

Risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de tumeurs malignes chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par tofacitinib ou un inhibiteurs du TNF, une étude de cohorte nationale : l'étude RELATION

J-E Gottenberg
Hôpital Hautepierre,
Strasbourg, France

Congrès hybride de la SFR, 11-13 décembre 2022

Présentation n° O.071.

J-E Gottenberg,¹ N Mammar², M Kessouri,² J Rudant,² F Raguideau,³ B Grenier,³ J Kirchgesner⁴

1Hôpital Hautepierre, Strasbourg, France ; 2Pfizer France, Paris, France ; 3Heva, Lyon, France ; 4Hôpital Saint-Antoine, Paris, France

Déclaration des liens d'intérêt

- JE Gottenberg a reçu des subventions et/ou un soutien à la recherche de la part de Bristol-Myers Squibb et Pfizer Inc, a été consultant pour AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Galapagos, Gilead Sciences, MSD et Pfizer Inc et a été conseiller ou membre de groupe de révision pour Novartis.
- M Kessouri et J Rudant sont employés et actionnaires de Pfizer Inc
- N Mammar, était employé et actionnaire de Pfizer Inc au moment de la soumission.
- F Raguideau et B Grenier sont employés de Heva.
- J Kirchgesner a été consultant pour Gilead Sciences, Pfizer Inc et Roche, a été membre du bureau de conférenciers et de symposiums pour Pfizer Inc et a été témoin expert pour Pfizer Inc.

Acute Cardiovascular Events risk In Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Tofacitinib or TNF Inhibitors, a Nationwide Cohort Study: RELATION study / Malignancies risk in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Tofacitinib or TNF inhibitors, a National Study : RELATION, Gottenberg et al. Copyright ©; John Wiley & Sons. Reproduit avec la permission de John wiley & sons Inc.

Introduction

- Les patients atteints de PR présentent un risque de MACE^{1,2} et de cancer⁴⁻⁶ plus élevé que celui de la population générale.^{1,2}
- Dans l'étude ORAL Surveillance, qui a inclus des patients atteints de PR âgés de ≥ 50 ans et présentant ≥ 1 facteur de risque CV supplémentaire, le risque de MACE a été plus élevé parmi les patients recevant le tofacitinib *versus* TNFi dans l'ensemble de la population de l'étude.³

Objectif : Évaluer l'impact du tofacitinib et des TNFi sur le risque de MACE et de tumeurs malignes chez les patients atteints de PR traités en vie réelle.

Méthodes : plan de l'étude et patients

- L'étude RELATION est une étude de cohorte observationnelle rétrospective ayant utilisé le système national des données de santé français (SNDS).
- Les patients étaient âgés de ≥ 18 ans, ils étaient affiliés à la Sécurité Sociale française, avaient un diagnostic de PR et ont débuté un traitement par tofacitinib après le 1^{er} novembre 2017 ou par TNFi (adalimumab, étanercept ou autre TNFi) après le 1^{er} janvier 2010 (date index) sans exposition antérieure au tofacitinib ou au TNFi index.
- Les patients ont été exclus s'ils avaient des antécédents de MACE ou d'événements thromboemboliques ou de tumeurs malignes au cours des 4 années précédant la date index.
- La période de suivi a débuté lors de l'instauration du traitement et s'est achevée lors du décès, de la perte de vue, de l'arrêt du traitement ou au 31 décembre 2020, selon la première de ces dates.

Méthodes : critères d'évaluation

- Un MACE (hors décès CV) a été défini comme une première hospitalisation avec un code CIM-10 ou un code de procédure médicale correspondant à un MACE au cours de la période de suivi.
 - Les types suivants de MACE ont été évalués :
 - » Cardiopathie ischémique (dont IDM)
 - » Maladie cérébrovasculaire (dont AVC)
 - » Artériopathie périphérique
 - Les événements ont été identifiés jusqu'à 60 jours après l'arrêt du traitement.
- Un cancer a été défini comme une première hospitalisation avec un code CIM-10 correspondant à un cancer au cours de la période de suivi.
 - Les événements ont été identifiés jusqu'à 90 jours après l'arrêt du traitement.

