



Évaluation du risque d'événements thrombo-emboliques, d'événements cardiovasculaires graves et d'infections graves chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par baricitinib *versus* anti-TNF en France

Nicolas H. Thurin¹, Jennifer Polinski², Angela Grelaud¹, Marie-Agnès Bernard¹, Adeline Grolleau¹,
Emmanuelle Bignon¹, Régis Lassalle¹, Patrick Blin¹, Cécile Droz-Perroteau¹

¹ Bordeaux Pharmacology Epidemiology, INSERM CIC-P1401, Univ. Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

² Aetion, Inc.

AETION

Lilly

université
de BORDEAUX



Inserm



Congrès ADELFF EMOIS 2023



Liens d'intérêt

- Etude réalisée
 - en partenariat avec la société Aetion Inc.
 - financée par le laboratoire *Eli Lilly and Company*
 - supervisée par un comité scientifique constitué **d'experts indépendants en conformité avec le code de bonne conduite de l'ENCePP**

Contexte

- **Evaluation de la sécurité du baricitinib** (Inhibiteur des Janus kinases) dans le traitement de la **Polyarthrite Rhumatoïde (PR)** (*AMM = 13 février 2017*)



Essais cliniques : déséquilibre entre le nombre de thrombo-embolies veineuses chez les patients traités par baricitinib vs groupe placebo, autres événements non évaluables

- **Etude de cohorte en population Française** intégrée dans une étude multi BDD (n = 16) incluant 5 autres pays
- Données : issues du **Système National des Données de Santé (SNDS)**

Objectifs

- **Comparer chez les patients atteints de PR traités par baricitinib vs anti-TNF, le risque de :**
 - Thromboembolie veineuse (VTE*) : *thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire +/- actes d'imagerie et anticoagulants*
 - Evénements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE*) : *infarctus du myocarde, AVC*
 - Survenue d'infection grave (SI*) : *méningite, encéphalite, cellulite, endocardite, pneumonie, pyélonéphrite, arthrite septique, tuberculose, bactériémie, listériose...*

* VTE: Venous thromboembolism

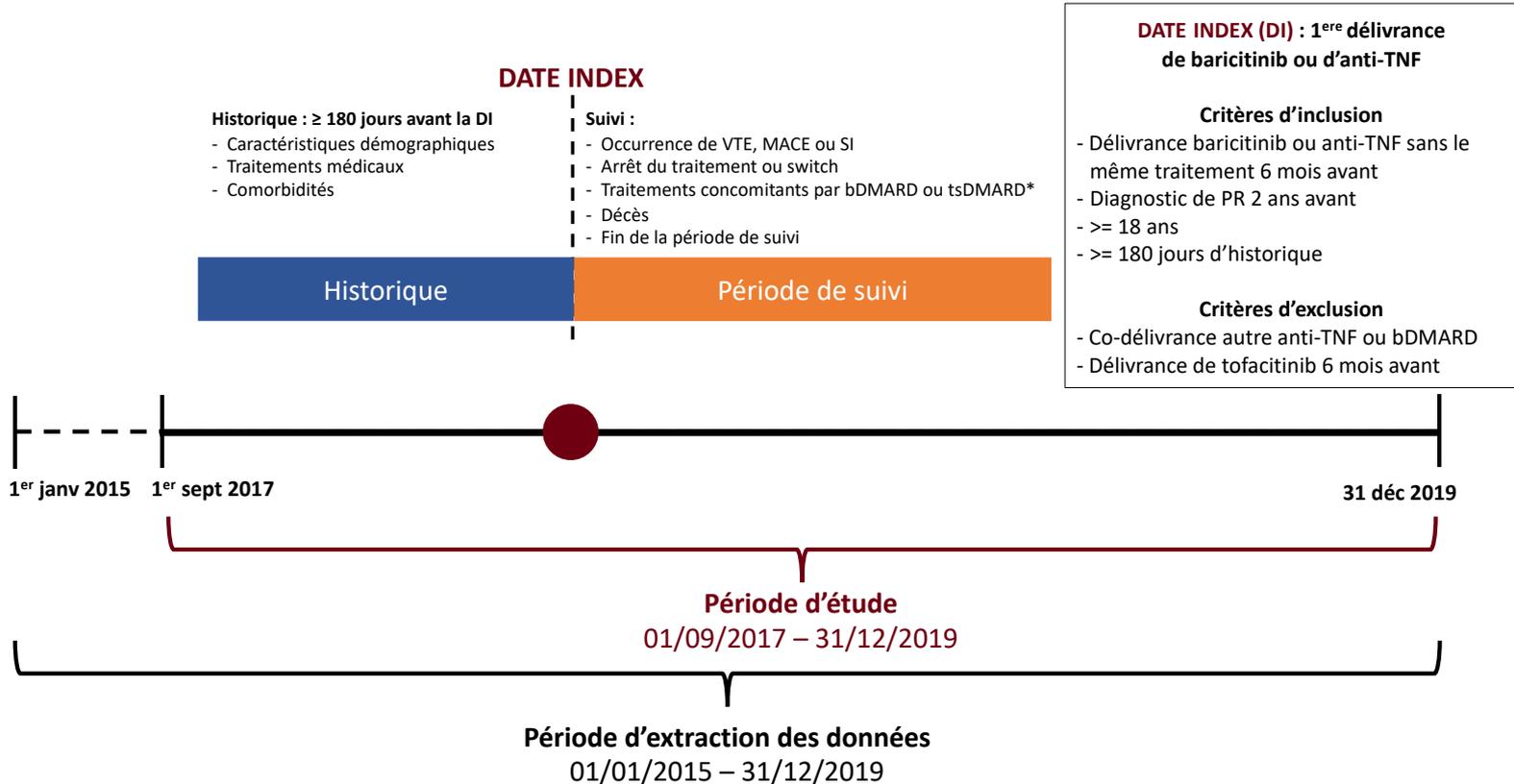
MACE: Major Adverse Cardiovascular Events

