



# Symposium Alfasigma SRO 4 avril 2026

## Cap JAKi : Actualité et données de vie réelle

Medical  
Education

ALFASIGMA 



# Impact du PRAC sur les prescriptions de JAK inhibiteurs

Mise à jour clinique 2026 — Sélection des patients, données de vraie vie et recommandations pratiques pour la rhumatologie

**Pr Marie-Elise TRUCHETET**

Service de rhumatologie du CHU de Bordeaux

Centre de reference des maladies autoimmunes systémiques rares RESO

ALFASIGMA 

# Liens d'intérêt

- Intérêts financiers  
(Aucun)
- Liens durables ou permanents  
(Aucun)
- Interventions ponctuelles  
(Abbvie, Alfasigma, BMS, Lilly, Medac, MSD, Pfizer, Roche, UCB, SOBI, Werfen)
- Intérêts indirects  
(Aucun)

# Les inhibiteurs de JAK ou JAKi

- Seuls représentants actuels de la classe des « **tsDMARDS** »

## Anti-cytokine

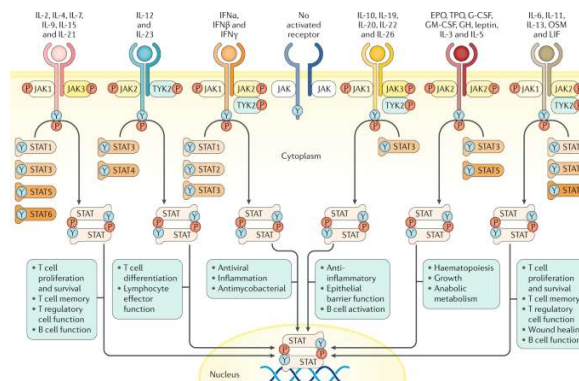
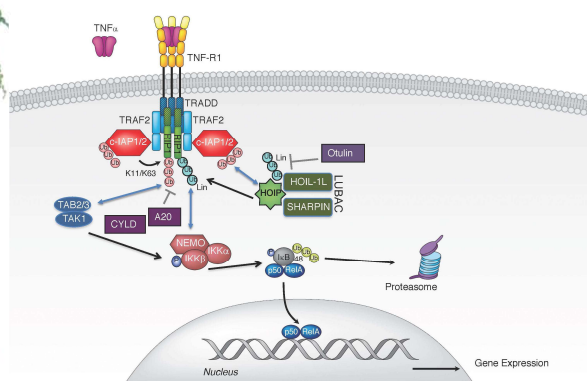


## Anti-JAK



Ex : JAK2 est un médiateur de la signalisation de plusieurs cytokines, mais également directement impliqué dans la survie et la prolifération cellulaire

Il est important de comprendre le **pléiotropisme** de cette action pour mieux appréhender les **conséquences** en termes d'efficacité mais aussi de tolérance des JAKi



# Effacité des JAKI dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR)

## Les essais cliniques (4 molécules disponibles en France)

- TOFA, BARI, UPA et FILGO en association aux csDMARDs sont supérieurs au placebo (population en échec de csDMARDs et de bDMARDs)
- TOFA BARI, UPA et FILGO en monothérapie sont supérieurs au placebo (population naïve de csDMARDs)
- TOFA + csDMARDs et FILGO + csDMARDs non inférieurs à anti-TNF + csDMARDs (population en échec de csDMARDs)
- BARI+ csDMARDs et UPA + csDMARDs supérieurs à adalimumab + csDMARDs (population en échec de csDMARDs)