Méthodes : analyses statistiques

- Après l'élaboration de l'abstract, un appariement 1:3 des SP a été réalisé afin d'équilibrer les caractéristiques à l'inclusion des patients débutant un traitement par tofacitinib ou TNFi ; ces données sont rapportées ici.
- Les IR bruts des MACE (sauf décès CV) et des cancers ont été rapportés avec des IC bilatéraux à 95 %, qui ont été calculés en utilisant la distribution exacte de Poisson.
- Des modèles de régression des risques proportionnels de Cox ont été utilisés pour comparer le risque de MACE et de cancer avec le tofacitinib *versus* TNFi au cours de la période de suivi.
- Des analyses en sous-groupes ont été réalisées en fonction de l'âge (< 50 ans, ≥ 50 à < 65 ans, ≥ 65 ans)
- Une analyse de sensibilité a été réalisée en excluant les patients qui présentaient un MACE au cours des 60 jours suivant la date index.
- Les analyses de sensibilité suivantes ont été effectuées pour les tumeurs malignes :
 - Appliquant une période de rémanence de 1 an après l'arrêt du traitement par bDMARD ou par tsDMARD.
 - Excluant les patients présentant une tumeur maligne dans l'année qui suit la date de l'étude.
 - Excluant les patients atteints d'une tumeur maligne dans les 90 jours suivant la date de l'étude.

Au total, 2 811 patients ont débuté un traitement par tofacitinib et 36 767 par TNFi. Les caractéristiques des patients étaient bien équilibrées dans les cohortes appariées (PS-matched cohort)

O.071.

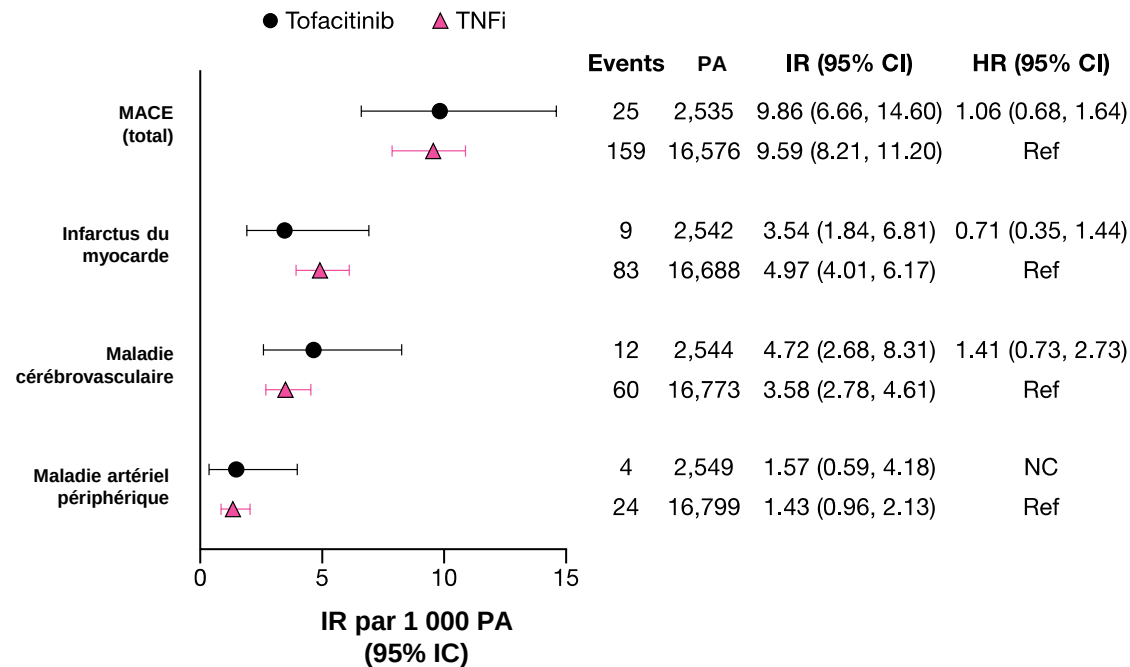
Caractéristiques des patients à l'inclusion		
	Tofacitinib (N = 2 628)	TNFi (N = 7 884)
Caractéristiques démographiques		
Âge ^a , ans, moyenne (ET)	56,2 (12,9)	56,0 (13,5)
Femmes, n (%)	2 101 (79,9)	6 257 (79,4)
Caractéristiques liées à la PR		
Temps écoulé depuis les premières informations disponibles sur la PR ^a , ans, moyenne (ET)	2,4 (1,3)	2,4 (1,3)
Utilisation de médicaments non-bDMARD ^b , n (%)		
Glucocorticoïdes	1 294 (49,2)	3 935 (49,9)
Léflunomide	313 (11,9)	963 (12,2)
Méthotrexate	1 437 (54,7)	4 323 (54,8)
AINS	532 (20,2)	1 585 (20,1)
Sulfasalazine	78 (3,0)	231 (2,9)

