



Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'affections hématologiques et lymphomes ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Existe-t-il un risque de perturbations de l'hémogramme lors d'un traitement par inhibiteurs de JAK (JAKi) ?

Le baricitinib est un inhibiteur préférentiel des Janus kinases JAK1 et JAK2. Le tofacitinib est un inhibiteur préférentiel des Janus kinases JAK1 et JAK3.

Ces voies de signalisation sont également impliquées de façon différente dans la lymphogénèse et la lymphopoïèse (surtout JAK3) et dans l'érythropoïèse et la thrombopoïèse (surtout JAK2) mais aussi plus globalement dans l'hématopoïèse myéloïde, ce qui explique que leurs inhibitions puissent être responsables d'anomalies de l'hémogramme.

Tofacitinib

Au cours du traitement par tofacitinib, il a été observé des neutropénies, des anémies et des lymphopénies ⁽¹⁾.

- Neutropénie
 - Le traitement par tofacitinib est associé à une diminution rapide et dose-dépendante du nombre absolu de neutrophiles. La diminution est de l'ordre de $1000/\text{mm}^3$ à la posologie recommandée de 5 mg x2/j. Toutefois, dans les essais, cette diminution était du même ordre que celle observée sous méthotrexate (MTX) seul ou sous adalimumab (ADA) + MTX. La fréquence des neutropénies ($<1500/\text{mm}^3$) est de l'ordre de 1 à 2 % sur 24 mois ⁽¹⁾. Aucun cas de neutropénie profonde ($<500/\text{mm}^3$) n'a été rapporté dans les essais randomisés ou les études d'extension. Le nombre de neutrophiles reste ensuite stable sous traitement et est réversible à l'arrêt du traitement.
- Thrombopénie
 - L'administration de tofacitinib a entraîné une légère diminution de la numération plaquettaire moyenne par rapport aux valeurs initiales, comparable à celle de l'adalimumab. Peu de patients ont présenté une thrombocytopénie $<75000/\text{mm}^3$, aucune hémorragie cliniquement significative n'a été rapportée ⁽²⁾.
- Lymphopénie
 - Dans les 3 mois suivant l'initiation du traitement par tofacitinib, on observe une augmentation du nombre de lymphocytes de l'ordre de $+200/\text{mm}^3$ à 1 mois. Puis le nombre moyen de lymphocytes diminue progressivement, mais de façon continue tout au long du traitement. Ainsi, on observe une diminution moyenne par rapport au niveau à l'inclusion de l'ordre de 200 lymphocytes/ mm^3 à 24 mois et $400/\text{mm}^3$ (environ 25 % du chiffre initial) à 48 mois. Cette diminution est dose-dépendante, semble se stabiliser après 48 mois et est réversible à l'arrêt du traitement.
 - A noter que sous placebo aucune modification n'était observée alors que sous ADA on observait une augmentation et que sous MTX on observait une diminution, mais moins importante que dans les bras tofacitinib.

- Une lymphopénie $<1500/\text{mm}^3$ survient chez environ 40 % des patients après 24 mois de traitement et 65 % après 7 ans de suivi. Une lymphopénie inférieure à $500 \text{ cellules}/\text{mm}^3$ survient chez environ 1 %, mais la plupart des patients ($<92\%$) avait une lymphopénie ($<1500 \text{ cellules}/\text{mm}^3$) avant le début du traitement par tofacitinib. Cette lymphopénie est cependant à surveiller, car les taux de lymphocytes inférieurs à $700 \text{ cellules}/\text{mm}^3$ ont été associés à une incidence accrue d'infections graves. A titre d'exemple, un taux de lymphocyte $<500/\text{mm}^3$ observé une fois au cours du suivi, était associé à un risque d'infection sévère multiplié par 2,5 (HR=2,5 ; IC95 % : 1,1-5,7) ⁽³⁾.
- **Anémie**
 - Dès les premiers mois de traitement, on observe une augmentation des taux d'hémoglobine qui se stabilise entre 12 et 24 mois respectivement autour de 0,46 g/dL et 0,28 g/dL sous tofacitinib 5x2 et 10x2 mg. Ces taux sont proches de ceux observés au 12^{ème} mois sous MTX (0,30 g/dL) et ADA (0,46 g/dL) et témoignent vraisemblablement de l'efficacité du traitement sur l'inflammation.
 - Des anémies peuvent être observées. L'anémie modérée (diminution entre 2 et 3 g/dL et/ou taux d'hémoglobine entre 7 et 8 g/dL) survenait chez 1,7 % des patients à 24 mois et 4,5 % des patients au cours des 7 ans de suivi. L'incidence de l'anémie (diminution de plus de 3 g/dL ou taux d'hémoglobine $<7 \text{ g/dL}$) était de 1,42 et de 1,90/100 patients-années chez les patients traités par tofacitinib 5x2 et 10x2 mg.