SI: Serious Infection

Exposition médicamenteuse

Classe thérapeutique	DCI	Spécialité	Code ATC	
Non Anti-TNF α	Baricitinib	Olumiant[®]	L04AA37	} Traitement d'intérêt
	Tofacitinib (oral)	Xeljanz [®]	L04AA29	
Anti-TNF α biologiques	Adalimumab	Humira [®]	L04AB04	} Groupe comparateur
	Certolizumab	Cimzia [®]	L04AB05	
	Golimumab	Simponi [®]	L04AB06	
	Infliximab	Remicade [®]	L04AB02	
	Etanercept	Enbrel [®]	L04AB01	

Schéma d'étude



* DMARD : Disease-modifying antirheumatic drug, biologic (bDMARD) or targeted synthetic (tsDMARD)

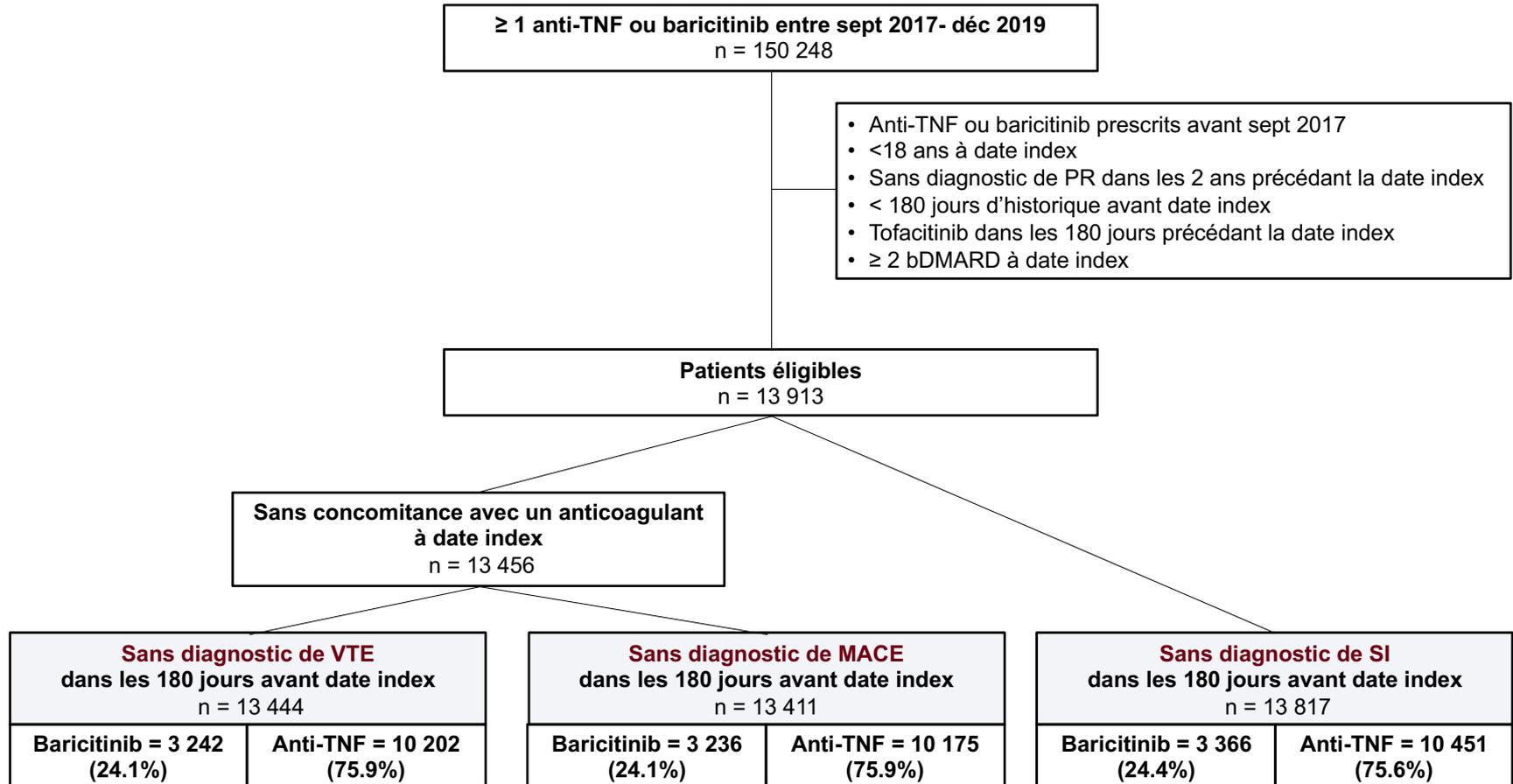
Méthode

- 3 cohortes : **VTE, MACE, SI** (*sans ATD de l'événement considéré*)

