

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 4 Février 2025

## ***L'essor, et le déclin? des JAK inhibiteurs***

Pr Axel Finckh, Rhumatologie

L'orateur a reçu des bourses de recherche de différentes entreprises qui produisent des JAKi. Celles-ci sont en compétition entre elles, ce qu'il espère diminuer son biais.

### Contexte général: Pharmaco-économie

Nous assistons à une hausse des coûts des médicaments. Depuis 2024, le médicament représente le coût principal de l'assurance de base, au-delà de l'hôpital et des médecins.

Cela représente 9 milliards de dépenses en 2023 pour l'assurance de base. C'est en augmentation de ~50% depuis 10 ans, et dû principalement aux nouvelles thérapies coûteuses qui sont de plus en plus utilisées.

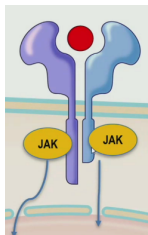
A Genève, la dépense médicinale (soins et médicaments) par personne est 50% au-dessus des autres cantons suisses.

Groupes thérapeutiques les plus coûteux: Les immunosuppresseurs sont loin devant, > 100 million au-delà des traitements oncologiques (10 000 par patient, par année), suivis en 3<sup>ème</sup> place par les médicaments contre le diabète.

Par substance/mécanisme:

1. Anti-TNFs: 13 000 par patient par année → 400 mio/an
2. Pembrolizumab: immunothérapie anticancéreuse → 169 mio/an
3. Aflibercept: pour la dégénérescence maculaire/certains cancers → 150 mio/an

Pour les JAKi, les données propres au système suisse ne sont pas connues, mais les dépenses sont de l'ordre de 16-17 mille CHF par personne par année.



Jusqu'à l'invention des JAKi, c'était la cytokine (rond rouge) ou son récepteur qui étaient visés par les traitements, empêchant la cascade de commencer, en extracellulaire.

Les JAKi, eux, empêchent la transduction au niveau intracellulaire en bloquant ces kinases. C'est moins spécifique, mais se prend PO, contrairement aux autres traitements.

Il existe 4 types de JAK, qui travaillent en paires (origine de "Janus kinase", Janus étant un dieu à deux visages). Ils sont présents sur différents types de récepteurs, une action sur JAK1 aura donc des conséquences sur le signal de diverses cytokines.

Certains JAKi agissent sur un seul type de JAK, d'autres sur 2 voire 3 types. Les effets secondaires sont donc différents.

[PERFECTRA](#) investigate l'efficacité des JAKi de façon pragmatique et en situation réelle, comparant le baricitinib (i-JAK1 et 2) à des anti-TNFs pour traiter la polyarthrite rhumatoïde.

Elle trouve que l'effet est plus rapide et légèrement plus efficace sous baricitinib en monothérapie, ce qui est bon pour le marché, puisque prise orale contre injection.

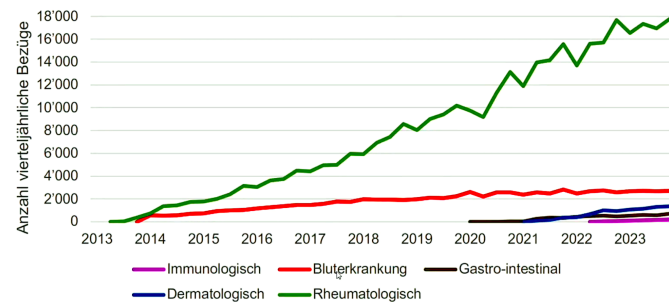
Upadacitinib montre aussi de très bons résultats contre le psoriasis, avec une réponse plus rapide et une efficacité équivalente à supérieure aux anti-TNFs. ([SELECT-PsA 1](#))  
En combinaison avec un marketing efficace, cela explique leur succès...

Denis Mongin et al (EULAR 2025 abstract B1093) étudient les traitements de deuxième ligne en Europe pour l'arthrite rhumatoïde: A mesure que plus de JAKi sont prescrits, c'est la part d'anti TNF qui est réduite, plus que la part d'autres traitements.

En Suisse et ailleurs, la vente de JAKi varie en fonction du domaine d'indication. C'est la rhumatologie qui en utilise le plus. (ECPM bâle) →

Mais après l'essor, le déclin?