Baricitinib

Au cours du traitement par baricitinib, il a été observé des neutropénies, des thrombocytoses et une augmentation transitoire du nombre des lymphocytes ^(4,5). Un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à $1000/\text{mm}^3$, un nombre absolu de lymphocytes inférieur à $500/\text{mm}^3$ et un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dL ont été rapportés chez moins de 1 % des patients dans les études cliniques ⁽⁶⁾.

- **Neutropénie**
 - Le nombre moyen de neutrophiles diminue dans les 4 semaines suivant le début du traitement par baricitinib, ce nombre reste ensuite stable dans le temps à une valeur inférieure à celle observée à l'inclusion, mais le plus souvent dans les limites de la norme en valeur absolue. La diminution des neutrophiles est réversible à l'arrêt du traitement. Dans les essais, cette diminution était du même ordre que celle observée sous méthotrexate (MTX) seul ou sous adalimumab (ADA) + MTX ⁽⁷⁾.
 - Dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, des diminutions du nombre de polynucléaires neutrophiles en dessous de $1000 \text{ cellules}/\text{mm}^3$ sont survenues chez 0,3 % des patients traités par baricitinib contre 0 % des patients ayant reçu le placebo. Aucune corrélation n'a été établie entre la baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles et la survenue d'infections graves. Dans les études cliniques, le traitement a été interrompu en cas de découverte d'un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles $<1000 \text{ cellules}/\text{mm}^3$. Dans les études contrôlées à 16 semaines, une neutropénie plus modérée entre 1000 et $1500/\text{mm}^3$ était observée chez environ 3 % avec baricitinib 4 mg et 0,6 % avec placebo (données internes).

- Thrombocytose

- Le nombre moyen de plaquettes a augmenté avec un pic 2 semaines après l'initiation du traitement, puis un retour à la valeur initiale et une stabilisation au bout de 8 semaines. L'augmentation a été réversible à l'arrêt du traitement.
- Dans les études contrôlées, à 16 semaines, des augmentations du nombre de plaquettes supérieures à 600000 cellules/mm³ sont observées chez 2,0 % des patients traités par baricitinib (4 mg) et 1,1 % des patients ayant reçu le placebo. Aucun lien n'a été établi entre l'augmentation du nombre de plaquettes et des effets indésirables de nature thrombotique. Le schéma et l'incidence des augmentations du nombre de plaquettes sont restés stables dans le temps à une valeur plus élevée que celle observée à l'inclusion, y compris pendant l'étude d'extension à long terme.

- Augmentation transitoire du nombre des lymphocytes

- Le nombre absolu moyen de lymphocytes augmente rapidement (avec des variations maximales de + 200 à + 300 /mm³ sous baricitinib 2 et 4 mg, respectivement) après l'instauration du traitement par baricitinib avec un pic à 4 semaines, revient progressivement au même niveau qu'à l'initiation entre 12 et 24 semaines, puis reste stable pendant au moins 104 semaines. Dans les études cliniques, cette augmentation du nombre de lymphocytes n'était pas associée à un risque infectieux. Pour la plupart des patients, les modifications du nombre de lymphocytes sont restées dans l'intervalle normal de référence. A 24 semaines, le traitement n'était pas associé à une augmentation du risque de lymphopénie : 0,4 % de lymphopénie sous baricitinib 4 mg vs 0,8 % sous placebo (population de patients atteints de PR dans 3 études de phase III et 3 de phase II contrôlées contre placebo).
- Le risque d'hyperlymphocytose est augmenté chez les personnes âgées présentant une polyarthrite rhumatoïde.

