



Recommandations SFR – groupe de travail

Rhumatologues



Cardiologue / hématologue biologiste



Analyse de la littérature





Recommandations SFR – méthodologie

1. Première réunion: définition de l'objectif et de la stratégie
2. Analyse de la littérature
 - Est-ce que les MACE sous JAK arrivent chez des patients avec un profil différent du risque CV classique ?
 - Quelle est l'incidence des évènements thromboemboliques veineux (VTE) dans les RIC (PR/SpA/Rhum Pso)?
 - Y-a-t-il des facteurs de risque de VTE spécifiques aux patients avec un RIC (PR/SpA/Rhum Pso)?
 - Est-ce que les VTE sous JAK surviennent chez des patients avec un profil différent ?
3. Seconde réunion: Analyse des résultats et élaboration des recommandations
4. Validation des recommandations
 - Premier tour de vote: validation de la formulation
 - Second tour de vote: niveau d'agrément
 - Validation par le bureau de la SFR

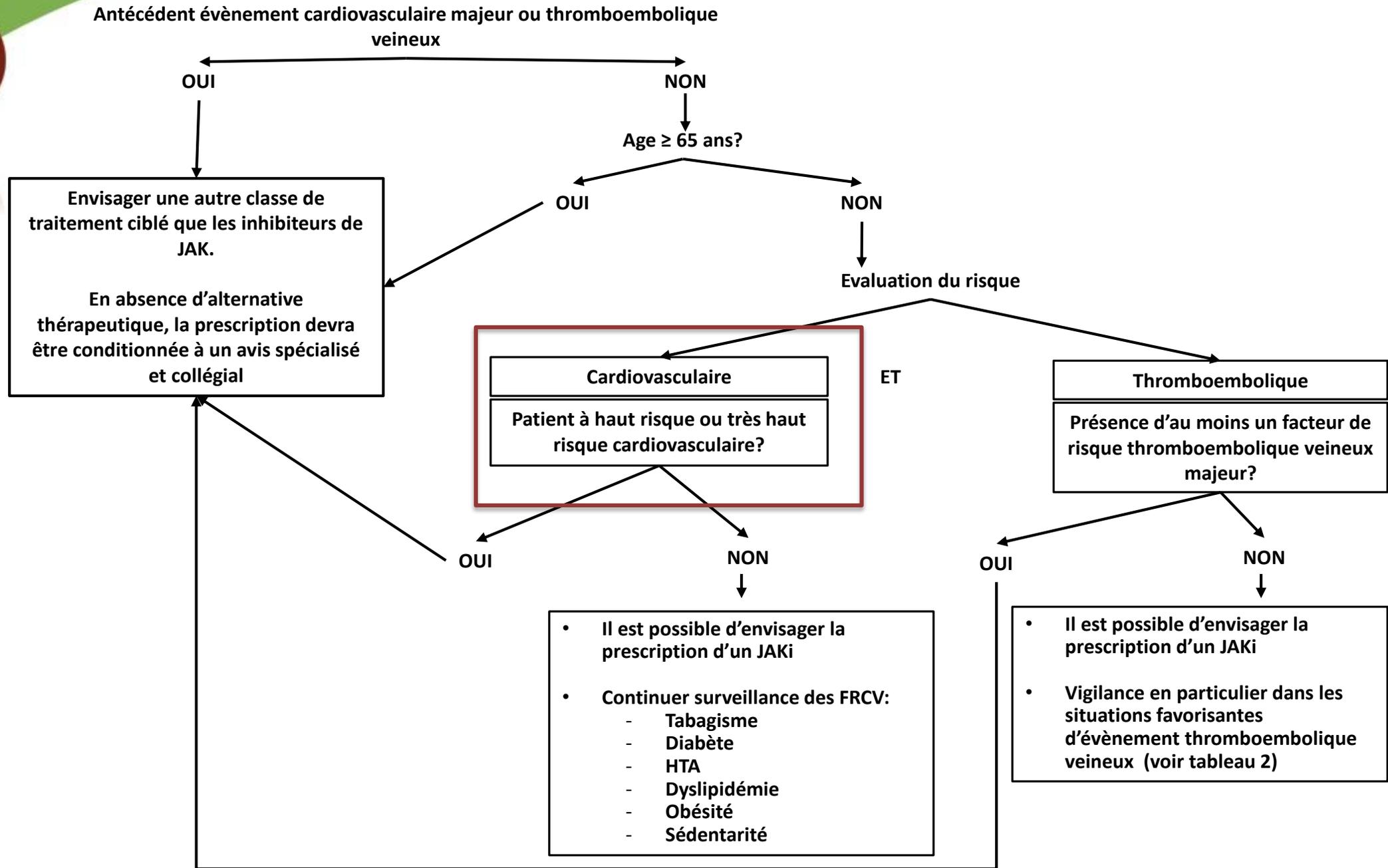


Principes généraux

		Accord formulation (%)	Agrément (0-10)
1	Le risque d'évènement cardiovasculaire majeur* et thromboembolique veineux est plus élevé chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques que la population générale, en particulier pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde	90	10
2	Le rhumatologue a un rôle central dans l'évaluation du risque cardiovasculaire et thromboembolique veineux chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et d'autres rhumatismes inflammatoires chroniques en utilisant des outils d'évaluation validés	81	8,8
3	Le risque d'évènement cardiovasculaire majeur et thromboembolique veineux doit être régulièrement évalué chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques, en particulier avant l'initiation des traitements ciblés	100	9,5

Recommandations

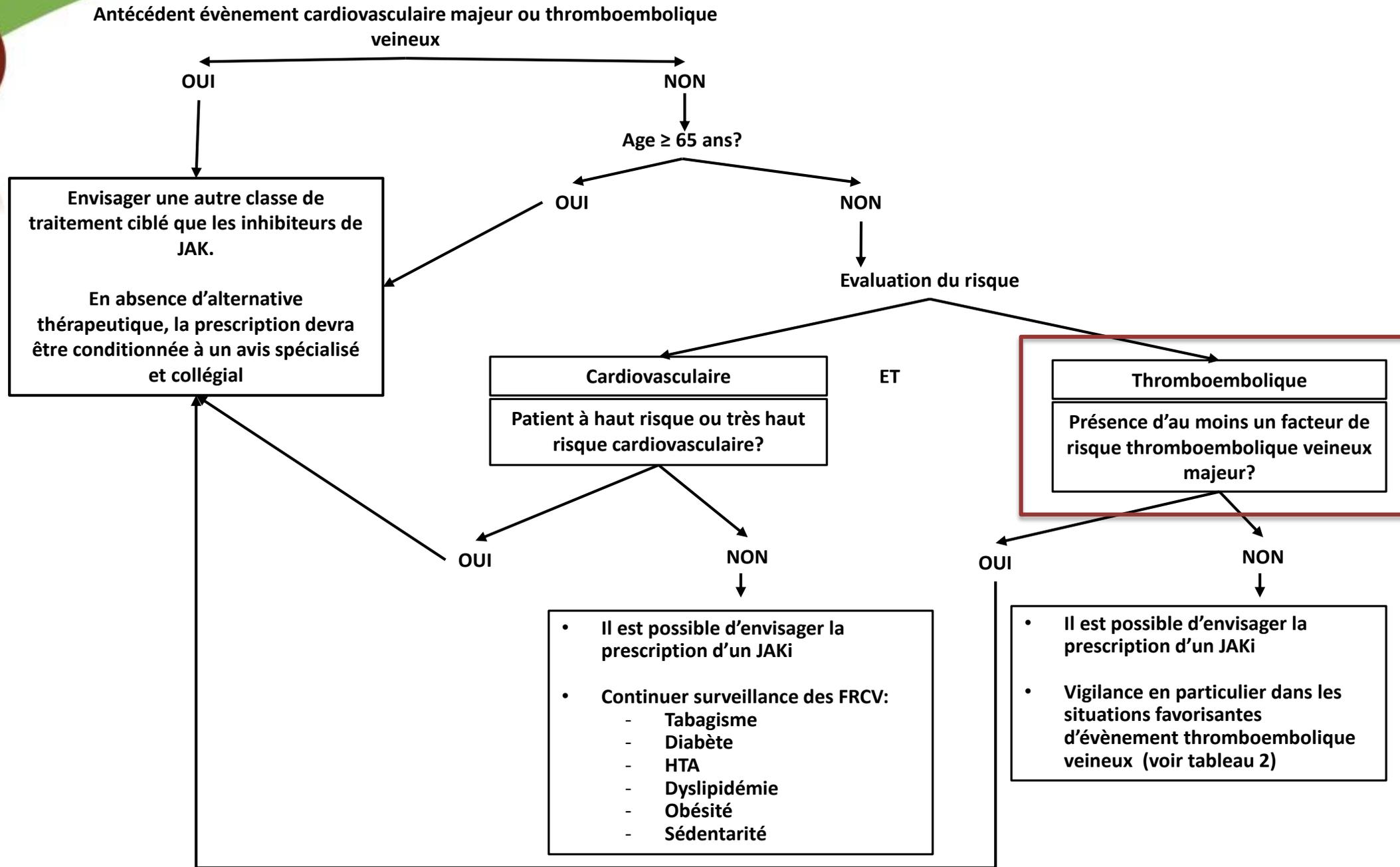
		Accord formulation (%)	Agrément (0-10)