	Tofacitinib (N = 2 628)	TNFi (N = 7 884)
Facteur de risque CV (tout) ^c , n (%)		
Trouble de consommation d'alcool	29 (1,1)	95 (1,2)
Athérosclérose	12 (0,5)	43 (0,6)
Diabète	242 (9,2)	744 (9,4)
Dyslipidémie	533 (20,3)	1 605 (20,4)
Hypertension	1 028 (39,1)	3 110 (39,5)
Contraceptifs oraux	367 (13,4)	1 051 (13,3)
Obésité sévère	285 (10,8)	873 (11,1)
Tabagisme	256 (9,7)	798 (10,1)
Autres comorbidités ^c , n (%)		
Pneumopathie chronique	114 (4,3)	379 (4,8)
Cirrhose et hypertension portale	3 (0,1)	22 (0,3)
Maladie inflammatoire de l'intestin	29 (1,1)	109 (1,4)
Maladie rénale sévère	10 (0,4)	7 (0,1)

^aÀ la date index
^b≤ 6 mois avant la date index
^cLes comorbidités et les facteurs de risque CV traditionnels ont été identifiés sur la base des hospitalisations, des procédures ou des prescriptions de médicaments au cours des 4 années précédant l'entrée dans la cohorte

Taux d'incidence des MACE dans la population appariée

IR bruts (IC à 95 %) des MACE pour 1 000 PA de suivi entre les cohortes appariées tofacitinib et TNFi



➤ Sur une période de suivi médiane de 11,21 mois :

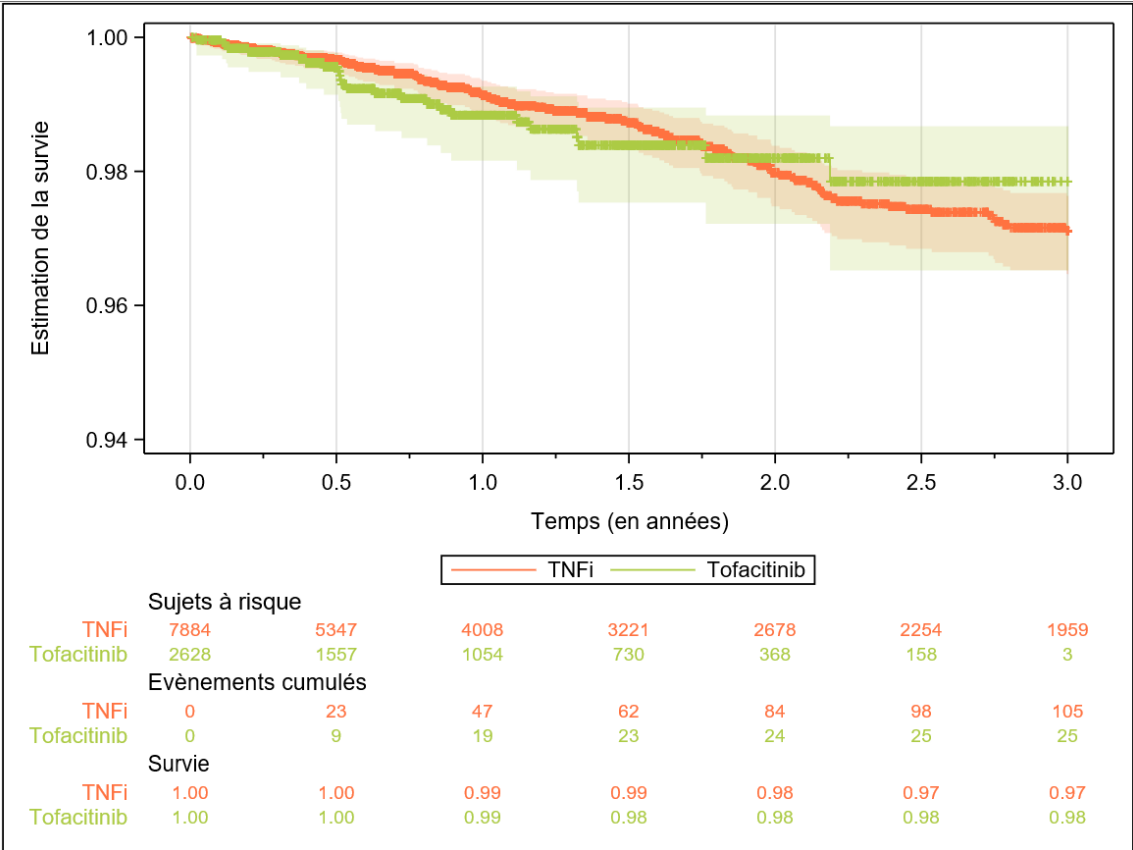
- Tofacitinib : 8,54 mois,
- TNFi : 12,43 mois,