Pour chaque cohorte :

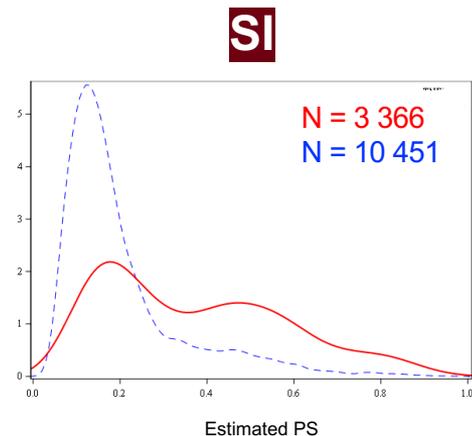
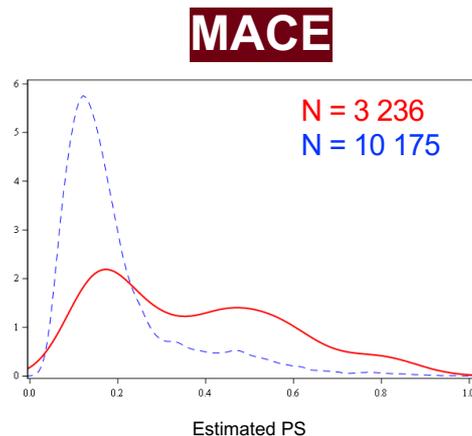
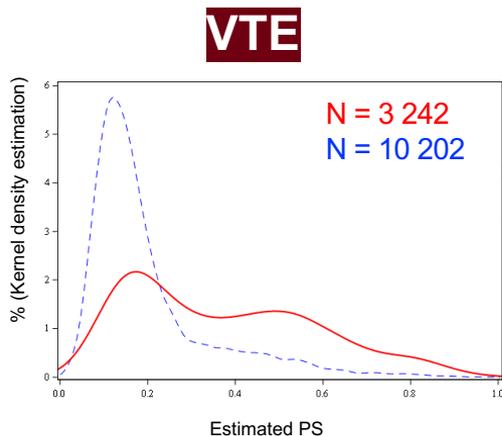
- Score de propension (SP) *Baricitinib vs anti-TNF* :
 - variables spécifiques de chaque cohorte : âge, sexe, CIRAS, comorbidités, antécédents de traitements, visites, hospitalisations...
 - variables avec différence standardisée ≥ 0.10
- Appariement 1:1 Bari./anti-TNF sur SP (± 0.01)
- Estimation pour les groupes appariés
 - Distribution des délais de survenue des événements
 - Taux d'incidence (/100 patients-année)
 - Rapport des taux d'incidence (régression de Poisson)