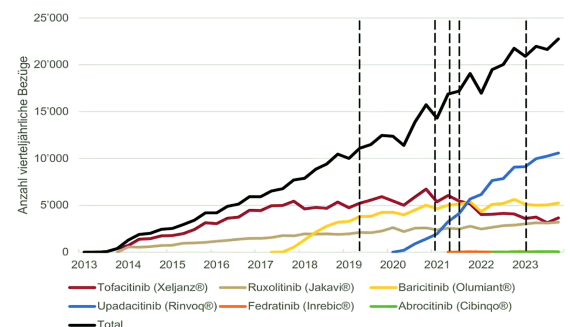
En 2023 une alerte finale des [autorités fédérales](#), annonce un effet de classe des JAKi, rendant à risque de tumeurs malignes, d'événements cardiovasculaires graves, d'infections graves, de thromboses et de mortalité globale.



Cela suit une longue série d'alertes de swissmedic, qui a débuté en avril 2019. La dose élevée est alertée puis retirée du marché. En 2023 leur usage est restreint.

En Suisse, ses alertes n'ont eu que peu d'effet (dû à un excellent marketing?) Schur N. et al ECPM 2024 →

Si aujourd'hui le vente se trouve à 25 milliards d'USD pour les JAKi, les [analystes financiers](#) prévoient une croissance de 19,1% d'ici à 2029.



Initialement, ces alertes ont bel et bien eu un impact sur le cours de la bourse pour les firmes pharmaceutiques majeures, avec une chute de 10% en un jour en 2019, et un nouveau creux en 2020, rattrapés évidemment.

**ORAL-surveillance** est une étude de sécurité sur le tofacitinib exigée par les autorités américaines, qui se concentre sur les populations à risque.

- inclusion: > 50 ans, ≥1 facteur de risque cardiovasculaire, réfractaire au méthotrexate (MTX), sans antécédents de tumeur maligne (bénigne ok).
- Trois bras: tofacitinib 5mg + MTX // tofacitinib 10mg + MTX // anti-TNF + MTX
- Issues: sécurité cardiovasculaire et tumeurs

Le bras 10mg est interrompu après l'analyse intérimaire à cause du trop grand nombre d'embolies pulmonaires. Il est versé dans le bras tofacitinib 5mg.

Population: 30% de fumeurs, 20% de diabète, 65% d'HTA, plutôt en surpoids. Principalement des USiens (assurés) et 32% d'européens de l'est (Pologne, Bulgarie).

Événements thromboemboliques: anti-TNF font moins d'événements TVP, TVS et EP. Le tofacitinib a un effet dose-dépendant, plus marqué pour les EP et la thrombose superficielle.

Événements cardiovasculaires majeurs (infarctus, AVC): même tendance, peut-être moins marquée avec 0.98 événements/patients/an sous tofacitinib contre 0.73 sous anti-TNF. Ce n'est pas significatif, mais l'équivalence tofacitinib/anti-TNF n'est pas prouvée non plus.

- Débat: Anti-TNF cardioprotecteur vs tofacitinib délétère?
- La différence de risque n'est visible qu'en cas d'antécédents cardiovasculaires; en leur absence, il n'y a pas de différence entre les trois groupes.
- Le risque relatif sous tofacitinib se trouve  $\sim 2$ , mais en cas de prise de statines, il est plus  $\sim 1$ . En cas de FRCVs mais sans prise de statine, il est  $\sim 4$ . Ce n'est pas le cas sous anti-TNF, qui semble avoir un effet protecteur inhérent.
- cholestérol: sous statines, le taux de LDL est contenu. Sans statines, le LDL augmente. Mais sous anti-TNF, le taux reste stable même sans statines.

Pour l'issue oncologique, c'est un [autre article](#) tiré de la même étude qui est cité: La courbe de survie sans tumeur (sauf tumeurs de la peau non-mélanome NMSC) ne montre pas de différence jusqu'à 18 mois:

- A partir de 18 mois, les courbes divergent, les anti-TNFs se détachent et gardent une probabilité  $\sim 96-97\%$ , alors que les dosages combinés de tofacitinib tombent  $\sim 93\%$ .
- La différence est surtout marquée chez les fumeurs, actuels ou passés.
- L'augmentation des tumeurs se remarque en premier dans le poumon

Depuis la sortie de ORAL-surveillance, des restrictions pour tous les JAKi sont en place: ne doivent être utilisés chez les patients suivants que si des alternatives ne sont pas disponibles: > 65 ans, fumeurs ou anciens fumeurs, autres facteurs de risque de maladie maligne, autres FRCVs.

Cela représente la vaste majorité des patients concernés par des JAKi.