- les taux d'incidence bruts IR des MACE ont été similaires avec le tofacitinib *versus* TNFi dans la population appariée
- Le risque de MACE (total) a été similaire avec le tofacitinib *versus* TNFi (HR ajusté 1,06 [IC à 95 % : 0,68 ; 1,64] ; $p = 0,8127$)
 - Des résultats similaires ont été observés pour la cardiopathie ischémique (HR 0,71 [IC à 95 % : 0,35 ; 1,44] ; $p = 0,3433$) et les maladies cérébrovasculaires (HR 1,41 [IC à 95 % : 0,73 ; 2,73] ; $p = 0,3116$).
 - Pour l'artériopathie périphérique, le nombre d'événements était trop faible pour réaliser ces analyses.

0.071.

Survie sans MACE parmi les patients ayant débuté un traitement par tofacitinib ou TNFi

Survie sans MACE parmi les patients ayant débuté un traitement par tofacitinib ou TNFi

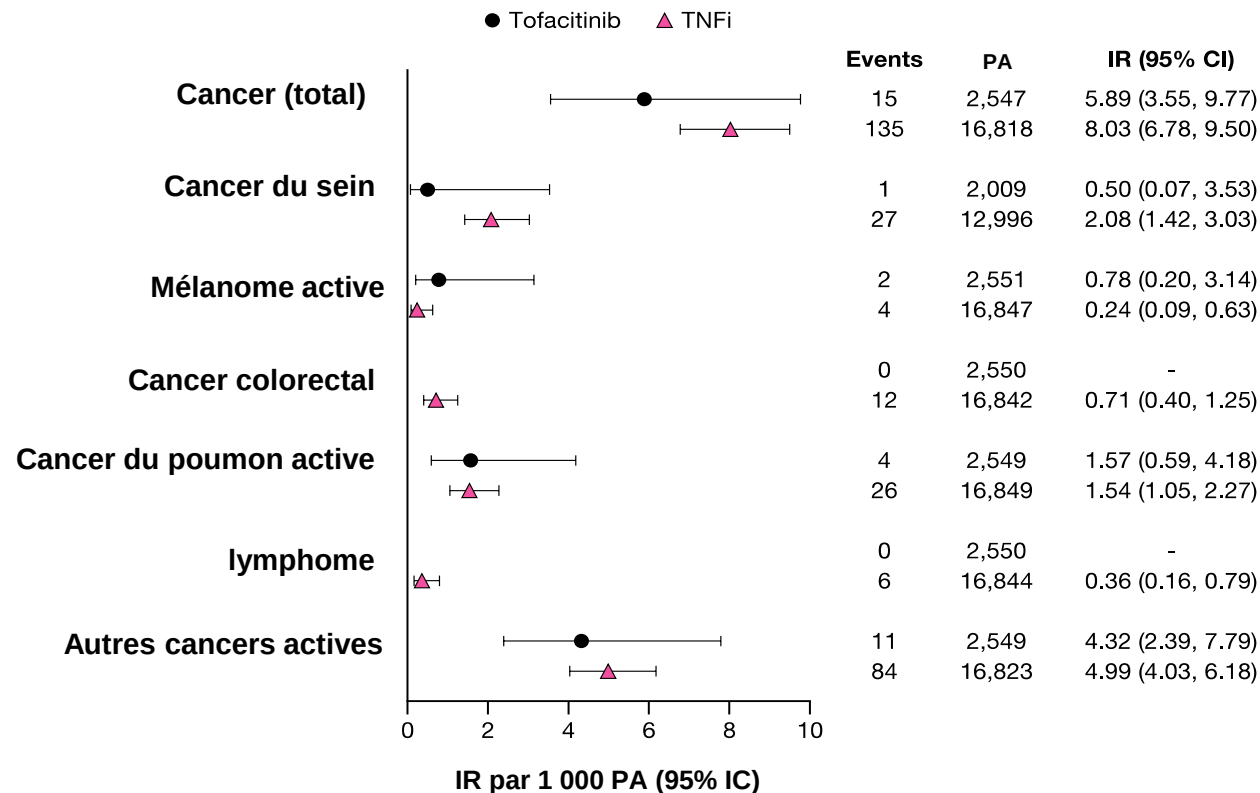


- ### Analyses en sous-groupes et de sensibilité