# Nous sommes en 2021

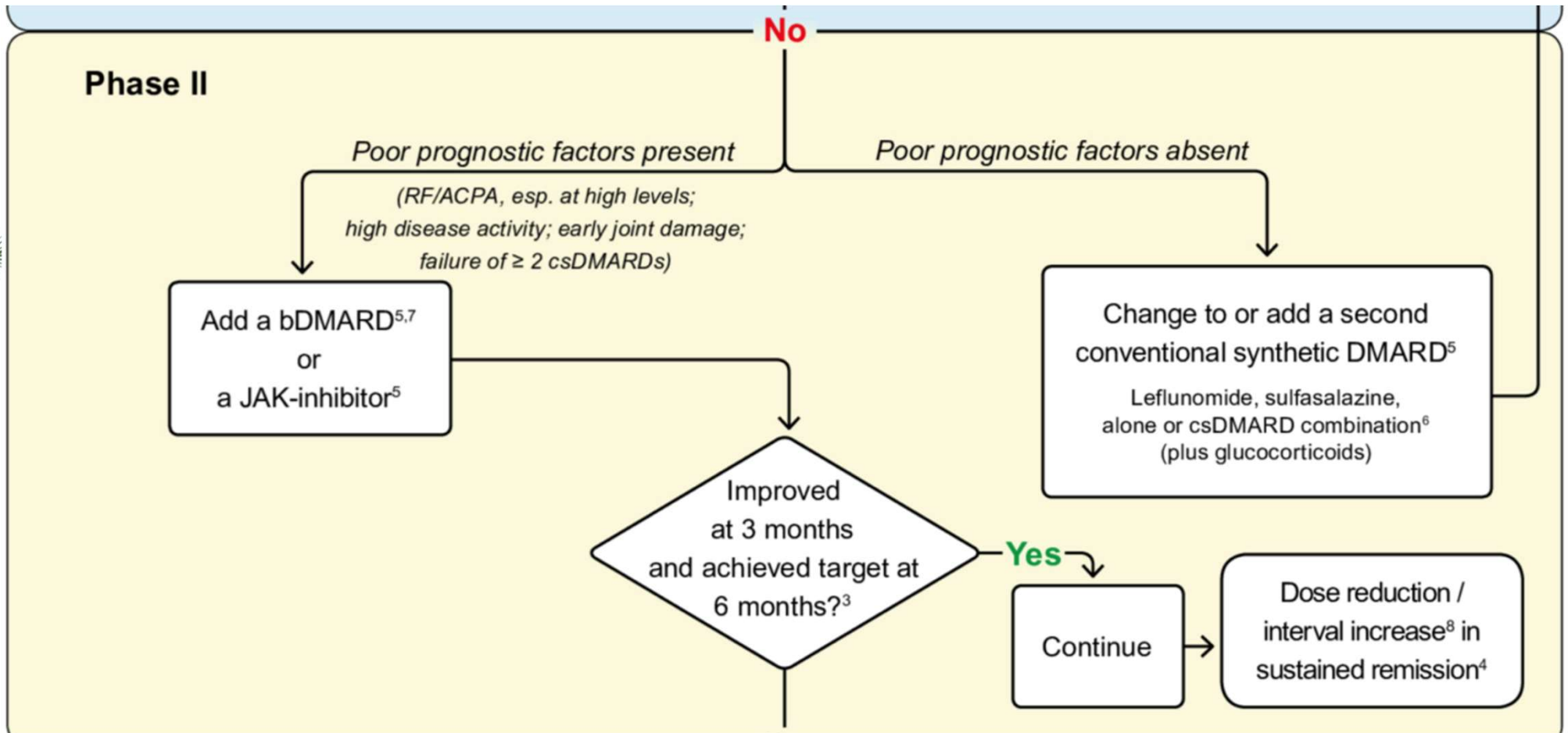
## Le cas de Mr DC

PR séropositive active

Echec MTX

Comorbidités : HTA, dyslipidémie, ex-fumeur, BMI 31

Question : JAK inhibiteur ?



Contexte réglementaire

# Oral Surveillance : genèse des restrictions PRAC

- tofacitinib vs anti-TNF,
- patients > 50 ans avec  $\geq 1$  FDR CV
- Mise en évidence d'un signal de mauvaise tolérance concernant
  - Les événements cardiovasculaires majeurs (MACE)
  - Les cancers
  - La maladie thrombo-embolique veineuse

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis

Steven R. Ytterberg, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H.,  
Ted R. Mikuls, M.D., M.S.P.H., Gary G. Koch, Ph.D., Roy Fleischmann, M.D.,  
Jose L. Rivas, M.D., Rebecca Germino, Ph.D., Sujatha Menon, Ph.D.,  
Yanhui Sun, Ph.D., Cunshan Wang, Ph.D., Andrea B. Shapiro, M.D.,  
Keith S. Kanik, M.D., and Carol A. Connell, R.N., Ph.D.,  
for the ORAL Surveillance Investigators\*