1	Un contrôle de l'activité du rhumatisme inflammatoire chronique doit être obtenu afin de réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs et thromboemboliques veineux. La rémission (ou à défaut une faible activité) doit être la cible thérapeutique	100	9,9
2	L'arrêt du tabac doit être encouragé afin de réduire le risque d'événements cardiovasculaires et thromboemboliques veineux	100	10
3	L'exposition aux AINS et à la corticothérapie devrait être la plus limitée possible afin de prévenir et réduire le risque d'événements cardiovasculaires et thromboemboliques veineux	100	9,7
4	En présence d'un antécédent d'événement cardiovasculaire majeur, le rhumatologue doit vérifier qu'un suivi spécialisé est en cours	100	10
5	Un antécédent de maladie cardiovasculaire ou d'évènement thromboembolique veineux doit faire envisager une autre classe de traitement ciblé que les inhibiteurs de JAK	88,9	9,9
6	Chez les patients âgés de 65 ans ou plus, une autre classe de traitement ciblé que les inhibiteurs de JAK doit être envisagée	88,9	9,1
7	La présence de facteurs de risque majeurs cardiovasculaires ou thromboemboliques veineux majeurs doit faire envisager une autre classe de traitement ciblé que les inhibiteurs de JAK	100	9,9
8	Dans les situations précédentes, en l'absence d'alternative thérapeutique, le recours à un inhibiteur de JAK doit être conditionné à une décision collégiale	88,9	8,5
9	Chez les patients à très haut risque ou haut risque cardiovasculaire, en l'absence d'alternative thérapeutique, le recours à un inhibiteur de JAK doit être aussi conditionné à un avis du cardiologue	100	9,6
10	Chez les patients avec un antécédent d'évènement thromboembolique veineux, en l'absence d'alternative thérapeutique, le recours à un inhibiteur de JAK doit être aussi conditionné à un avis d'expert	100	9,5
11	Une thromboprophylaxie devrait être proposée chez les patients à risque thromboembolique veineux en présence de facteurs favorisant transitoires	88,9	9,2