- Anémie

- Dans les études, le baricitinib a entraîné une légère baisse générale du taux d'hémoglobine (Hb), de l'hématocrite (Ht) et du nombre d'érythrocytes par rapport aux valeurs initiales. Les effets du baricitinib 2 et 4 mg sur l'Hb étaient similaires. Une diminution a également été observée dans le groupe placebo (différence moyenne d'Hb entre baricitinib 4 mg et le placebo de -0,08 g/dL ; IC95 % : -0,016 à -0,16g/dL) chez des patients qui recevaient par ailleurs un traitement par csDMARD(s).
- La diminution initiale de Hb et des érythrocytes a été associée à une augmentation secondaire du nombre de réticulocytes, indiquant un mécanisme de compensation, et l'Hb est revenue progressivement au niveau de base à 24 semaines, pour dépasser ensuite les valeurs initiales à 52 semaines.

On rappellera qu'avec la plupart des médicaments efficaces dans la PR, on observe plutôt une augmentation initiale de l'Hb du fait de la résolution de l'inflammation.

- Le taux d'hémoglobine basse (<12 g/dL pour les femmes et 13,5 g/dL pour les hommes, ≥10 g/dL) à 16 semaines ne différait pas entre baricitinib et placebo (27,5 % vs 24,5 %) (avec 22 à 23 % d'anémie de grade 1 à 3 mois).

Dans la population de patients atteints de PR inclus dans 8 études (une étude de phase I, 3 de phase II, 5 de phase III, n=3464), avec un suivi jusqu'à août 2015, une baisse de l'Hb <8 g/dL a été rare sous baricitinib 4 mg (<0,5 %) et s'est produite à des taux similaires à ceux sous placebo ou sous une monothérapie par MTX ⁽⁵⁾. Chez les patients qui interrompaient le traitement en raison d'une anémie (0,2 % dans cette population d'analyse), l'hémoglobinémie est revenue à la valeur initiale dans les 28 jours qui ont suivi l'interruption.

Quels sont les facteurs favorisant la survenue d'anomalies hématologiques ?

Les mécanismes d'action du tofacitinib et du baricitinib sont différents aux doses thérapeutiques utilisées avec un ciblage différent des isoformes de JAK. En conséquence les anomalies hématologiques ne seront pas strictement identiques.

Tofacitinib

- Le tofacitinib est principalement éliminé par voie **hépatique** (70 %) et les 30 % restant par voie rénale, ce qui explique une élévation modérée de la créatinine 8,2 à 9,6 % sous tofacitinib 5 mg avec une stabilisation à 6 semaines ⁽⁸⁾.
- Ainsi, les principaux facteurs pouvant aggraver sa toxicité sont :
 - l'insuffisance hépatique
 - une prise concomitante de médicaments inhibiteurs du cytochrome.

Tofacitinib

En conséquence, une adaptation de dose est nécessaire et une dose de 5 mg 1x/j est recommandée :

- chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ;
- chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min) ;
- chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du cytochrome (CYP) P450 3A4 (par ex. kétoconazole) ou recevant un ou plusieurs médicaments concomitants entraînant une inhibition modérée du CYP3A4 ainsi qu'une inhibition puissante du CYP2C19 (par ex. fluconazole).

L'utilisation du tofacitinib est également déconseillée chez les patients prenant du tacrolimus ou de la ciclosporine.

- A noter qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire :
 - chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine : 30-80 ml/min) ;
 - chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ;
 - chez les patients âgés de ≥65 ans, mais les données disponibles chez les patients âgés de ≥75 ans sont limitées.

- La co-administration de puissants inducteurs du CYP (par ex. rifampicine) entraîne une importante diminution de la concentration du tofacitinib et peut entraîner une perte ou une diminution de la réponse clinique.