# Le PRAC

Créé en  
2012

C'est le Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance  
(*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*)

- 1 président et un vice-président
- 1 représentant par État Membre de l'Union européenne ainsi que de l'Islande et de la Norvège (+ 1 suppléant)
- 6 experts proposés par la Commission européenne
- 1 représentant (et 1 suppléant) des associations de professionnels de santé
- 1 représentant (et 1 suppléant) des associations de patients
- Ce comité fournit l'évaluation scientifique en matière de pharmacovigilance
- Il émet des recommandations au Comité européen des médicaments à usage humain (CHMP)
- **Missions**
  - Détection et analyse des signaux de risques d'effets indésirables
  - Évaluation de la balance bénéfique/risque post-AMM des médicaments commercialisés
  - Création d'une catégorie de médicaments à surveillance supplémentaire
  - Émission des recommandations sur la communication en matière de risque

# Le PRAC recommande que :



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 October 2022  
EMA/838958/2022

**Les JAKi ne soient utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients :**

- Âgés de plus de 65 ans
- Avec des facteurs de risque d'évènements cardiovasculaires majeurs (tels qu'une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral)
- Avec des facteurs de risque de cancer
- Présentant un tabagisme (présent ou passé)

EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders

**Les JAKi soient utilisés avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de caillots sanguins dans les poumons et dans les veines profondes (risque de thromboembolie veineuse)**

**La posologie soit réduite pour certains groupes de patients présentant un risque de thromboembolie veineuse, de cancer ou d'évènements cardiovasculaires majeurs.**

ALFASIGMA 

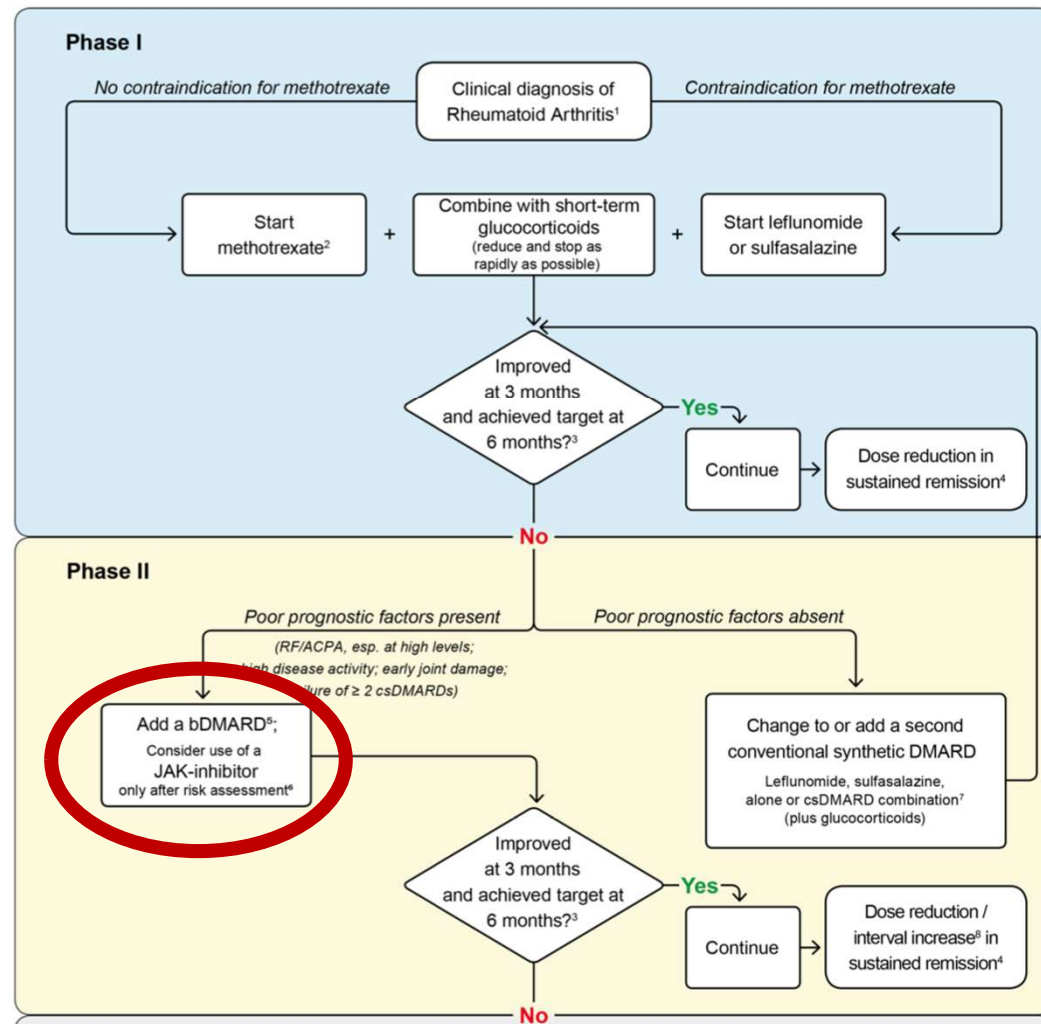
# Stratégie d'utilisation des JAKi depuis 2022: Stratégie dans la PR