Facteurs de risque majeurs cardiovasculaires = Patients à très haut / haut risque cardiovasculaire

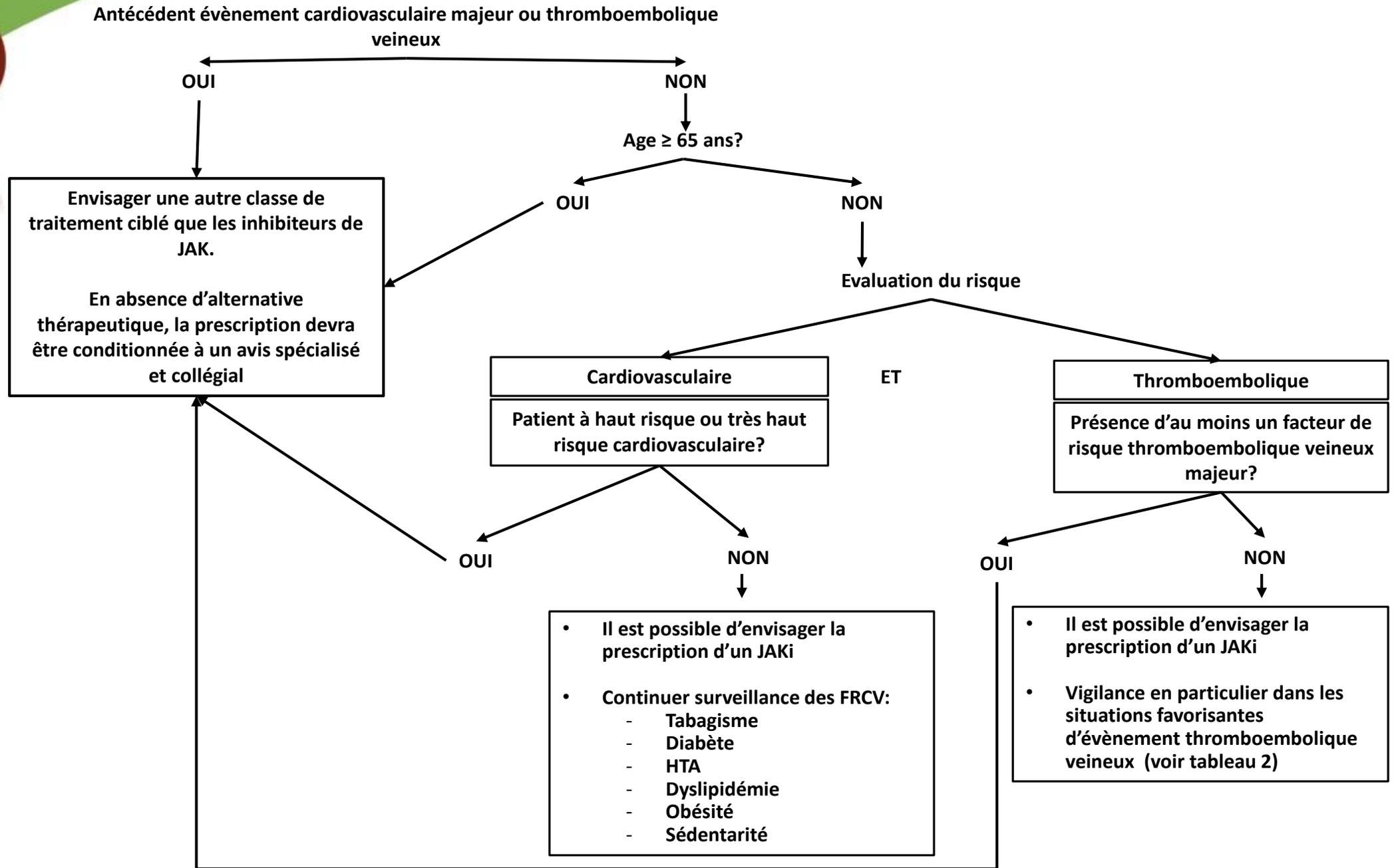
Patient à <u>très haut</u> risque cardiovasculaire			Patient à <u>haut</u> risque cardiovasculaire		
Patients avec une maladie cardiovasculaire établie			Hypercholestérolémie familiale		
Diabétique de type 2 compliqué -Insuffisance rénale OU - microangiopathie à 3 différents sites			Diabète de type 2 non compliqué		
Insuffisance rénale sévère			Insuffisance rénale modérée		
Outils validés: SCORE2 et SCORE2-OP					
<50 ans ≥7.5%	50-65 ans ≥10%	≥70 ans ≥15%	<50 ans 2.5% - <7.5%	50-69 ans 5% - <10%	≥70 ans 7.5% <15%





