

3

Comment optimiser le traitement par inhibiteurs de JAK (JAKi) ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

- Théoriquement, plusieurs situations peuvent justifier d'une optimisation du traitement par inhibiteur de JAK (JAKi) :
 - 1- une **réponse partielle** au décours de l'introduction du traitement ;
 - 2- une **récidive des symptômes** malgré un échappement après une bonne réponse initiale ;
 - 3- une **réponse complète et stable** depuis plusieurs mois.
- Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) disponibles pour le baricitinib ⁽¹⁾ et le tofacitinib ⁽²⁾ ne mentionnent pas la possibilité d'augmenter les doses. Les données existent avec le tofacitinib mais le laboratoire commercialisant ce médicament n'a pas déposé de demande pour la dose de 10 mg x2/jour.

Réponse partielle au décours de l'introduction du traitement

Intérêt de l'augmentation de dose du JAKi

Données tofacitinib

- Les études ORAL ont évalué l'efficacité du tofacitinib à 2 doses différentes. Seule la dose de 5 mg x2/j est autorisée en France. Toutefois, comme résumé dans le tableau 1, pour certains paramètres, la dose de 10 mg x2/j permet l'obtention d'une meilleure réponse, notamment sur les critères les plus ambitieux.

ORAL START (DMARD-naïf) : réponse à 6 mois ^(2, 3)					
Tofacitinib	ACR 20	ACR 50	ACR 70	Rémission	LDA
5 mg x2/j	71	47	26	14,6	27,8
10 mg x2/j	76	56	38	21,8	38,2
ORAL SCAN (MTX-IR) : réponse à 6 mois ^(2, 4)					
Tofacitinib	ACR 20	ACR 50	ACR 70	Rémission	LDA
5 mg x2/j	51	32	15	7,2	14,3
10 mg x2/j	62	44	22	16	28,4
ORAL STANDARD (MTX-IR) : réponse à 6 mois ^(2, 5)					
Tofacitinib	ACR 20	ACR 50	ACR 70	Rémission	LDA
5 mg x2/j	52	36	19	6,2	16,95
10 mg x2/j	53	34	21	12,5	19,32

ORAL SYNC (DMARD-IR) : réponse à 6 mois ^(2, 6)					
Tofacitinib	ACR 20	ACR 50	ACR 70	Rémission	LDA
5 mg x2/j	52	34	13	8,5	19,77
10 mg x2/j	57	37	16	12,5	24,07
ORAL SOLO (DMARD-IR) : réponse à 3 mois ^(2, 7)					
Tofacitinib	ACR 20	ACR 50	ACR 70	Rémission	LDA
5 mg x2/j	60	31	15	5,6	12,5
10 mg x2/j	66	37	20	8,7	17
ORAL STEP (TNFi-IR) : réponse à 3 mois ^(2, 8)					
Tofacitinib	ACR 20	ACR 50	ACR 70	Rémission	LDA
5 mg x2/j	42	27	14	6,7	14,3
10 mg x2/j	48	28	11	8,8	20,8

Tableau 1 : Comparaison de plusieurs paramètres d'activité de la maladie pour les doses 5 et 10 mg x 2/j. La rémission et l'activité faible de la maladie sont calculées à partir du DAS28-VS.

- Les études ORAL-START et ORAL-SCAN ont évalué la réponse structurale. Une meilleure réponse en termes de variation moyenne du *modified total Sharp score* (mTSS) par rapport à l'inclusion était obtenue avec la dose de 10 mg x2/j ^(3, 4).
- Il nous paraît toutefois inapproprié d'augmenter la dose de tofacitinib, surtout dans la polyarthrite rhumatoïde où d'autres options thérapeutiques sont potentiellement disponibles. On rappellera aussi que la dose de 10 mg x 2/j a notamment été associée à plus de zona que la dose classique ⁽⁹⁾.