Résultats – Constitution des 3 cohortes



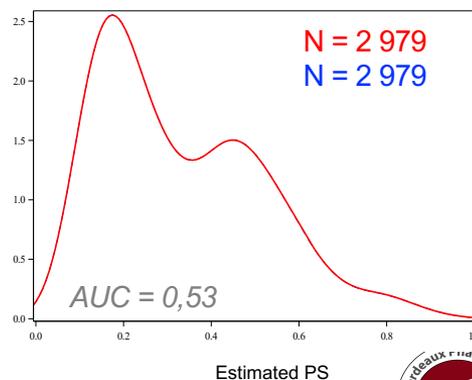
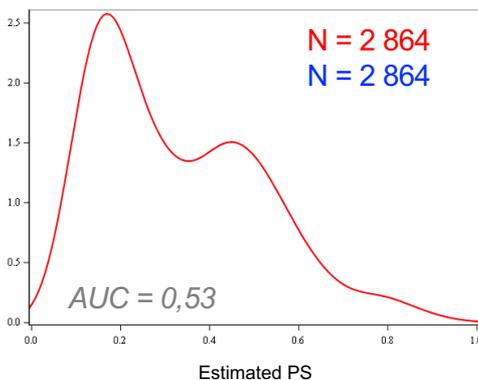
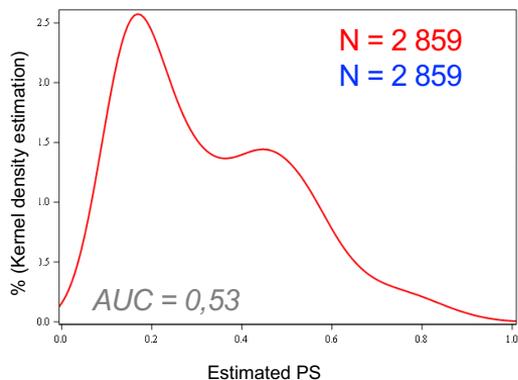
Résultats – Appariement

Cohortes
non appariées



----- Baricitinib
----- anti-TNF

Cohortes
appariées 1:1



AUC: Area Under the Curve



Résultats – Caractéristiques des patients

<i>Cohortes appariées</i>	VTE			MACE			SI		
	Baricitinib n = 2859	anti-TNF n = 2859	Diff Std. ¹	Baricitinib n = 2864	anti-TNF n = 2864	Diff Std. ¹	Baricitinib n = 2979	anti-TNF n = 2979	Diff Std. ¹
Age médian à date index , en années [Min; Max]	59.0 [18.0;92.0]	59.0 [18.0;94.0]	0.000	59.0 [18.0;90.0]	59.0 [18.0;92.0]	0.013	59.0 [18.0;92.0]	60.0 [18.0;92.0]	0.009
Femme , n (%)	2268 (79.3)	2303 (80.6)	0.031	2279 (79.6)	2298 (80.2)	0.017	2372 (79.6)	2371 (79.6)	-0.001
Sévérité polyarthrite rhumatoïde Index CIRAS, moyenne (±ET)	6.5 (1.4)	6.4 (1.4)	0.029	6.5 (1.4)	6.5 (1.4)	0.014	6.4 (1.4)	6.4 (1.4)	-0.003
Avant date index , n (%)									
Comorbidités (fréquence >3%)									
Maladie pulmonaire chronique, (excepté mucoviscidose) ²	381 (13.3)	325 (11.4)	0.060	392 (13.7)	334 (11.7)	0.061	409 (13.7)	371 (12.5)	0.038
Diabète ²	283 (9.9)	271 (9.5)	0.014	285 (10.0)	288 (10.1)	-0.004	299 (10.0)	296 (9.9)	0.003
Maladie coronarienne artérielle	127 (4.4)	121 (4.2)	0.010	118 (4.1)	135 (4.7)	-0.029	139 (4.7)	121 (4.1)	0.030
Troubles immunitaires	104 (3.6)	108 (3.8)	-0.007	100 (3.5)	112 (3.9)	-0.022	90 (3.0)	93 (3.1)	-0.006
Troubles hépatiques, pancréatiques ²	89 (3.1)	85 (3.0)	0.008	83 (2.9)	77 (2.7)	0.013	114 (3.8)	109 (3.7)	0.009
Cancer (excepté carcinome)	88 (3.1)	94 (3.3)	-0.012	88 (3.1)	99 (3.5)	-0.022	96 (3.2)	104 (3.5)	-0.015
Traitements (fréquence >20%)									
Naïf d'anti-TNF	2060 (72.1)	1989 (69.6)	0.054	2070 (72.3)	1978 (69.1)	0.071	2160 (72.5)	2085 (70.0)	0.056
DMARDs									
cDMARDs	1945 (68.0)	1882 (65.8)	0.047	1937 (67.6)	1921 (67.1)	0.012	2015 (67.6)	2005 (67.3)	0.007
bDMARDs	1599 (55.9)	1611 (56.3)	-0.009	1605 (56.0)	1620 (56.6)	-0.011	1657 (55.6)	1670 (56.1)	-0.009
Glucocorticoïdes	2026 (70.9)	2002 (70.0)	0.018	2034 (71.0)	2033 (71.0)	0.001	2137 (71.7)	2148 (72.1)	-0.008
Antibiotiques	1183 (41.4)	1147 (40.1)	0.026	1193 (41.7)	1161 (40.5)	0.023	1260 (42.3)	1225 (41.1)	0.024
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	1041 (36.4)	1104 (38.6)	-0.046	1047 (36.6)	1096 (38.3)	-0.035	1060 (35.6)	1133 (38.0)	-0.051
Anti-hypertenseurs	973 (34.0)	976 (34.1)	-0.002	965 (33.7)	1022 (35.7)	-0.042	1064 (35.7)	1043 (35.0)	0.015
Vaccins	855 (29.9)	830 (29.0)	0.019	864 (30.2)	857 (29.9)	0.005	913 (30.6)	910 (30.5)	0.002