Facteurs de risque thrombo-embolique veineux

Facteurs de risque majeurs	Autres facteurs de risque
<ul style="list-style-type: none">✓ Age ≥ 65 ans✓ Antécédent thrombo-embolique veineux✓ Obésité✓ Néoplasie✓ Thrombophilie acquise	<ul style="list-style-type: none">✓ Sexe masculin✓ Tabagisme✓ Traitement hormonal substitutif✓ Contraception orale✓ Antidépresseurs✓ Sédentarité✓ Grossesse✓ Rhumatisme inflammatoire chronique✓ Activité de la maladie
Facteurs favorisants transitoires thromboemboliques veineux	
<ul style="list-style-type: none">✓ Hospitalisation✓ Voyage ≥ 4 heures✓ Chirurgie✓ Immobilisation >7 jours✓ Assaut cortisonique✓ Poussée de polyarthrite rhumatoïde	





Fiche CRI: Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'affections cardiovasculaires ?

Mars 2023 ANSM JAKi uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients :

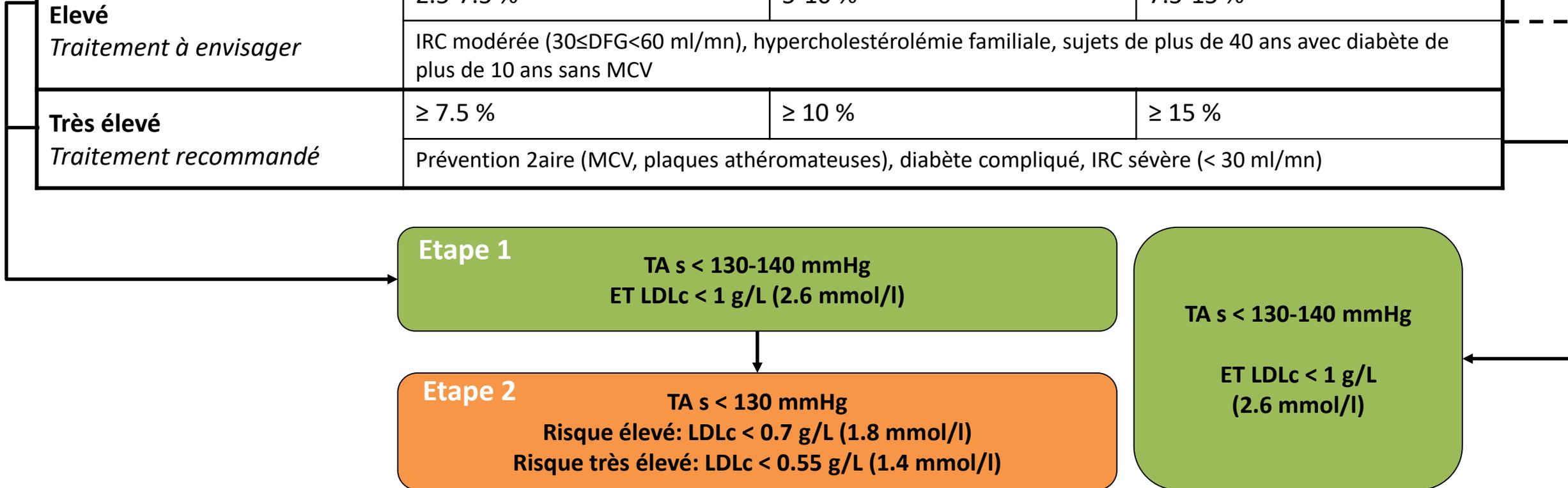
- âgés de plus de 65 ans et plus
- fumeurs ou ayant fumé pendant une longue durée
- présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaires
- les patients présentant d'autres facteurs de risque de tumeur maligne
- Si un JAKi doit être utilisé chez ces patients, il est recommandé de réduire la posologie.