- ✓ forme orale
- ✓ Ecologie/économie
- ✓ plusieurs dosages disponibles
- ✓ demi-vie courte
- ✓ rapidité d'action
- ✓ absence d'immunogénicité
- ✓ efficacité en monothérapie
- ✓ épargne cortisonique

Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2022 Nov 10.

## Recommendation

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update





# En pratique: Expérience monocentrique

- Inclusion pré-PRAC (avril 2018-juin 2022)
- 108 patients avec PR plutôt ancienne et sévère (durée moyenne 19 ans),
- traités majoritairement en  $\geq 3$ ème ligne de thérapie ciblée, avec 77 % en association à un csDMARD.

**ABSTRACT NUMBER: 0489**

## **Efficacy and safety profile of JAK inhibitors in current practice in rheumatoid arthritis**

Omar Al Tabaa<sup>1</sup>, Salomé Abdellaoui<sup>1</sup>, Sophie Hecquet<sup>1</sup>, Marion Thomas<sup>2</sup>, Sandrine Carves<sup>1</sup>, Alice Combier<sup>1</sup>, Olivier Fogel<sup>3</sup>, Yannick Allanore<sup>4</sup> and Jérôme Avouac<sup>5</sup>,  
<sup>1</sup>Rheumatology department, Cochin Hospital, Paris, France, <sup>2</sup>APHP, Paris, France, <sup>3</sup>AP-HP, Paris, France, <sup>4</sup>Université Paris Cité, Paris, France, <sup>5</sup>Hôpital Cochin, AP-HP Centre - Université Paris Cité, Paris, France

**Meeting:** [ACR Convergence 2025](#)

# En pratique: Expérience monocentrique

- Les JAKi permettent une amélioration significative de l'activité de la maladie avec une diminution du DAS28-CRP de  $-1,46$  à 6 mois ( $p < 0,001$ ), maintenue assez longtemps (~21 mois)
- Tendance à une meilleure efficacité pour les JAKi les plus sélectifs
- La persistance thérapeutique reste globalement satisfaisante (72 % à 12 mois, 61 % à 24 mois, médiane 47 mois).
- Cependant, 42 % des patients interrompent le traitement, principalement pour inefficacité ( $n=26$ ) ou intolérance ( $n=15$ ), avec la survenue d'événements indésirables rares mais potentiellement graves (événements cardiovasculaires, thromboemboliques, cancer).

|              | <b>Baseline</b>   | <b>6 months</b>   | <b>Final</b>      | <b>Delta<br/>baseline-6m</b> | <b>P-value</b>   | <b>Delta<br/>baseline-final</b> | <b>P-value</b>   |
|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------------------|------------------|---------------------------------|------------------|
| <b>JAKi</b>  | <b>4.05± 1.24</b> | <b>2.79± 1.00</b> | <b>2.98± 1.58</b> | <b>-1.46± 1.28</b>           | <b>&lt;0.001</b> | <b>-1.05± 1.67</b>              | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>BARI</b>  | 4.05± 1.07        | 3.15± 0.69        | 3.26± 1.63        | -0.85± 1.12                  | 0.032            | -0.79± 1.75                     | 0.079            |
| <b>TOFA</b>  | 4.28± 1.46        | 3.21± 1.77        | 3.57± 1.89        | -1.07± 1.16                  | 0.089            | -0.85± 1.93                     | 0.14             |
| <b>UPA</b>   | 4.23± 1.29        | 2.56± 1.04        | 2.96± 1.57        | -1.73± 1.15                  | <0.001           | -1.01± 1.85                     | 0.006            |
| <b>FILGO</b> | 3.85± 1.27        | 2.76± 1.13        | 2.44± 1.39        | -1.57± 1.64                  | 0.009            | -1.53± 1.04                     | <0.001           |