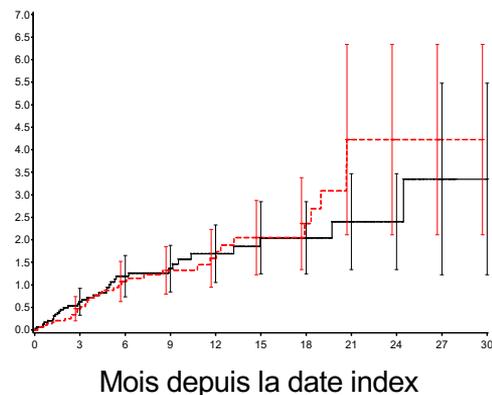
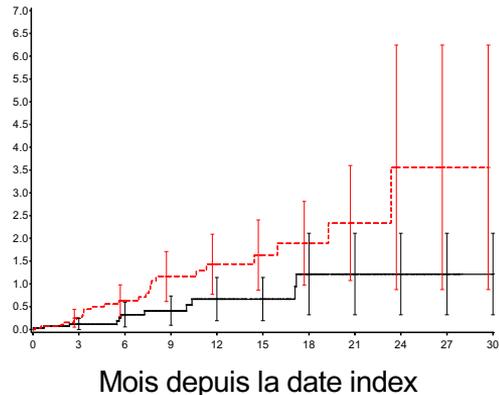
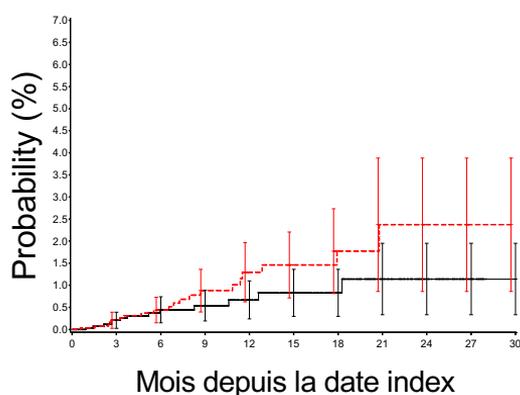
Résultats – Incidence brute

Cohortes appariées	VTE			MACE			SI		
	Baricitinib n = 2859	anti-TNF n = 2859	Total n = 5718	Baricitinib n = 2864	anti-TNF n = 2864	Total n = 5728	Baricitinib n = 2979	anti-TNF n = 2979	Total n = 5958
Exposition, en PA	1855	1923	3778	1848	1896	3744	1920	1994	3914
Événement, N	20	13	33	25	11	36	36	36	72
Délai moyen de survenue du 1 ^{er} événement, en jours (ET)	227.0 (165.4)	181.4 (156.3)	209.0 (161.0)	215.8 (179.6)	226.1 (176.9)	218.9 (176.3)	206.4 (188.4)	155.2 (169.8)	180.8 (179.9)
Médiane	204.0	113.0	168.0	171.0	174.0	172.5	127.0	100.0	114.5
[Min; Max]	[17.0;632.0]	[28.0;555.0]	[17.0;632.0]	[4.0;710.0]	[1.0;522.0]	[1.0;710.0]	[6.0;629.0]	[1.0;743.0]	[1.0;743.0]

ET : écart-type ; PA : Personne-Année

Survenue de l'événement (Kaplan-Meier)

--- Baricitinib
— anti-TNF



Résultats – Taux d'incidence

<i>Cohortes appariées</i>	VTE N _{Tot} = 5718	MACE N _{Tot} = 5728	SI N _{Tot} = 5958
IR Baricitinib [IC 95%] (/100 PA)	1.08 [0.70 ; 1.67]	1.35 [0.92 ; 2.00]	1.87 [1.36 ; 2.59]
IR anti-TNF [IC 95%] (/100 PA)	0.68 [0.39 ; 1.16]	0.58 [0.32 ; 1.05]	1.81 [1.31 ; 2.50]
IRR [IC 95%]	1.59 [0.79 ; 3.21]	2.33 [1.15 ; 4.74]	1.04 [0.65 ; 1.65]

