

14

Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Anti-inflammatoires non stéroïdiens/corticothérapie

- Il n'existe pas de contre-indication à l'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ou de corticoïdes oraux ou intra-articulaires avec les inhibiteurs de JAK (JAKi) (RCP).
- Dans l'ensemble des essais thérapeutiques réalisés avant la commercialisation des JAKi, une faible dose (≤ 10 mg/j d'équivalent prednisone) de corticoïdes oraux était autorisée avec des doses stabilisées avant inclusion dans l'étude et maintenues stables jusqu'à la fin des différentes études. Il n'est pas apparu d'effets indésirables spécifiques lors de cette association corticoïdes et JAKi ^(1, 2).

Traitements de fond synthétiques

- Plusieurs données récentes, sur lesquelles se sont appuyées les auteurs des dernières recommandations de l'EULAR, démontrent formellement l'efficacité d'un traitement par JAKi en association avec un traitement de fond conventionnel synthétique (csDMARD) ⁽³⁾. Les différents traitements de fond conventionnels synthétiques peuvent être associés sans distinction aux JAKi (RCP du produit) ^(1, 3-5).
- L'association est possible et efficace mais la tolérance est-elle différente en fonction de l'association ou non avec un traitement de fond conventionnel synthétique ?
 - Certains effets secondaires sont observés plus fréquemment en cas d'association JAKi et MTX.

Tofacitinib

L'incidence des effets indésirables est plus élevée pour l'association tofacitinib + MTX par rapport au tofacitinib en monothérapie ⁽⁴⁾. On observe aussi :

- que dans l'étude ORAL STRATEGY, effectuée chez des patients résistants au méthotrexate, la fréquence des infections respiratoires hautes survenant dans les différents bras de l'étude n'était pas significativement différente, bien que leur nombre soit légèrement augmenté dans le groupe tofacitinib + MTX en association par rapport au groupe tofacitinib en monothérapie ⁽⁵⁾ ;
- une augmentation de la fréquence des élévations des transaminases hépatiques : tofacitinib + MTX avec ASAT = 4 % et ALAT = 8 % et tofacitinib seul avec 1 % et 2 %.

Baricitinib

Dans l'étude RA-BEGIN, chez des patients naïfs de traitement de fond et débutant en même temps baricitinib et MTX (en dehors du champ de l'AMM), l'incidence des effets indésirables est plus élevée pour l'association du baricitinib et MTX par rapport au baricitinib en monothérapie ⁽⁶⁾.

On observe :

- la fréquence des infections des voies respiratoires supérieures a été plus élevée avec baricitinib + MTX (26,0 %), qu'avec MTX seul (22,9 %) ou baricitinib seul (22,0 %) ⁽¹⁾ ;
- la fréquence des élévations de l'ALAT et de l'ASAT supérieures ou égales à 3 fois la LSN était plus élevée avec l'association de méthotrexate et de baricitinib (7,5 % et 3,8 %) qu'avec le méthotrexate seul (2,9 % et 0,5 %) ou baricitinib seul (1,9 % et 1,3 %) ⁽¹⁾.

- L'association est possible et efficace mais faut-il toujours prescrire les JAKi en association avec un csDMARD ou peut-on l'utiliser en monothérapie ?

- Les JAKi peuvent également être pris seuls par les patients qui ne peuvent pas prendre ou qui ne tolèrent pas le MTX.

Comparaison JAKi monothérapie versus placebo

- Dans l'étude ORAL SOLO, il est montré que chez des patients insuffisamment répondeurs à un DMARD conventionnel synthétique, le tofacitinib en monothérapie est significativement plus efficace que le placebo (sur l'ACR20, ACR50, ACR70, le nombre de patients en faible activité de la maladie, le HAQ, mais pas sur le nombre de patients en rémission) ⁽⁷⁾.

Comparaison JAKi monothérapie versus MTX

- Dans l'étude ORAL START, chez des patients naïfs de traitement de fond conventionnel synthétique, le tofacitinib à 5 ou à 10 mg en monothérapie est significativement plus efficace que le MTX en monothérapie sur la réponse ACR20, ACR50, ACR70 et l'atteinte structurale, bien que celle-ci soit modeste dans les 2 groupes.
- Dans l'étude RA BEGIN, chez des patients naïfs de traitement de fond conventionnel synthétique, le baricitinib à 4 mg en monothérapie est significativement plus efficace que le MTX en monothérapie sur la réponse ACR20, ACR50, ACR70 et la rémission.