- **Des traitements efficaces dans des PR difficiles, mais utilisés tardivement et avec un taux d'arrêt élevé.**

# En pratique: Expérience multicentrique française



Analyse des 800 premiers patients initiant un JAKi entre 2019 et 2022, Comparant avant (P1) et après (P2) les alertes de sécurité ORAL Surveillance / PRAC.

|                                    | Study cohort<br>N = 800 | Baricitinib<br>N = 369 | Tofacitinib<br>N = 130 | Upadacitinib<br>b<br>N = 250 | Filgotinib<br>N = 51 |
|------------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------------|----------------------|
| Age at inclusion, mean (SD)        | 58.3 (13.4)             | 57.7 (13.2)            | 59.5 (12.7)            | 59 (13.3)                    | 57.1 (16.2)          |
| % of patients ≥ 65 yo              | 261 (32.6)              | 109 (29.5)             | 42 (32.3)              | 92 (36.8)                    | 18 (35.3)            |
| Sex – Female, n (%)                | 587 (73.4)              | 261 (70.7)             | 93 (71.5)              | 183 (73.2)                   | 50 (98.0)            |
| Smoking status – Active, n (%)     | 154 (19.3)              | 74 (20.1)              | 26 (20.0)              | 48 (19.2)                    | 6 (11.8)             |
| BMI, mean (SD)                     | 26.3 (5.5)              | 25.9 (5.6)             | 26.8 (5.2)             | 26.7 (5.4)                   | 25.0 (6.6)           |
| Time since diagnosis of RA         |                         |                        |                        |                              |                      |
| Missing                            | 18                      | 4                      | 3                      | 7                            | 4                    |
| Mean (SD)                          | 12.3 (10.2)             | 12.4 (10.4)            | 11.6 (9.6)             | 12.1 (10.1)                  | 14.6 (11.8)          |
| Positive ACPAs, n (%)              | 556 (69.5)              | 258 (69.9)             | 88 (67.7)              | 180 (72.0)                   | 30 (58.8)            |
| Positive RF, n (%)                 | 573 (71.6)              | 273 (74.0)             | 96 (73.8)              | 175 (70.0)                   | 29 (56.9)            |
| Positive ACPAs or RF, n (%)        | 626 (78.3)              | 290 (78.6)             | 101 (77.7)             | 197 (78.8)                   | 38 (74.5)            |
| DAS28-ESR, mean (SD)               | 4.2 (1.4)               | 4.1 (1.4)              | 4.1 (1.4)              | 4.3 (1.4)                    | 3.8 (1.2)            |
| Radiographic structural damage     | 397 (49.6)              | 194 (52.6)             | 75 (57.7)              | 106 (42.2)                   | 22 (43.1)            |
| Concomitant csDMARD, n (%)         | 275 (34.4)              | 124 (33.6)             | 47 (36.2)              | 88 (35.2)                    | 16 (31.4)            |
| Concomitant corticosteroids, n (%) | 182 (22.8)              | 94 (25.5)              | 27 (20.8)              | 55 (22.0)                    | 6 (11.8)             |
| Corticosteroids ≥10 mg/d, n (%)    | 71 (8.9)                | 30 (8.1)               | 9 (6.9)                | 30 (12.0)                    | 2 (3.9)              |
| At least 1 csDMARD before, n (%)   | 541 (67.8)              | 236 (64.1)             | 92 (70.8)              | 174 (69.6)                   | 39 (78.0)            |
| N cs/bDMARD before, mean (SD)      | 3.3 (2.4)               | 3.1 (2.4)              | 3.3 (2.4)              | 3.4 (2.4)                    | 4.3 (2.7)            |