- Le risque de MACE n’a pas été significativement différent entre le tofacitinib et les TNFi sur l’ensemble des sous-groupes définis en fonction de l’âge (données non présentées).
 - Aucune différence du risque de MACE avec le tofacitinib *versus* TNFi n’a été observée dans l’analyse de sensibilité ayant exclu les patients qui présentaient un MACE au cours des 60 jours suivant la date index (données non présentées).

Pendant la période de suivi, la survie sans MACE a été similaire avec le tofacitinib versus TNFi

Taux d'incidence bruts des tumeurs malignes dans la population appariée^{0.071.}

IR bruts (IC à 95 %) des tumeurs malignes pour 1 000 PA de suivi entre les cohortes appariées tofacitinib et TNFi



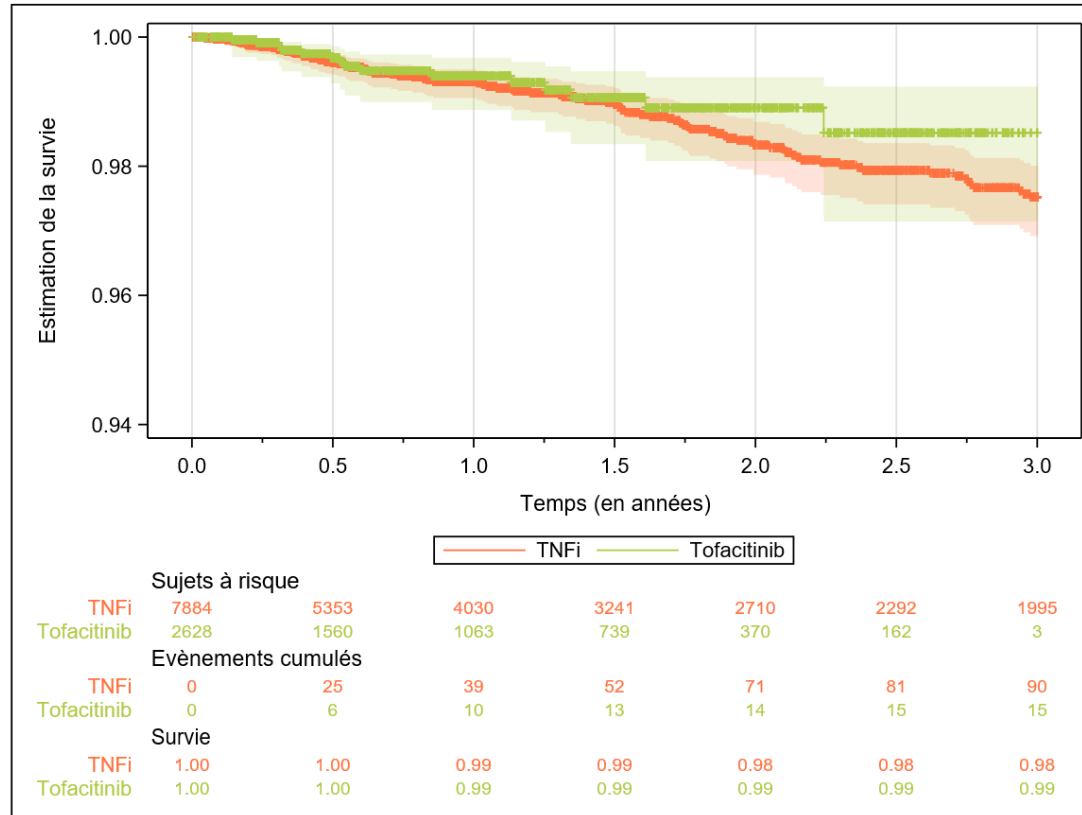
➤ Sur une période de suivi médiane de 11,31 mois :