Baricitinib

- Le baricitinib est principalement éliminé par voie **rénale** (75 %), tandis qu'environ 20 % de la dose est éliminé dans les selles et moins de 10 % est métabolisé.
- Le baricitinib induit une augmentation moyenne des taux de créatinine sérique de 3,8 $\mu\text{mol/L}$ après deux semaines. Ce chiffre reste stable tout au long du traitement et se normalise à l'arrêt du traitement. Ce phénomène peut être dû à l'inhibition de la sécrétion de créatinine par le baricitinib dans les tubules rénaux. Par conséquent, les estimations du taux de filtration glomérulaire basées sur la créatinine sérique peuvent être légèrement réduites, sans diminution réelle de la fonction rénale ou de survenue d'effets indésirables rénaux.
- Le baricitinib est un substrat pour le transporteur d'anions organiques (OAT) de type 3, il convient de l'utiliser avec prudence en cas d'association aux inhibiteurs de l'OAT3 à fort potentiel d'inhibition (comme le probénécide). Il faut surveiller sa toxicité en cas de co-administration avec les autres inhibiteurs de l'OAT3 (léflunomide, ibuprofène et diclofénac) qui sont des médicaments qui ont un potentiel d'inhibition bien plus faible que le probénécide.
- Les principaux facteurs pouvant favoriser la survenue d'anomalies de l'hémo-gramme sont :
 - l'insuffisance rénale
 - l'âge >75 ans.
- L'anémie était plus fréquemment signalée chez les personnes âgées >75 ans (40 % pour le baricitinib sur un total de 31 patients, contre 11 % pour le placebo sur un total de 19 patients), et chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (29,6 % pour le baricitinib 4 mg et 21,8 % pour le placebo).
- L'association avec le MTX n'apparaît pas être un facteur d'hémotoxicité mais il faut être attentif de principe en cas d'initiation simultanée des 2 traitements ⁽⁷⁾.

Baricitinib

En conséquence, une adaptation de dose est nécessaire et une dose de 2 mg 1x/j est recommandée :

- chez les patients de ≥ 75 ans ;
- chez les patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min ;
- en cas de prise concomitante de probénécide (Bénémidé®) qui est un inhibiteur de l'OAT3 à fort potentiel d'inhibition ;
- chez les patients ayant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes selon un avis d'experts.

L'administration de baricitinib n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) ainsi que chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

En cas de perturbations de l'hémogramme, que faire avant le traitement par JAKi ?

Tofacitinib

- **Avant l'initiation du traitement par tofacitinib, il est impératif de réaliser un hémogramme et une fonction hépatique et rénale (DFG).**
- Le traitement ne doit pas être instauré ⁽⁹⁾ chez des patients ayant :
 - un nombre absolu des lymphocytes (NAL) inférieur à 750 cellules/mm³,
 - un nombre absolu des neutrophiles (NAN) inférieur à 1000 cellules/mm³,
 - un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dL.

Baricitinib

- **Avant l'initiation du traitement par baricitinib, il est impératif de réaliser un hémogramme et une fonction rénale (DFG).**
- Le traitement ne doit pas être instauré ⁽⁶⁾ chez des patients ayant :
 - un nombre absolu de lymphocytes inférieur à 500/mm³,
 - un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1000/mm³,
 - un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dL.
- Le traitement peut être instauré une fois que ces valeurs se sont améliorées au-delà de ces limites.

En pratique, comment surveiller la survenue d'anomalies de l'hémogramme sous traitement JAKi et quelle conduite à tenir en cas de perturbation de l'hémogramme ?