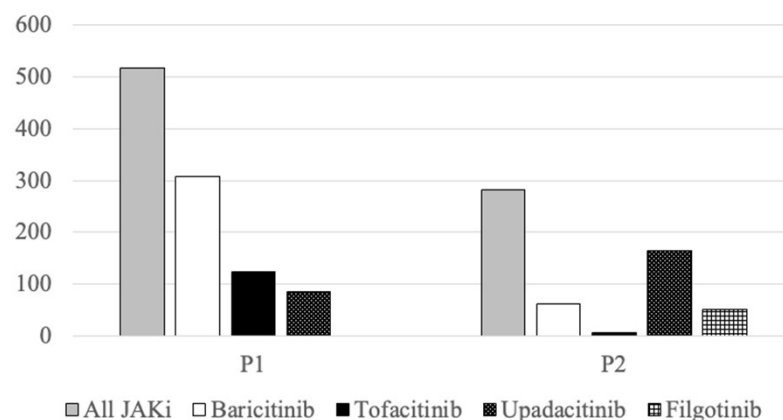
Truchetet ME, Prati C, Thevenot P, Bologna C, Carvajal Alegria G, Immediato Daien C, Cornec D, Dernis E, Fautrel B, Pariente A, Roux C, Salmon JH, Sellam J, Hucteau E, Bezin J, Avouac J. Impact of regulatory events on JAK inhibitor prescribing in rheumatoid arthritis: Insights from the French MAJIK Registry. Joint Bone Spine. 2026 Mar;93(2):106021.

# En pratique: Expérience multicentrique française



Après les alertes, on observe une **diminution nette des initiations de JAKi** (0,7/jour → 0,4/jour), principalement liée à une chute marquée de l'utilisation du baricitinib et du tofacitinib.

En parallèle, on note un **report vers les molécules plus récentes**, avec une forte augmentation de l'upadacitinib et l'arrivée du filgotinib.

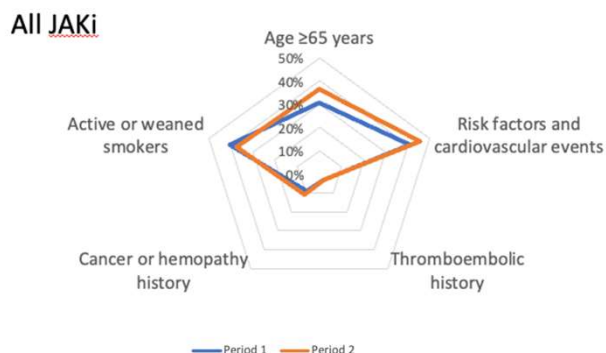


# En pratique: Expérience multicentrique française



## Profil des patients traités globalement stable

sans modification significative de l'âge, du risque cardiovasculaire ou des comorbidités, malgré les restrictions théoriques ciblant les patients à risque.



|   | P1, n (%)  | P2, n (%)  |
|---|------------|------------|
| <b>Patients with CV risk factors and/or CV events history</b> |            |            |
| All Jaki  | 212 (41.0) | 129 (45.6) |
| Tofacitinib   | 62 (12.0)  | 3 (1.1)    |
| Baricitinib   | 122 (23.6) | 29 (10.2)  |
| Upadacitinib  | 28 (5.4)   | 76 (26.9)  |
| Filgotinib  |            | 21 (7.4)   |
| <b>Patients with cancer history</b>                           |            |            |
| All Jaki  | 47 (9.1)   | 30 (10.6)  |
| Tofacitinib   | 9 (1.7)    | 1 (0.4)    |
| Baricitinib   | 28 (5.4)   | 6 (2.1)    |
| Upadacitinib  | 10 (1.9)   | 21 (7.4)   |
| Filgotinib  |            | 2 (0.7)    |

**Au cours des premiers mois, les alertes PRAC ont profondément modifié les choix de molécule (shift intra-classe) et réduit l'utilisation globale des JAKi, sans véritable modification du profil des patients traités → adaptation des prescripteurs plus pharmacologique que populationnelle.**

Truchetet ME, Prati C, Thevenot P, Bologna C, Carvajal Alegria G, Immediato Daien C, Cornec D, Dernis E, Fautrel B, Pariente A, Roux C, Salmon JH, Sellam J, Hucteau E, Bezin J, Avouac J. Impact of regulatory events on JAK inhibitor prescribing in rheumatoid arthritis: Insights from the French MAJIK Registry. Joint Bone Spine. 2026 Mar;93(2):106021.