Comparaison JAKi monothérapie versus JAKi + MTX

- Dans l'étude ORAL STRATEGY, effectuée chez des patients insuffisamment répondeurs au méthotrexate, la non-infériorité du tofacitinib en monothérapie n'est pas démontrée *versus* la combinaison tofacitinib + MTX ou adalimumab + MTX ⁽⁵⁾.
- Dans l'étude RA BEGIN, le baricitinib à 4 mg en monothérapie présente des résultats similaires à ceux de l'association MTX + baricitinib sur la réponse ACR20, ACR50, ACR70 et la rémission. La supériorité de baricitinib en monothérapie *versus* l'association avec le MTX n'a toutefois pas été démontrée sur le plan structural ⁽⁶⁾.

Monothérapie vs placebo (% à 6 mois)					
	ACR20	ACR50	ACR70	LDA	Rémission
Tofacitinib 5 mgx2	60/27	31/12	15/6	12/5	6/4
Monothérapie vs MTX (% à 6 mois)					
	ACR20	ACR50	ACR70	LDA	Rémission
Tofacitinib 5 mgx2	71/50	47/27	26/12	28/14	15/8
Baricitinib 4 mg	77/62	60/43	42/21	62/40	22/10
Monothérapie vs MTX + JAKi (% à 6 mois)					
	ACR20	ACR50	ACR70	LDA	Rémission
Tofacitinib 5 mgx2	65/73	38/46	18/25	21/27	10/12
Baricitinib 4 mg	77/78	60/63	42/40	62/61	22/23

La « low disease activity » a été évaluée avec le DAS28-VS pour les études tofacitinib et avec le SDAI pour les études baricitinib.

- En vie réelle, le tofacitinib est largement utilisé en monothérapie (entre 20 et 30 % des prescriptions, 34 % dans le registre suisse SCQM par exemple). Les données du registre CORONA (Registre américain permettant une surveillance post-AMM de la tolérance du tofacitinib) sur 6 mois en rétrospectif mettent en évidence une efficacité similaire du tofacitinib en monothérapie *versus* l'association avec un traitement de fond conventionnel synthétique ou un anti-TNF associé à un traitement de fond conventionnel synthétique ⁽⁸⁾.
- Les JAKi peuvent donc être utilisés en monothérapie pour le traitement de la PR mais selon les données actuelles, à l'échelle collective, le meilleur traitement pour obtenir le contrôle de l'activité de la maladie reste toutefois l'association MTX + inhibiteur de JAK ⁽³⁾. Le rapport bénéfice-risque est donc à évaluer pour chaque patient.

Médicaments ciblés

- L'association avec des traitements de fond biologiques ou l'association de deux JAKi n'est pas recommandée à l'heure actuelle en raison du manque de données. Un risque d'immunosuppression supplémentaire ne peut être exclu.
- L'utilisation antérieure d'un traitement de fond biologique ne contre-indique pas la prescription de JAKi. Dans les études ORAL SYNC, ORAL STEP, RA-BEACON et RA-BEYOND, l'utilisation antérieure d'un anti-TNF était autorisée. Le traitement de fond biologique devait être arrêté depuis plus de 4 semaines avant la randomisation et 6 mois pour le rituximab ; dans l'étude RA-BEYOND, les patients sous adalimumab qui avaient terminé l'étude RA-BEAM ont été passés sous baricitinib 4 mg après un délai correspondant à l'intervalle entre deux prises d'adalimumab ^(9, 10). En pratique courante, le JAKi sera débuté en respectant un délai correspondant à l'intervalle entre deux prises du dernier biomédicament administré au patient.

Autres médicaments

Tofacitinib

- Le tofacitinib n'altère pas significativement la pharmacocinétique des autres médicaments incluant ceux métabolisés par le CYP450 ou éliminés par le rein ⁽¹¹⁾. Notamment le tofacitinib n'entraîne pas de modification d'efficacité des contraceptifs oraux ou de la metformine.
- A l'inverse, les inducteurs ou inhibiteurs de l'activité du cytochrome CYP450 peuvent influencer la concentration systémique du tofacitinib.
- ▶ Ainsi, la coprescription avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (ex : le kétoconazole) ou du CYP2C19 (ex: le fluconazole) peut doubler la concentration sanguine en tofacitinib. Sachant cela, une réduction de moitié de la dose de tofacitinib en cas de coprescription avec un inhibiteur puissant du cytochrome (CYP) P450 3A4 ou avec un ou plusieurs médicaments concomitants entraînant une inhibition modérée du CYP3A4 ainsi qu'une inhibition puissante du CYP2C19 est recommandée.
- *A contrario*, les inducteurs puissants du CYP3A4 comme la rifampicine, peuvent faire effondrer la concentration systémique du tofacitinib. Leur co-prescription est donc à éviter en raison de l'imprévisibilité de la concentration réelle de médicament actif.