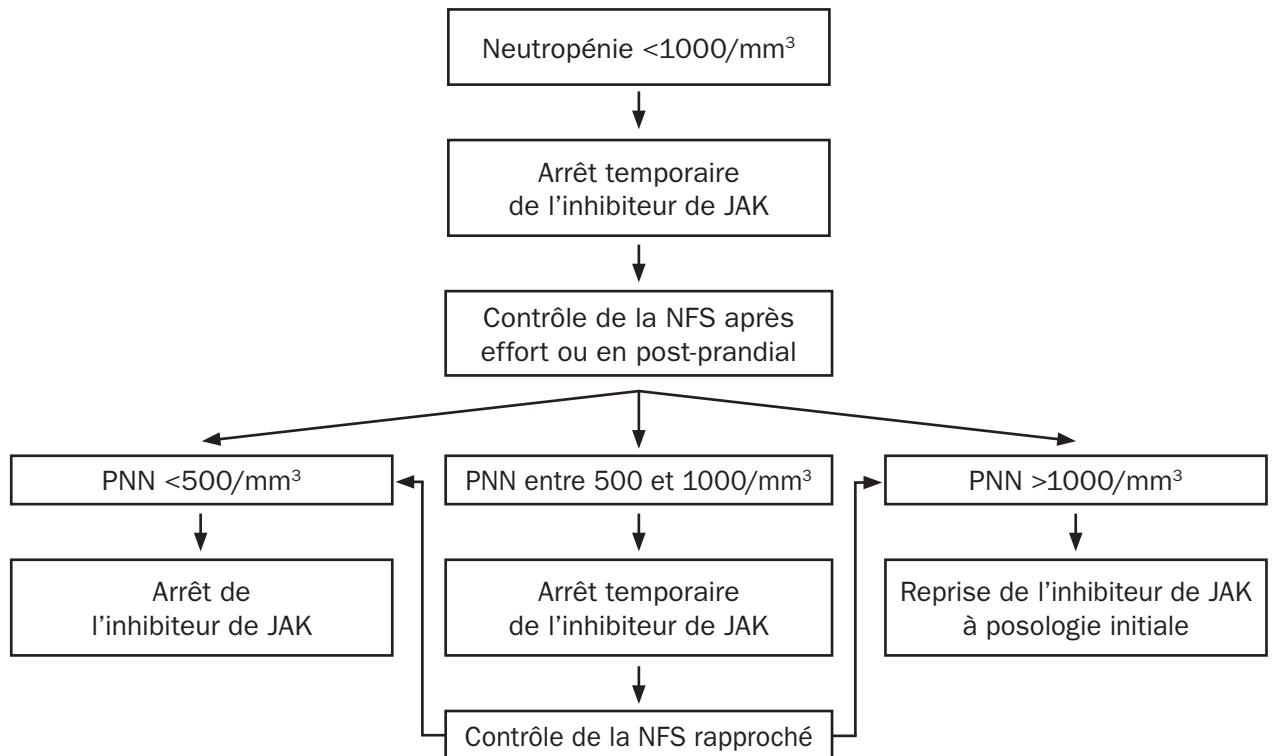
- **Sous traitement par JAKi, il est impératif de surveiller l'hémogramme et la fonction rénale et hépatique.** En cas d'anomalie de l'hémogramme, un contrôle de celui-ci devra être effectué pour confirmer l'anomalie hématologique.
- Etant donnée la cinétique d'apparition des anomalies de l'hémogramme, la surveillance de la numération doit être effectuée de façon rapprochée au début du traitement, puis peut être espacée. Il faut se souvenir que sous tofacitinib la lymphopénie a tendance à s'accroître au cours du temps, justifiant un maintien de la surveillance au long cours.
- L'interruption du traitement peut être nécessaire afin de contrôler les anomalies biologiques, incluant la lymphopénie, la neutropénie et l'anémie, et parfois des anomalies des plaquettes. Comme décrit dans les tableaux ci-dessous, les recommandations d'interruption temporaire ou d'arrêt définitif du traitement sont déterminées selon la sévérité des anomalies biologiques.

Les conduites à tenir en cas d'anomalie de la numération sous baricitinib et tofacitinib sont résumées dans les figures ci-dessous.