Données baricitinib

- La dose recommandée de baricitinib est de 4 mg une fois par jour et aucune donnée d'augmentation de dose n'est fournie dans les études de phase 3. Là encore, il nous paraît inapproprié d'augmenter la dose à 4 mg x 2/j, surtout dans la polyarthrite rhumatoïde où d'autres options thérapeutiques sont potentiellement disponibles.
- Une dose de 2 mg une fois par jour peut être prescrite aux patients de plus de 75 ans et éventuellement aux patients ayant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes. Il n'existe pas de données robustes sur l'intérêt, si la tolérance le permet, d'augmenter la dose de 2 à 4 mg/j si la réponse est insuffisante. Dans les études RA-BUILD et RA-BEACON, qui étudient les 2 doses, mais qui n'étudient pas l'intérêt d'une augmentation de dose, il n'y a pas de franche différence entre les 2 doses, notamment à 3 mois (tableau 2).

RA-BUILD (csDMARD-IR) : réponse à 3 mois ⁽¹⁰⁾					
Baricitinib	ACR 20	ACR 50	ACR 70	Rémission	LDA
2 mg/j	66	34	18	11	21
4 mg/j	62	33	18	9	22
RA-BUILD (csDMARD-IR) : réponse à 6 mois ⁽¹⁰⁾					
Baricitinib	ACR 20	ACR 50	ACR 70	Rémission	LDA
2 mg/j	64	41	21	14	29
4 mg/j	64	45	26	16	32
RA-BEACON (TNFi ou autre bDMARDs-IR) : réponse à 3 mois ⁽¹¹⁾					
Baricitinib	ACR 20	ACR 50	ACR 70	Rémission	LDA
2 mg/j	49	20	13	6	13
4 mg/j	55	28	11	6	12
RA-BEACON (TNFi ou autre bDMARDs-IR) : réponse à 6 mois ⁽¹¹⁾					
Baricitinib	ACR 20	ACR 50	ACR 70	Rémission	LDA
2 mg/j	45	23	13	5	12
4 mg/j	46	29	17	9	17

Tableau 2 : Comparaison de plusieurs paramètres d'activité de la maladie pour les doses 2 et 4 mg/j. La rémission et l'activité faible de la maladie sont calculées à partir du DAS28-VS.

Intérêt de l'ajout d'un traitement de fond conventionnel synthétique ou d'un corticoïde

- L'intérêt de l'association du baricitinib et du tofacitinib à un traitement de fond conventionnel synthétique (principalement le méthotrexate (MTX)) est discuté dans la fiche « Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses ». L'association du MTX au JAKi correspond, au moins à l'échelle individuelle, à une option pour tenter de diminuer l'activité de la maladie. Une analyse post-hoc ⁽¹²⁾ a en effet suggéré un bénéfice clinique de l'introduction du méthotrexate chez des patients ayant obtenu seulement une réponse partielle sous tofacitinib.
- Il n'y a pas d'effet des glucocorticoïdes sur l'efficacité du tofacitinib lorsqu'ils ont été introduits avant celui-ci ⁽¹³⁾. Leur introduction chez des patients ayant obtenu seulement une réponse partielle sous tofacitinib semble n'apporter qu'une amélioration clinique modeste ⁽¹²⁾.

Intérêt de l'ajout d'un traitement de fond biologique

- L'association du baricitinib ou du tofacitinib avec une autre thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) n'a pas été étudiée, notamment l'intérêt en termes de gain d'efficacité. Cette association est donc déconseillée, en raison principalement de la possibilité d'une augmentation de l'immunosuppression et du risque accru d'infection qui en découle.

Autre situation particulière

- Enfin, comme décrit dans la fiche « Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses », l'exposition au tofacitinib est fortement diminuée lorsqu'il est co-administré avec la rifampicine. Cette co-prescription peut donc expliquer l'inefficacité du tofacitinib. Cette interaction médicamenteuse n'est pas rencontrée avec le baricitinib.