Baricitinib

Le baricitinib est le substrat de différents transporteurs rénaux (OAT3, BCRP, P-gp, and MATE2-K) expliquant les interactions médicamenteuses attendues ⁽¹²⁾. La plupart des données d'interactions proviennent d'essais cliniques conduits chez des volontaires sains ⁽¹⁴⁾.

- Il a été observé un doublement de l'exposition au baricitinib en cas de co-administration avec le probénécide (inhibiteurs du transporteur d'anion organique de type 3 (OAT3) à fort potentiel d'inhibition) nécessitant une réduction de la dose du baricitinib à 2 mg en cas de co-prescription ⁽¹⁴⁾.
- Le tériflunomide, métabolite actif du léflunomide et inhibiteur de l'OAT3 à potentiel d'inhibition plus faible, pourrait augmenter l'exposition au baricitinib. Toutefois l'association léflunomide-baricitinib a été administrée dans certaines études où le traitement de fond chimique était librement choisi, sans effet indésirable supplémentaire notifié ⁽¹⁵⁾.
- Bien que le MTX ou la ciclosporine soient respectivement un substrat potentiellement compétitif et un inhibiteur pour différents transporteurs rénaux (OAT3, BCRP, P-gp), ils n'augmentent pas de manière cliniquement significative l'exposition au baricitinib.
- A l'inverse, il n'a pas été constaté d'augmentation d'exposition au MTX, ni à la digoxine, en cas de co-administration avec le baricitinib ⁽¹⁾.
- Le baricitinib n'interagit pas avec les inducteurs (par exemple la rifampicine), les inhibiteurs (par exemple le ketoconazole) ou les substrats (simvastatine, ethinyl oestradiol, ou levonorgestrel) des cytochromes.

En pratique :

- **Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation concomitante d'AINS, de corticoïdes et/ou de traitements de fond synthétiques avec les inhibiteurs de JAK.**
- **La monothérapie par JAKi est possible en cas d'intolérance ou de contre-indication aux traitements de fond synthétiques et pourraient éviter l'augmentation de la fréquence de certains effets indésirables.**
- **Les interactions médicamenteuses sont de natures différentes selon le type de JAKi en raison d'une pharmacocinétique différente.**

Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Olumiant® .
2. Résumé des Caractéristiques du Produit Xeljanz® .
3. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:960-77.
4. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137186/anx_137186_fr.pdf EMATXsopcAf.
5. Fleischmann R, Mysler E, Hall S et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:457-68.
6. 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.
7. Fleischmann R, Kremer J, Cush J et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367(6):495-507.
8. Reed GW, Gerber RA, Shan Y et al. TNFi and tofacitinib monotherapy and comparative effectiveness in clinical practice: results from CORRONA registry. EULAR, Abstract OP0022. Madrid, Spain 2017.
9. Taylor P, Keystone E, Ortmann R et al. Efficacy and safety of switching from adalimumab to baricitinib: phase 3 data in patients with rheumatoid arthritis. Abstract presented at: American College of Rheumatology (ACR/ARHP) Annual Meeting; November 12-16, 2016a; Washington, D.C.
10. Genovese MC, Kremer J, Zamani O et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2016;374:1243-52.
11. Bannwarth B, Kostine M, Poursac N. A pharmacokinetic and clinical assessment of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9:753-61.

12. Posada MM, Cannady EA, Payne CD et al. Prediction of Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions for Baricitinib. *Clin Transl Sci* 2017;10:509-19.
13. Markham A. Baricitinib: First Global Approval. *Drugs*. 2017;77(6):697-704.
14. Richez C, Truchetet ME, Kostine M et al. Efficacy of baricitinib in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:1399-407.
15. Dougados M, van der Heijde D, Chen YC et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:88-95.