).

Dans les deux études, le nombre de patients ayant obtenu une rémission (définie par le score Mayo total, critère d'évaluation primaire) était plus élevé dans le groupe tofacitinib 2x10 mg. Dans une étude, le taux de rémission était de 18,5% dans le groupe tofacitinib contre 8,2% dans le groupe placebo, et dans l'autre étude, de 16,6 % contre 3,6 %.

- Les patients ayant répondu au traitement d'induction ont été à nouveau randomisés dans une étude de suivi ayant évalué le tofacitinib en **traitement d'entretien** [4]. Après 52 semaines de traitement, le nombre de patients ayant obtenu une rémission était plus élevé dans le groupe tofacitinib 2x5 mg ou 2x10 mg que dans le groupe placebo : respectivement 34,3%, 40,6% et 11,1%.

Profil d'innocuité

- Dans les études ayant évalué le traitement d'induction, le tofacitinib était plus féquemment associé à des infections (sévères) que le placebo.

Sécurité : l'étude *Oral surveillance*

L'étude *Oral surveillance* a conduit à des restrictions de prescription des anti-JAK[5]:

- Dans cette étude de non-infériorité, 4 362 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active malgré un traitement par méthotrexate, ont été randomisés entre le tofacitinib 2x5 mg, le tofacitinib 2x10 mg et un anti-TNF. Étaient inclus les patients **âgés de plus de 50 ans et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire**. Les deux critères d'évaluation primaire incluaient la survenue d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) et de tumeurs malignes (à l'exclusion du cancer de la peau non-mélanome).
- Cinq ans après le début de l'étude, la posologie du tofacitinib a été réduite de 2x10 mg à 2x5 mg, le tofacitinib 2x10 mg ayant été associé à davantage d'embolies pulmonaires que les inhibiteurs du TNF. Le tofacitinib 2x10 mg était en outre associé à une mortalité plus élevée, par rapport au tofacitinib 2x5 mg ou à un anti-TNF.
- Après un suivi médian de 4 ans, le risque de **MACE** était plus élevé dans le groupe tofacitinib (les deux posologies) que dans le groupe sous anti-TNF (3,4% contre 2,5%). La non-infériorité du tofacitinib 2x10 mg a été démontrée par rapport au tofacitinib 2x5 mg pour les MACE. Ce n'était pas le cas si l'on excluait les données obtenues après l'ajustement posologique de 2x10 mg à 2x5 mg réalisé après 5 ans, en raison de la mortalité accrue et du risque d'embolies pulmonaires mentionnés précédemment. Il s'agissait principalement d'infarctus du myocarde non fatals avec le tofacitinib et d'accidents vasculaires cérébraux non fatals avec les anti-TNF.
- Après un suivi médian de 4 ans, le risque de **tumeurs malignes** était plus élevé dans le groupe tofacitinib (les deux posologies) que dans le groupe sous anti-TNF (4,2% contre 2,9%). La non-infériorité du tofacitinib 2x10 mg a été démontrée par rapport au tofacitinib 2x5 mg pour le risque de tumeurs malignes.
- Le risque de MACE et de tumeurs malignes était plus élevé chez les patients de plus de 65 ans, par rapport aux patients de moins de 65 ans.
- Les infections opportunistes (en particulier le zona), les formes sévères et non sévères de zona et le cancer de la peau non-mélanome étaient plus fréquents chez les patients sous tofacitinib (les deux posologies) que chez les patients sous anti-TNF.

Références

1 Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. 2021;385(5):406-415.

2 Update to living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2023;380:p692

3 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/xeljanz-h-c-psusa-00010588-202111-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf

4 Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al.Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2017 May 4;376(18):1723-1736.

5 Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 2022;386(4):316-326.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.