PA : Personne-Année ; IC : intervalle de confiance

IR : taux d'incidence

IRR : rapport de taux d'incidence (*Baricitinib / anti-TNF*)

Discussion/conclusion (1)

- **Augmentation significative du risque de MACE** pour les patients traités par baricitinib *versus* anti-TNF
- **Limites** : analyses conduites sur les premières années de commercialisation du baricitinib (*patients traités souvent réfractaires aux lignes de traitement précédentes*)
 - ➡ Résultats à interpréter à la lumière de ceux issus des autres pays ayant participé à l'étude afin de construire un profil de sécurité robuste pour le baricitinib

Discussion/conclusion (2)

Rheumatol Ther
<https://doi.org/10.1007/s40744-022-00505-1>



ORIGINAL RESEARCH

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

Claudia A. Salinas · Anthony Louder · Jennifer Polinski · Tancy C. Zhang · Hannah Bower · Syd Phillips · Yufei Song · Emaan Rashidi · Rafia Bosan · Hsiu-Ching Chang · Nicole Foster · Bernice Gershenson · Hisashi Yamanaka · Mitsumasa Kishimoto · Yoshiya Tanaka · Peter Fischer · Baojin Zhu · Douglas Faries · Xiaodan Mai · Brett T. Doherty · Angela Grelaud · Nicolas H. Thurin · Johan Askling · Walter Deberdt on behalf of the B023 Study Consortium



What was learned from the study?

After propensity score matching, patients treated with baricitinib (average treatment length: 9 months; range < 3–17 months) had a 1.5-fold statistically significant increased risk of venous thromboembolism (IRR = 1.51, 95% CI 1.10, 2.08; IR difference = 0.26, 95% CI –0.04, 0.57) compared to patients treated with TNFi.

A non-statistically significant increased risk of major adverse cardiovascular events (IRR = 1.54, 95% CI 0.93, 2.54; IR difference = 0.22, 95% CI –0.07, 0.52 per 100 person-years) and serious infection (IRR = 1.36, 95% CI 0.86, 2.13; IR difference = 0.57, 95% CI –0.07, 1.21 per 100 person-years) were also observed compared to patients treated with TNFi.



Discussion/conclusion (2)

Rheumatol Ther
<https://doi.org/10.1007/s40744-022-00505-1>



ORIGINAL RESEARCH

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

Claudia A. Salinas · Anthony Louder · Jennifer Polinski · Tancy C. Zhang · Hannah Bower · Syd Phillips · Yufei Song · Emaan Rashidi · Rafia Bosan · Hsiu-Ching Chang · Nicole Foster · Bernice Gershenson · Hisashi Yamanaka · Mitsumasa Kishimoto · Yoshiya Tanaka · Peter Fischer · Baojin Zhu · Douglas Faries · Xiaodan Mai · Brett T. Doherty · Angela Grelaud · Nicolas H. Thurin · Johan Askling · Walter Deberdt on behalf of the B023 Study Consortium



What was learned from the study?

After propensity score matching, patients treated with baricitinib (average treatment length: 9 months; range < 3–17 months) had a 1.5-fold statistically significant increased risk of venous thromboembolism (IRR = 1.51, 95% CI 1.10, 2.08; IR difference = 0.26, 95% CI –0.04, 0.57) compared to patients treated with TNFi.

A non-statistically significant increased risk of major adverse cardiovascular events (IRR = 1.54, 95% CI 0.93, 2.54; IR difference = 0.22, 95% CI –0.07, 0.52 per 100 person-years) and serious infection (IRR = 1.36, 95% CI 0.86, 2.13; IR difference = 0.57, 95% CI –0.07, 1.21 per 100 person-years) were also observed compared to patients treated with TNFi.

Discussion/conclusion (2)

Rheumatol Ther
<https://doi.org/10.1007/s40744-022-00505-1>



ORIGINAL RESEARCH

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

Claudia A. Salinas · Anthony Louder · Jennifer Polinski · Tancy C. Zhang · Hannah Bower · Syd Phillips · Yufei Song · Emaan Rashidi · Rafia Bosan · Hsiu-Ching Chang · Nicole Foster · Bernice Gershenson · Hisashi Yamanaka · Mitsumasa Kishimoto · Yoshiya Tanaka · Peter Fischer · Baojin Zhu · Douglas Faries · Xiaodan Mai · Brett T. Doherty · Angela Grelaud · Nicolas H. Thurin · Johan Askling · Walter Deberdt on behalf of the B023 Study Consortium



What was learned from the study?