Récidive des symptômes malgré une bonne réponse initiale

- Dans cette situation, afin d'optimiser le traitement, il convient de s'assurer de la bonne adhésion du patient à son traitement (le JAKi et éventuellement le traitement de fond conventionnel synthétique associé). En effet, une étude récente ⁽¹⁴⁾ montre que l'adhésion thérapeutique n'est pas parfaite avec une proportion de jours couverts de 63 % avec le tofacitinib (résultat toutefois similaire à ceux obtenus avec l'adalimumab et l'étanercept).
- Comme décrit ci-dessus, l'association des JAKi à des traitements de fond conventionnels synthétiques permet chez certains patients une diminution de l'activité de la maladie. Une bonne adhésion, voire une augmentation des doses de MTX, peut permettre de récupérer la bonne réponse initiale.
- On rappellera que, si le développement d'anticorps anti-molécules (immunisation) contre les JAKi est improbable et n'a du reste pas été rapporté, on a en revanche décrit des mécanismes d'échappement par transphosphorylation, notamment avec un inhibiteur de JAK2 ⁽¹⁵⁾. Toutefois, l'action potentiellement pan-JAK du baricitinib et du tofacitinib ne devrait pas les exposer à ce type de problème.

Réponse complète et stable depuis plusieurs mois

En cas d'obtention d'une rémission persistante et sans corticoïdes, il est recommandé par l'EULAR et la SFR de diminuer préférentiellement la thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) ^(16, 17). En cas de tolérance médiocre du traitement de fond conventionnel synthétique associé, on peut toutefois aussi discuter la diminution de sa posologie, voire son arrêt. Ces 2 options sont envisagées ci-dessous.

1. Diminution du JAKi

- Le RCP du baricitinib évoque la possibilité de diminuer la dose de baricitinib à 2 mg/jour pour les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée durablement avec la dose de 4 mg/jour et qui sont éligibles à une diminution de la dose ⁽¹⁾.
- Toujours dans le RCP ⁽¹⁾, il est rappelé que les différences d'efficacité entre les doses de 4 mg et de 2 mg ont été les plus marquées dans la population ayant une réponse inadéquate aux traitements de fond biologiques ⁽¹¹⁾, principalement sur le nombre d'articulations gonflées, le nombre d'articulations douloureuses et la vitesse de sédimentation. De plus, dans les deux études RA-BEACON et RA-BUILD, le délai d'apparition de l'efficacité a été plus court et l'amplitude de l'effet a été généralement plus importante avec la dose de 4 mg qu'avec celle de 2 mg ^(10, 11).
- Dans l'étude d'extension à long terme RA-BEYOND, menée en double-aveugle, les patients des études RA-BEGIN ⁽¹⁸⁾, RA-BEAM ⁽¹⁹⁾, RA-BUILD ⁽¹⁰⁾ et RA-BEACON ⁽¹¹⁾ ayant reçu au moins 15 mois de traitement avec du baricitinib 4 mg/j, et présentant un état prolongé (≥ 3 mois dans RA-BEYOND) de faible niveau d'activité de la maladie (CDAI ≤ 10 pour les patients issus de RA-BEAM, RA-BUILD et RA-BEACON) ou de rémission (CDAI $\leq 2,8$ pour les patients issus de RA-BEGIN) ont été de nouveau randomisés selon un rapport 1:1 (un groupe poursuivant le médicament à la même posologie de 4 mg/j, l'autre réduisant à 2 mg/j) ⁽²⁰⁾. La majorité des patients a maintenu un état de faible niveau d'activité de la maladie ou est restée en rémission selon le score CDAI (tableau 3). Les patients qui n'ont pas conservé un état de faible niveau d'activité ou qui ne sont pas restés en rémission après la réduction de la dose à 2 mg, ont en majorité pu retrouver le contrôle de la maladie après la réinstauration de la dose de 4 mg.