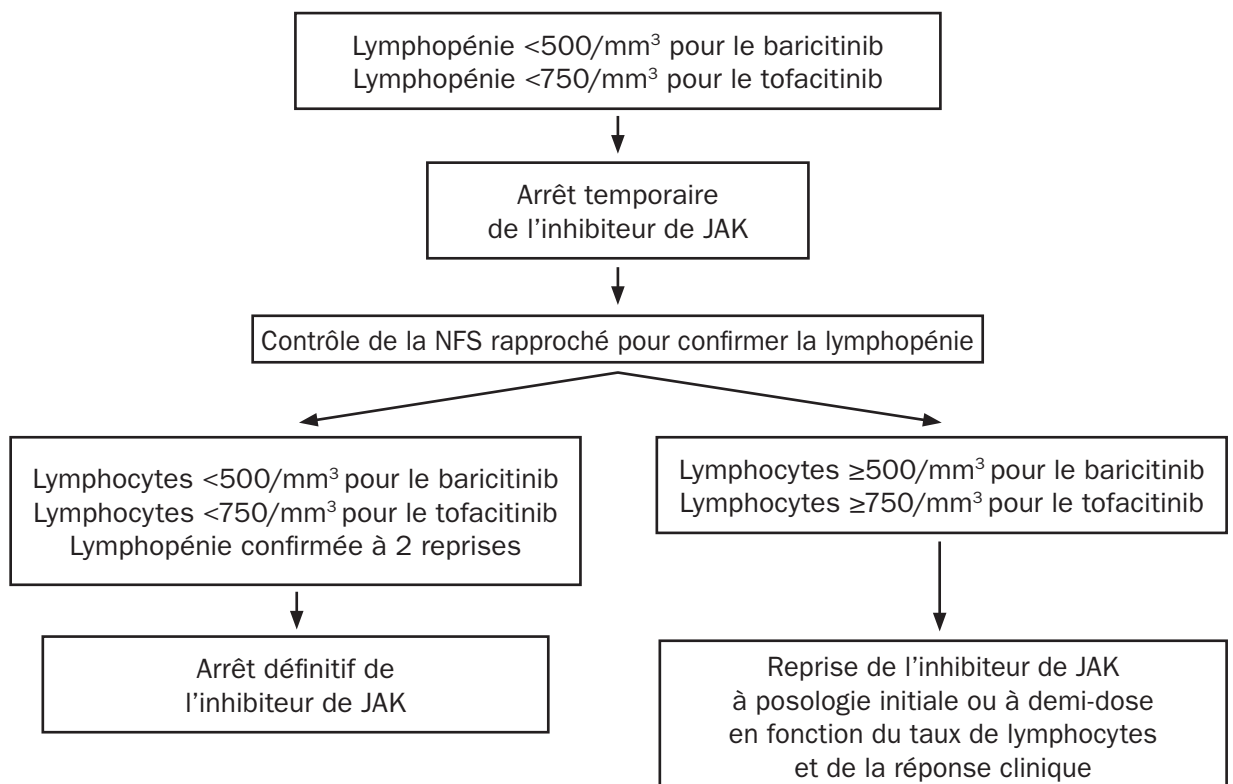


Dans ce contexte, il faut toujours être attentif à la co-prescription de médicaments hématotoxiques, en particulier le MTX qui peut être aussi co-responsable des anomalies hématologiques.

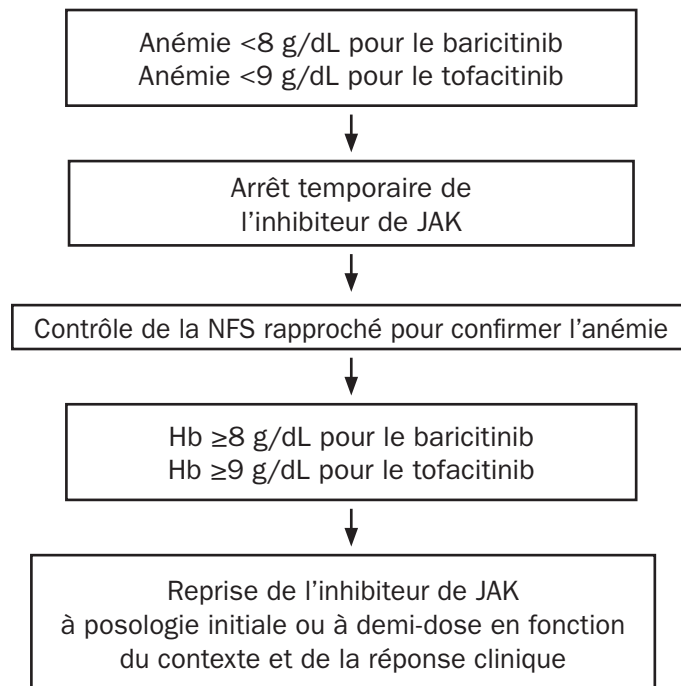
● **Conduite à tenir en cas de neutropénie sous JAKi**



● **Conduite à tenir en cas de lymphopénie sous JAKi**



● **Conduite à tenir en cas d'anémie sous JAKi**



Quid des lymphomes ?

- Le risque de lymphome est accru chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde surtout dans les formes actives et sévères. Il n'est pas prouvé que les médicaments immunomodulateurs/immunosuppresseurs utilisés dans le traitement de la PR peuvent augmenter ce risque ou le réduire par un meilleur contrôle de la maladie. Cela ne sera possible que si le recul et le nombre de patients traités sont suffisamment importants pour avoir une idée de l'effet de certaines biothérapies.
- Pour les JAKi, les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer l'incidence potentielle des affections malignes et de lymphome après une exposition à ces traitements. Des évaluations de sécurité à long terme sont en cours.