- **En pratique, il faut envisager une autre classe thérapeutique que les JAKi en cas :**
 - d'antécédent cardiovasculaire majeur : coronaropathie, accident vasculaire cérébral, d'artériopathie périphérique
 - d'âge ≥ 65 ans
 - de tabagisme en cours, ou ancien d'une durée de plus de 10 ans
 - de risque cardiovasculaire très élevé ou élevé après évaluation par les équations SCORE2 et SCORE-OP
- **En l'absence d'alternative thérapeutique, si un JAKi doit être utilisé chez ces patients, la prescription devra se faire après avis spécialisé (par ex cardiologue) et décision collégiale, avec une réduction initiale de la posologie secondairement adaptée en cas de réponse insuffisante.**



Objectifs de LDLc en fonction du risque cardiovasculaire SCORE2 et SCORE2-OP (Recommandations 2021 de la société européenne de cardiologie et d'athérosclérose)

Risque CV	< 50 ans SCORE2	50-69 ans SCORE2	70 ans et + SCORE2-OP
Bas à modéré <i>Pas de traitement</i>	< 2.5 %	< 5 %	< 7.5 %
Elevé <i>Traitement à envisager</i>	2.5-7.5 %	5-10 %	7.5-15 %
	IRC modérée (30 ≤ DFG < 60 ml/mn), hypercholestérolémie familiale, sujets de plus de 40 ans avec diabète de plus de 10 ans sans MCV		
Très élevé <i>Traitement recommandé</i>	≥ 7.5 %	≥ 10 %	≥ 15 %
	Prévention 2aire (MCV, plaques athéromateuses), diabète compliqué, IRC sévère (< 30 ml/mn)		





Peut-on prescrire un JAKi chez des patients ayant des antécédents thromboemboliques veineux ?

Depuis mars 2023, l'ANSM recommande d'utiliser les JAKi avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque thromboemboliques veineux.

- **Il faut envisager une autre classe thérapeutique que les JAKi en cas de facteur de risque majeur d'événement thromboembolique :**
 - antécédent d'événement thromboembolique veineux
 - IMC \geq 30
 - âge \geq 65 ans
 - néoplasie
 - thrombophilie acquise ou héréditaire
- **En l'absence d'alternative thérapeutique, si un JAKi doit être utilisé chez ces patients,** la prescription devra se faire après **avis spécialisé** (par ex cardiologue) et **décision collégiale**, avec une **réduction initiale de la posologie** secondairement adaptée en cas de réponse insuffisante et **discussion d'une thromboprophylaxie**.
- **Une thromboprophylaxie** peut être discutée en cas de facteur de risque thromboembolique transitoire tel que :
 - une intervention chirurgicale majeure, une immobilisation $>$ 7 jours, voyage \geq 4 heures, assaut cortisonique, poussée inflammatoire de polyarthrite.



Peut-on prescrire un JAKi chez des patients ayant des antécédents de cancers ?