Phase d'extension de RA-BEGIN (MTX-naïf)						
	S12		S24		S48	
	4 mg/j (n = 36)	2 mg/j (n = 33)	4 mg/j (n = 36)	2 mg/j (n = 33)	4 mg/j (n = 36)	2 mg/j (n = 33)
Rémission	81	73	72	70	72	73
Faible activité	97	94	94	94	94	91
Phase d'extension de RA-BUILD, RA-BEAM et RA-BEACON (DMARD-IR)						
	S12		S24		S48	
	4 mg/j (n = 245)	2 mg/j (n = 245)	4 mg/j (n = 245)	2 mg/j (n = 245)	4 mg/j (n = 245)	2 mg/j (n = 245)
Rémission	41	38	44	37	40	33
Faible activité	93	83	87	75	80	67

- Il n'existe aucune donnée d'efficacité, dans les études de phase 3, du tofacitinib à demi-dose (5 mg/j). Cette possibilité n'est évoquée qu'en cas d'insuffisance rénale sévère, ou d'insuffisance hépatique modérée, sans information sur son efficacité.
- Une étude d'extension sur un faible nombre de patients avec une faible activité de la maladie montre, à 1 an, qu'un tiers des patients restent avec une faible activité malgré l'arrêt du tofacitinib⁽²¹⁾.

2. Diminution du méthotrexate

- Le tofacitinib et le baricitinib font partie des thérapeutiques ciblées (biologique ou synthétique) qui ont démontré leur efficacité en monothérapie (cf. fiche « Associations médicamenteuses »). L'EULAR et la SFR recommandent autant que possible l'association de ces JAKi au MTX^(16, 17). Toutefois, en cas de bonne réponse, et de tolérance médiocre du MTX, il semble logique de diminuer les doses de MTX, voire de l'arrêter si nécessaire, plutôt que de diminuer le tofacitinib ou le baricitinib. Une analyse post-hoc⁽¹²⁾ a montré que, chez des patients en rémission ou faible activité de la maladie sous tofacitinib, l'arrêt du méthotrexate est possible avec un risque faible de reprise d'activité de la maladie.

Références

1. [http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR - Product Information/human/004085/WC500223723.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004085/WC500223723.pdf) EMABOsopcaF.
2. [http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR - Product Information/human/004214/WC500224911.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf) EMATXsopcaF.
3. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2377-86.
4. Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(3):559-70.
5. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Meijide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508-19.
6. Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):253-61.
7. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495-507.
8. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9865):451-60.
9. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, Tanaka Y, Yamaoka K, Valdez H, et al. Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):1960-8.

10. Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, Greenwald M, Drescher E, Liu J, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):88-95.
11. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludivico C, Krogulec M, Xie L, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1243-52.
12. Fleischmann R, Wollenhaupt J, Cohen S, Wang L, Fan H, Bandi V, et al. Effect of Discontinuation or Initiation of Methotrexate or Glucocorticoids on Tofacitinib Efficacy in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Post Hoc Analysis. *Rheumatol Ther*. 2018.
13. Charles-Schoeman C, van der Heijde D, Burmester GR, Nash P, Zerbini CAF, Connell CA, et al. Effect of Glucocorticoids on the Clinical and Radiographic Efficacy of Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Posthoc Analysis of Data from 6 Phase III Studies. *J Rheumatol*. 2018;45(2):177-87.
14. Smith T HJ, Gruben D, Chen C, Agarwal E, Woolcott J. Real-World Experience with Tofacitinib Versus Adalimumab and Etanercept in Biologic-Naive Patients with RA Previously Treated with Methotrexate: Data from a US Administrative Healthcare Insurance Claims Database [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(suppl 10).
15. Zhang Y, Liang R, Chen CW, Mallano T, Dees C, Distler A, et al. JAK1-dependent transphosphorylation of JAK2 limits the antifibrotic effects of selective JAK2 inhibitors on long-term treatment. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1467-75.
16. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017.
17. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(4):287-97.
18. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):506-17.
19. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(7):652-62.
20. Takeuchi T GM, Haraoui B, Li Z, Xie L, Klar R, Pinto Correia A, Ottawa S, Lopez-Romero P, de la Torre I, Rooney TP, Smolen JS. Takeuchi T, Genovese MC, Haraoui B, Li Z, Xie L, Klar R, Pinto Correia A, Ottawa S, Lopez-Romero P, de la Torre I, Rooney TP, Smolen JS. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(suppl 10).
21. Kubo S, Yamaoka K, Amano K, Nagano S, Tohma S, Suematsu E, et al. Discontinuation of tofacitinib after achieving low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a multi-centre, observational study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(8):1293-301.