After propensity score matching, patients treated with baricitinib (average treatment length: 9 months; range < 3–17 months) had a 1.5-fold statistically significant increased risk of venous thromboembolism (IRR = 1.51, 95% CI 1.10, 2.08; IR difference = 0.26, 95% CI –0.04, 0.57) compared to patients treated with TNFi.

A non-statistically significant increased risk of major adverse cardiovascular events (IRR = 1.54, 95% CI 0.93, 2.54; IR difference = 0.22, 95% CI –0.07, 0.52 per 100 person-years) and serious infection (IRR = 1.36, 95% CI 0.86, 2.13; IR difference = 0.57, 95% CI –0.07, 1.21 per 100 person-years) were also observed compared to patients treated with TNFi.

L'équipe BPE pour le projet Baricitinib



Merci pour votre attention

Bordeaux PharmacoEpi

Plateforme de recherche en Pharmaco-épidémiologie

CIC Bordeaux CIC1401 - INSERM - Université de BORDEAUX - CHU de Bordeaux - Adera

Bâtiment Le Tondu - case 41 - 146 rue Léo Saignat - 33076 Bordeaux Cedex

Acc. +33 (0)5 57 57 46 75



www.bordeauxpharmacoepi.eu



[@BxPharmacoEpi](https://twitter.com/BxPharmacoEpi)



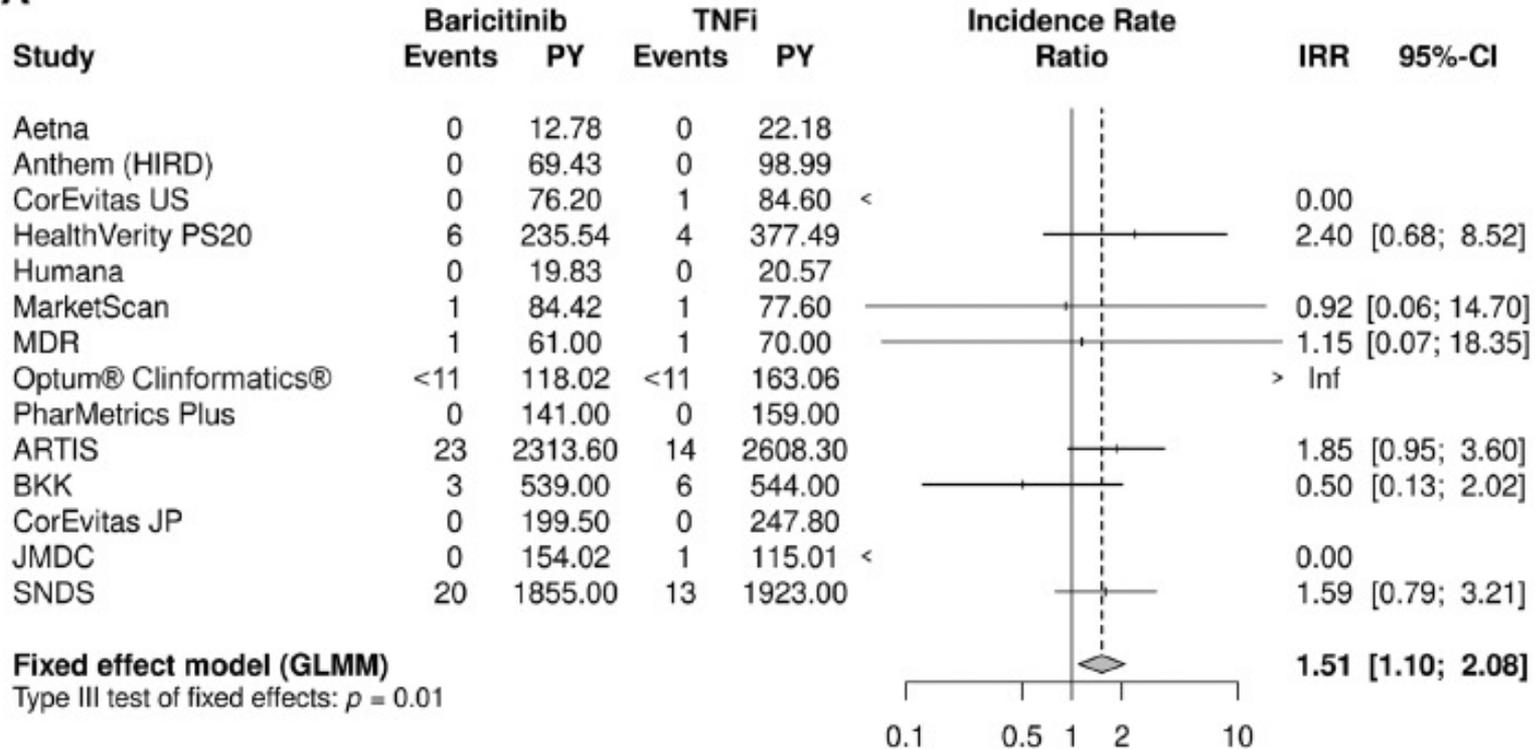
[/company/bordeauxpharmacoepi/](https://company/bordeauxpharmacoepi/)