Tofacitinib

- Sur les données de l'ensemble des essais thérapeutiques et études d'extension du tofacitinib toutes doses, soit un total de 6194 patients et un suivi de 19406 PA, 19 cas de lymphomes ont été rapportés, soit une incidence de 0,1/100 PA (IC95 % : 0,1-0,2) ⁽²⁾. Sur la base des données disponibles issues notamment de registres, l'EMA a considéré que l'incidence des lymphomes sous tofacitinib était comparable à celle sous traitements de fond biologiques. Ceci a été confirmé sur les données d'une méta-analyse récente ⁽¹⁰⁾. Le SIR par rapport à la population générale a été estimé à 2,6 (IC95 % : 1,6-4,1) ⁽³⁾ ce qui correspond au sur-risque attendu lié à la PR.
- Du fait d'un développement plus ancien, le tofacitinib bénéficie d'un recul et d'un nombre de patients-années exposé plus important que le baricitinib, ce qui est per-

minent lorsque l'on s'intéresse à un événement rare comme le lymphome. Une publication récente a démontré que l'analyse des données de l'exposition de 19406 PA était suffisante pour détecter un sur-risque de lymphome de 1,5 à 2 ⁽¹⁾.

- Le tofacitinib pourrait être responsable de l'augmentation d'incidence de lymphoprolifération EBV (évoqué dans une étude avec le tofacitinib 15 mg/j). Ceci doit inciter à la prudence en particulier dans des contextes à risque (ex : présence d'un MGUS) et pour des traitements prolongés même si aucun signal n'a été détecté pour l'instant.

Baricitinib

- Il n'a pas été observé de lymphome chez les patients PR traités par le baricitinib dans la période contrôle des études mais dans le dossier original d'AMM, 3 cas de lymphome ont été rapportés avec 3 cas supplémentaires dans l'ensemble de données mis à jour 4 mois plus tard. Le taux d'incidence est donc de 0,09/100 PA d'exposition (IC95 % : 0,03-0,19). Ces valeurs ne dépassent pas les taux d'incidence sous traitements de fond classiques rapportés dans les essais cliniques du baricitinib : MTX (IC95 % : 0,02-0,21) ou autre traitement de fond (DMARD) (IC95 % : 0,04-0,16), ou d'adalimumab (IC95 % : 0,04-0,34) ⁽³⁾.
- 5 des 6 patients atteints de lymphome avaient un traitement de fond par MTX et le 6^{ème} était traité par tacrolimus. L'implication du virus Epstein Barr a été confirmée pour un lymphome à cellules B, un autre était lié à *H. pylori* (lymphome du MALT), et un cas de lymphome à cellules T a été confirmé EBV négatif. Pour deux cas le statut EBV n'a pas été rapporté. Il y a eu un autre cas de syndrome lymphoprolifératif T chez un sujet âgé ⁽³⁾.

Références

1. Schulze-Koops H, Strand V, Nduaka C et al. Analysis of haematological changes in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis across phase 3 and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:46-57.
2. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203214Orig1s000MedR.pdf
3. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1253-62.
4. Kremer J, Chen L, Saifan CG et al. Analysis of Neutrophils, Lymphocytes, and Platelets in Pooled Phase 2 and Phase 3 Studies of Baricitinib for Rheumatoid Arthritis [EULAR 2017, madrid, Espagne - Abstract FRI0090]. *Ann Rheum Dis* 2017.
5. EMA Assessment Report Baricitinib (Olumiant®). 15 December 2016.
6. Résumé des Caractéristiques du Produit Olumiant®.
7. 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 Rheum* 2017;69:506-17.

8. Isaacs JD, Zuckerman A, Krishnaswami S et al. Changes in serum creatinine in patients with active rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: results from clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R158.
9. Avis de la Commission de la Transparence tofacitinib (Xeljanz®) 27 septembre 2017.
10. Maneiro JR, Souto A, Gomez-Reino JJ. Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:149-56.
11. Curtis JR, Zhang R, Krishnaswami S et al. Use of a risk characterisation approach to contextualise the safety profile of new rheumatoid arthritis treatments: a case study using tofacitinib. *Clin Rheumatol* 2017;36:683-88.