# En pratique: Hors France, expérience italienne

- 21 centres, patients recevant un Jaki ou un bDMARDs avec une PR
- Etude rétrospective
- Données plus récentes: cohorte 1: 01/2022-01/2023 – cohorte 2: 01/2023-01/2024
- Profil global des patients: **largement inchangé** (âge, comorbidités, risque CV),
- mais période post-PRAC → **meilleure prise en charge du risque cardiovasculaire** (augmentation de l'utilisation des statines (8,25 % → 11,1 %) et **réduction des infarctus du myocarde** (0,90 % → 0,47 %,  $p=0,02$ ).

Table 2. Population characteristics and comorbidities before and after PRAC recommendations.

|                         | Before PRAC   | After PRAC    | <i>p</i> |
|-------------------------|---------------|---------------|----------|
| Number Patients         | 4421          | 4376          |          |
| Average Patients Center | 210.5 ± 177.4 | 208.3 ± 183.7 | NS       |
| Age                     | 46.1 ± 23.3   | 50.8 ± 21.9   | NS       |
| Female/Male             | 79.5/20.5%    | 78.8/21.2%    | NS       |
| Smokers                 | 8.60%         | 8.40%         | NS       |
| Hypertension            | 8.70%         | 9.70%         | NS       |
| Hypercholesterolemia    | 8.30%         | 7.20%         | NS       |
| Diabetes                | 4.50%         | 5.20%         | NS       |
| Myocardial Infarction   | 0.90%         | 0.47%         | 0.02     |
| Deep Vein Thrombosis    | 0.40%         | 0.52%         | NS       |
| Pulmonary Embolism      | 0.20%         | 0.30%         | NS       |
| 1-line treatment        | 117           | 96            | NS       |
| 2-line treatment        | 1113          | 1133          | NS       |
| 3-line treatment        | 2806          | 2814          | NS       |
| 4-line treatment        | 385           | 333           | NS       |

NS: not significant.

# En pratique: Hors France, expérience italienne

Après PRAC: **diminution significative de l'utilisation des JAKi** (-4,9 %, p=0,0003), (surtout le baricitinib, le tofacitinib et le filgotinib, tandis que l'upadacitinib reste globalement stable).

En parallèle, **un report vers les biothérapies** est observé, en particulier les anti-IL6 (+6,3 %) et dans une moindre mesure les anti-TNF.

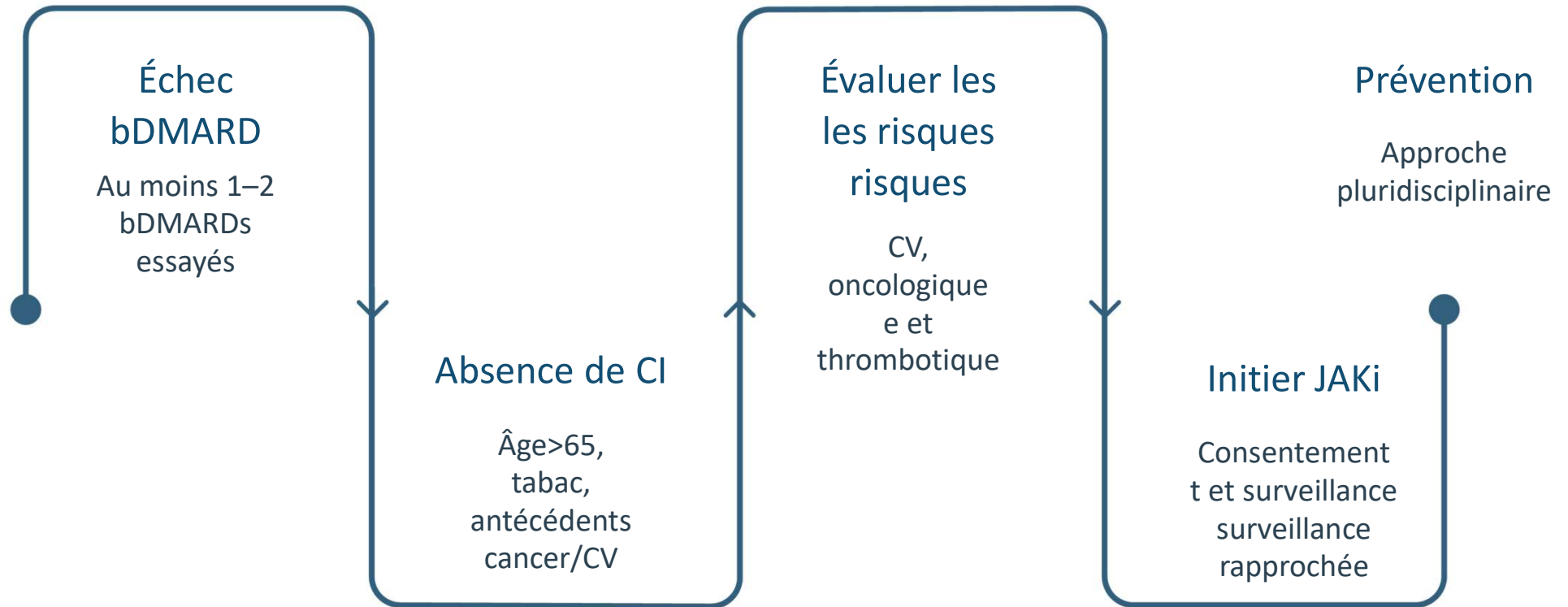
Au-delà d'un simple effet restrictif, le PRAC induit un changement de paradigme vers une médecine personnalisée, avec meilleure stratification du risque et optimisation globale de la prise en charge cardiovasculaire, plus qu'une véritable sélection des patients ou exclusion des JAKi.