Table 2 IRs (patients with first events/100 PY; 95% CI) and HRs (95% CIs) for malignancies excluding NMSC and subtypes of interest (total time), and NMSC and subtypes of interest (28-day on-treatment time) in ORAL Surveillance

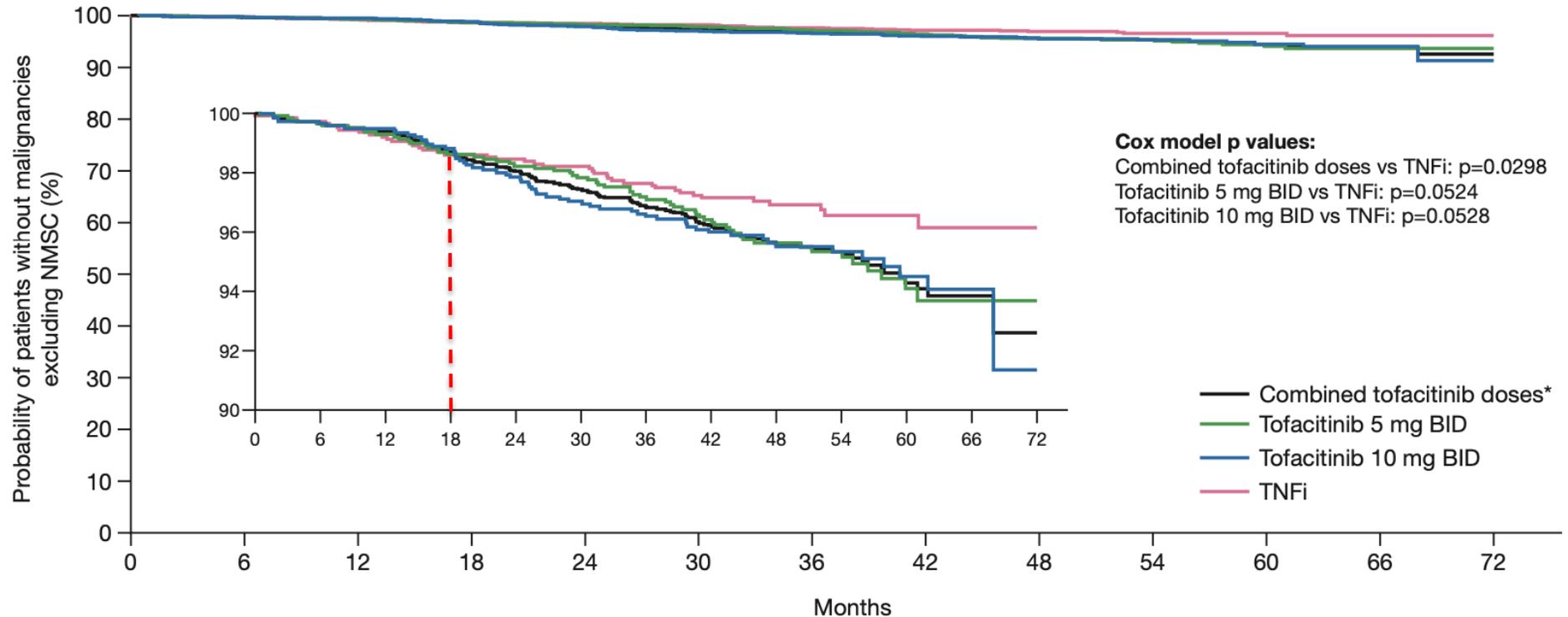
	Combined tofacitinib doses* (N=2911)	Tofacitinib 5 mg two times per day (N=1455)	Tofacitinib 10 mg two times per day (N=1456)	TNFi (N=1451)
Malignancies excluding NMSC, n (%)	122 (4.19)	62 (4.26)	60 (4.12)	42 (2.89)
IR (95% CI) (PY)	1.13 (0.94 to 1.35) (10 803)	1.13 (0.87 to 1.45) (5491)	1.13 (0.86 to 1.45) (5312)	0.77 (0.55 to 1.04) (5482)
HR (95% CI) for tofacitinib vs TNFi	1.48 (1.04 to 2.09)	1.47 (1.00 to 2.18)	1.48 (1.00 to 2.19)	Referent
HR (95% CI) for tofacitinib 10 vs 5 mg two times per day	–	Referent	1.00 (0.70 to 1.43)	–
NNH vs TNFi, PY (95% CI)†	275 (149 to 1759)	276 (–∞ to –76 653 and 138 to ∞)	275 (–∞ to –22 457 and 137 to ∞)	Referent
NNH vs TNFi, patients exposed for 5 years‡	55	55	55	Referent
NMSC, n (%)	64 (2.20)	31 (2.13)	33 (2.27)	16 (1.10)
IR (95% CI) (PY)	0.64 (0.50 to 0.82) (9927)	0.61 (0.41 to 0.86) (5116)	0.69 (0.47 to 0.96) (4812)	0.32 (0.18 to 0.52) (5020)
HR (95% CI) for tofacitinib vs TNFi	2.02 (1.17 to 3.50)	1.90 (1.04 to 3.47)	2.16 (1.19 to 3.92)	Referent
HR (95% CI) for tofacitinib 10 vs 5 mg two times per day	–	Referent	1.14 (0.70 to 1.86)	–