#### Autres données de sécurité

De nombreuses études de sécurité ont eu lieu. La [JAK-pot collaboration](#) a eu lieu à Genève entre autres: 20aines de registres, 80% européens, Russes, Canadiens, Israéliens, soit 50'000 patients, suivis en moyenne pendant 1-2 ans. 12'000 JAKi, 22'000 TNFi, 16'000 OMA

Surprise, l'effet sur les MACE n'est pas du tout retrouvé...ni lorsqu'elles sont prises séparément (AVC, infarctus,...). Le seul effet retrouvé est celui sur les embolies pulmonaires, avec une tendance marquée mais non significative. Pas plus marqué dans une population à risque comme celle d'ORAL-surveillance.

Les données sur les tumeurs malignes seront bientôt présentées au congrès EULAR. Elles ne montrent pas de différence significative entre les iTNF et les JAKi ou les OMA (autres biothérapies). Ce n'est pas le cas non plus pour le mélanome, qui est analysé à part puisque plus dépendant de l'immunité, ni pour les patients à haut risque.

L'étude [STAR-RA](#), une méta-analyse des USA sur des données de vie réelle, ne retrouve pas non plus un risque augmenté de cancer.

Les infections graves faisaient partie des alertes: JAK-pot trouve un risque augmenté sous OMA (rituximab, anti-IL6..) et une tendance sous JAKi. En retirant le risque de zona, l'effet devient minime.

Le risque augmenté (franc) de zona est connu dès les études princeps, avec un RR de 2-3.

Si la courbe de consommation de JAKi a ralenti en 2019, elle continue d'augmenter. Elle semble s'aplatir depuis 2023, sans pour autant décliner. 1/3 patients ayant besoin de thérapie de deuxième ligne dans l'arthrite rhumatoïde est sous JAKi.

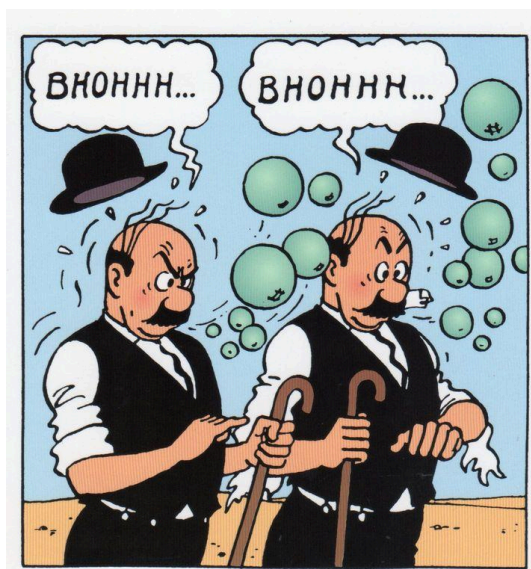
### Conclusions

- JAKi: nouvelle classe thérapeutique prometteuse, succès commercial indéniable.
- La seule grande étude de sécurité a démontré une augmentation du risque d'infection (zona), d'événements cardiovasculaires, de complications thromboemboliques (EP), de cancer, et de mortalité.
- Les études observationnelles n'ont PAS retrouvé exactement les signaux de sécurité décrits dans oral surveillance (↑ zona et ↑ EP, ∅ MACE, ∅ malignité)
- Raisons de la discrédance entre les données ne sont pas claires: biais de sélection? comorbidités mieux traitées? patients européens? suivi insuffisant? données manquantes?
- D'autres études prospectives de sécurité sont en cours (baricitinib)

Pourquoi est-ce si cher?

Certainement pas la production! Dans certains pays, c'est 10ct/jour. C'est donc le développement, la nouveauté... Dans des pays moins favorisés, lorsqu'il atteindra la fin du brevet, ce médicament deviendra la première ligne, car bien moins cher que les autres traitements biologiques.

Il n'y a pas encore de données sur l'alternance entre tofacitinib et un autre traitement, mais cela est une pratique, et certains patients en rémission partent spontanément en un jour sur deux. Le tofacitinib ayant une demi-vie de 6h, cela pourrait expliquer pourquoi les données de la vie réelle sont plus conservatrices.



Décidément, les Janus K portent bien leur nom...

J'applaudis l'arrivée de la médico-économie dans ce colloque, une discussion essentielle.

Compte-rendu de Valentine Borcic  
[valentine.borcic@gmail.com](mailto:valentine.borcic@gmail.com)  
Transmis par le laboratoire MGD  
[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)