- Tofacitinib : 8,56 mois,
- TNFi : 12,52 mois,

- Les taux d'incidence bruts des tumeurs malignes ont été similaires avec le tofacitinib versus TNFi dans la population appariée
- Le risque de tumeurs malignes a été similaire avec le tofacitinib *versus* TNFi (HR ajusté 0,76 [IC à 95 % : 0,44 ; 1,32] ; $p = 0,3347$).
 - Des résultats similaires ont été observés pour les autres cancers actifs (HR 0,97 [IC à 95 % : 0,50 ; 1,89] ; $p = 0,9382$).
 - Pour les autres types spécifiques de cancer, les nombres d'événements étaient trop faibles pour réaliser ces analyses.

Survie sans tumeurs malignes parmi les patients ayant débuté un traitement par tofacitinib ou TNFi

Survie sans tumeurs malignes parmi les patients ayant débuté un traitement par tofacitinib ou TNFi



Analyses en sous-groupes et de sensibilité

- Le risque de tumeurs malignes n'a pas été significativement différent entre le tofacitinib et les TNFi sur l'ensemble des sous-groupes définis en fonction de l'âge (données non présentées).
- Aucune différence du risque de tumeurs malignes avec le tofacitinib *versus* TNFi n'a été observée dans les diverses analyses de sensibilité (données non présentées)

Pendant la période de suivi, la survie sans tumeurs malignes a été similaire avec le tofacitinib versus TNFi

Limites

- Des facteurs de confusion non observés ne peuvent être exclus ; toutefois, les deux cohortes étaient bien équilibrées après l'appariement des cohortes (PS matched cohort), le biais éventuel découlant des facteurs de confusion non observés devrait donc être minimal.
- La période de suivi médiane a été relativement courte dans la cohorte tofacitinib (< 1 an), les implications à long terme du tofacitinib *versus* TNFi sur le risque de MACE et de tumeurs malignes restent donc peu claires.
- Malgré la richesse de leurs données, les bases de données administratives peuvent contenir des inexactitudes et des omissions. Cette limite devrait toutefois avoir un impact égal sur les deux cohortes et, par conséquent, un impact minimal sur les comparaisons entre cohortes.
- Dans l'étude ORAL Surveillance, l'excès de risque de MACE avec le tofacitinib *versus* TNFi a principalement été observé chez les patients avec des antécédents de ASCVD (dont coronaropathie, maladie cérébrovasculaire et artériopathie périphérique).⁴ L'exclusion de certains patients avec des antécédents d'ASCVD de cette analyse pourrait avoir un impact sur la capacité à détecter un sur-risque de MACE avec le tofacitinib *versus* TNFi.

Conclusions

- Dans cette vaste étude de population, le tofacitinib n'a pas été associé à un risque accru dz MACE ou de tumeurs malignes (sauf CCNM) *versus* TNFi chez les patients atteints de PR traités en vie réelle.
- Des études avec des périodes de suivi plus longues pourraient être nécessaires pour comprendre les implications à long terme du tofacitinib *versus* TNFi sur le risque de MACE et de tumeurs malignes.

Remerciements

- Les auteurs tiennent à remercier les équipes de la Direction de la stratégie, des études et des statistiques (DSES), du Département Accès, Traitement et Analyse de la Donnée (DATAD) et des Demandes Externes (DEMEX) de la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM) pour l'extraction des données.
- Cette étude a été sponsorisée par Pfizer Inc.
- Acute Cardiovascular Events risk In Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Tofacitinib or TNF Inhibitors, a Nationwide Cohort Study: RELATION study / Malignancies risk in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Tofacitinib or TNF inhibitors, a National Study : RELATION, Gottenberg et al. Copyright ©; John Wiley & Sons. Reproduit avec la permission de John wiley & sons Inc.