Poumon n=30/122



ORAL surveillance : risque néoplasique

Seuil d'exposition 18 mois



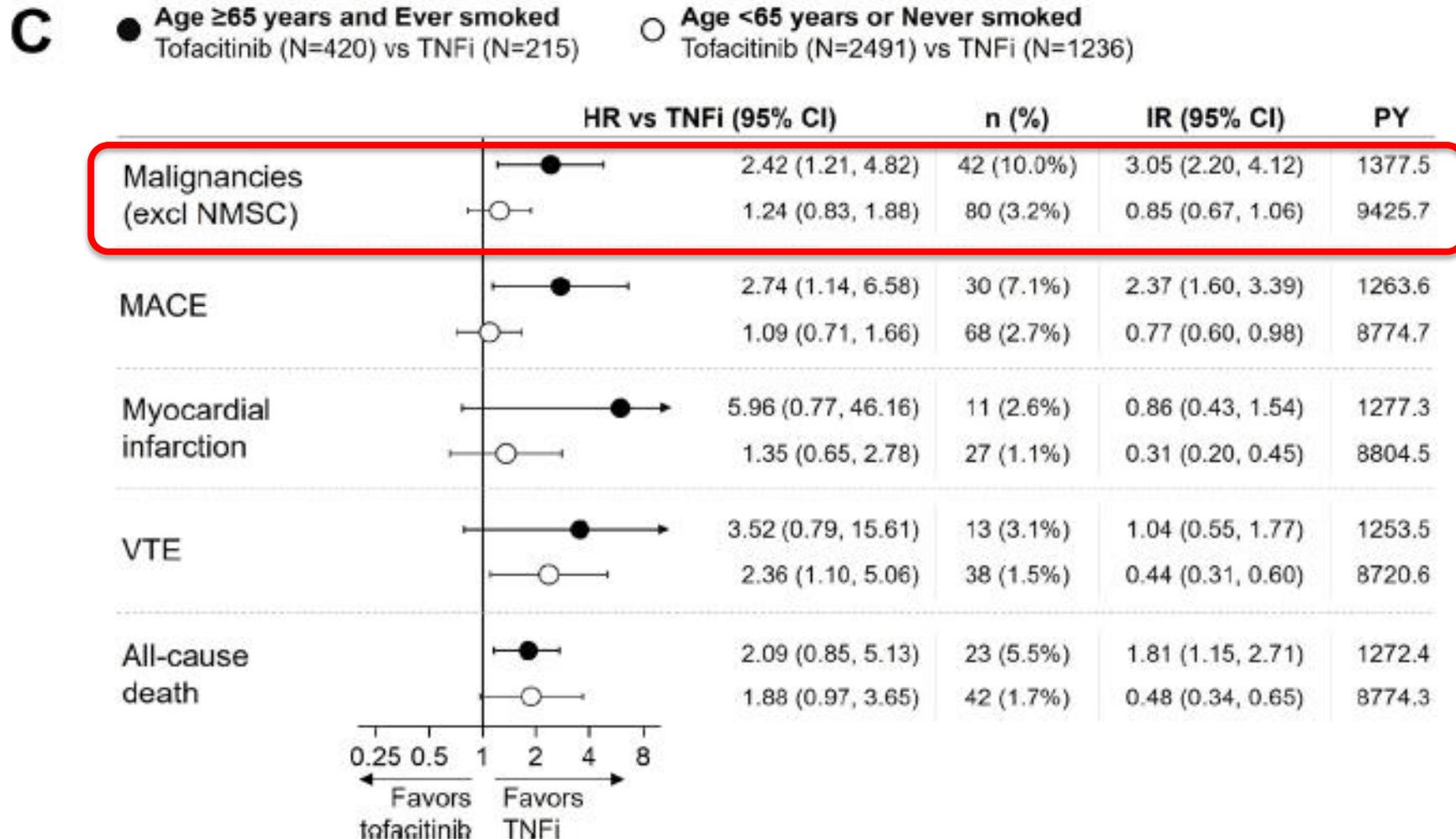
Patients at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Combined tofacitinib doses*	2911	2780	2676	2565	2471	2395	2315	2116	1483	988	544	160	13
Tofacitinib 10 mg BID	1456	1374	1319	1262	1204	1168	1137	1028	729	491	275	79	7
Tofacitinib 5 mg BID	1455	1406	1357	1303	1267	1227	1178	1088	754	497	269	81	6
TNFi	1451	1402	1351	1296	1256	1220	1197	1098	761	486	268	85	6



Pourquoi ces recommandations par le PRAC ?