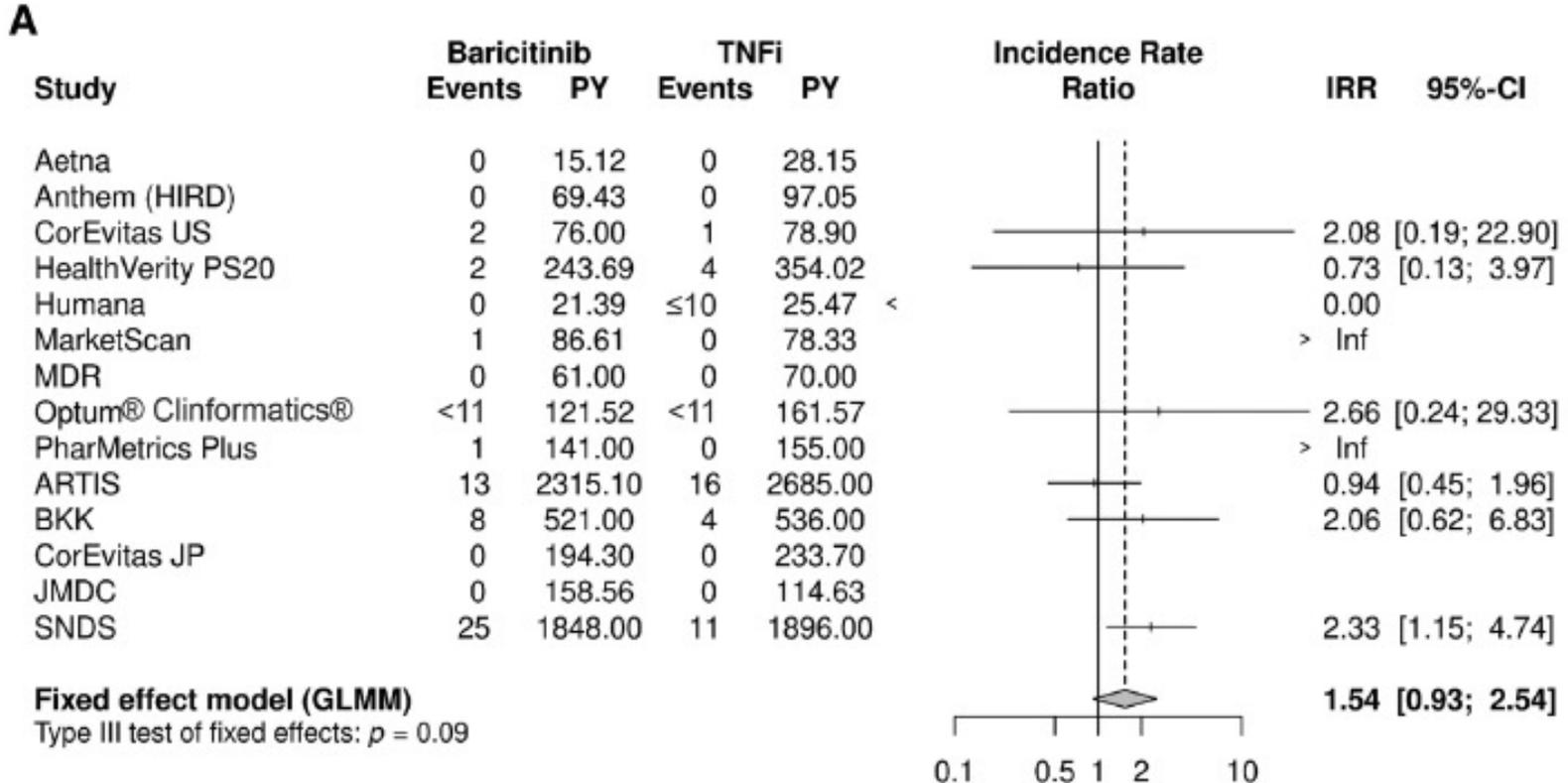
Résultats annexes

Méta-analyse : VTE

A



Méta-analyse : MACE



Méta-analyse : Infections graves

A