- Patients les plus à risque : âge ≥ 65 ans et tabac

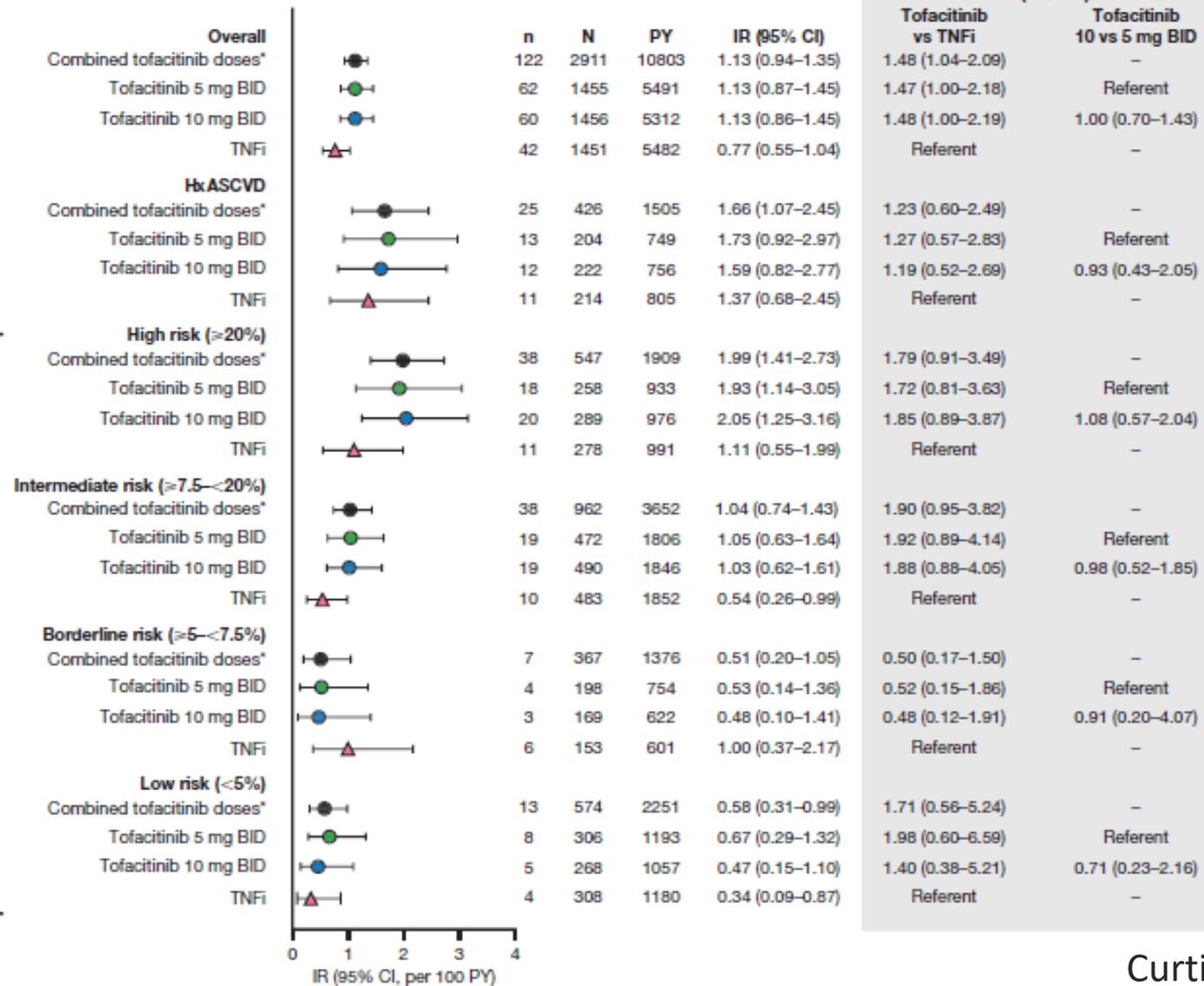




Risque de cancer en fonction du risque CV

Pas d'ATCD CV

Baseline ASCVD risk score[†]





En pratique

- Compliqué de proposer un JAKi chez un patient avec un ATCD de cancer, même si cutané, même si > 5 ans
 - On privilégiera d'autres classes thérapeutiques
- Insister sur l'arrêt du tabac
- Insister sur les surveillances carcinologiques classiques, notamment le frottis cervico-vaginal (tous les 3 ans entre 25 et 65 ans)
- Discuter avec le dermatologue de la fréquence du suivi dermato