Table 3. Percentage of b-DMARDs and tS-DMARDs before and after PRAC recommendations.

| % Average Treated Patients | Before PRAC | After PRAC | p      | % Differences |
|----------------------------|-------------|------------|--------|---------------|
| Anti-TNF $\alpha$          | 43.7        | 47.6       | 0.025  | 3.9           |
| Etanercept                 | 17.3        | 14.7       | 0.004  | -2.6          |
| Anti IL-6                  | 10.7        | 17         | 0.0001 | 6.3           |
| Anti IL-1                  | 2.5         | 2          | NS     | -0.5          |
| Abatacept                  | 8.3         | 7.7        | NS     | -0.6          |
| Rituximab                  | 3           | 4.5        | 0.0001 | 1.5           |
| JAK Inibitori (total)      | 22.2        | 17.3       | 0.0003 | -4.9          |
| Tofacitinib                | 6           | 4.6        | 0.0051 | -1.4          |
| Baricitinib                | 10          | 7          | 0.0002 | -3            |
| Upadacitinib               | 7.4         | 7.1        | NS     | -0.3          |
| Filgotinib                 | 8.4         | 6.9        | 0.012  | -1.5          |

NS: not significant.

# En pratique: et vous?



Ce processus décisionnel permet d'intégrer les recommandations PRAC, HAS et SFR dans la pratique quotidienne, quotidienne, en assurant une sélection rigoureuse et documentée des patients éligibles aux JAK inhibiteurs.

# Messages clés pour la pratique clinique

- 1 Stratifier systématiquement**  
Évaluer le risque CV, thromboembolique et oncologique avant toute initiation de JAKi
- 2 Documenter le parcours**  
Justifier l'échec ou l'intolérance aux bDMARDs dans le dossier patient — exigence HAS et PRAC
- 3 Sélectionner avec rigueur**  
Privilégier les patients jeunes, sans FDR CV majeur, non-fumeurs, sans ATCD néoplasiques
- 4 Informer, tracer et prévenir**  
Consentement éclairé sur les risques résiduels, réévaluation périodique du rapport bénéfique/risque – travail pluridisciplinaire sur la prévention du risque



# Nous sommes en 2026

## Le cas de Mr BL, 44 ans

PR séropositive active

Echec au MTX et à 1 anti-TNF

Comorbidités : non fumeur, BMI à 22

Question : quel traitement?



## Nous sommes en 2026 Le cas de Mr BL, 44 ans


PR séropositive active

Echec au MTX et à 1 anti-TNF

Comorbidités : non fumeur, BMI à 22

Question : quel traitement?

- ✓ **Forme orale**
- ✓ **Ecologie/économie**
- ✓ **Plusieurs dosages disponibles**
- ✓ **Demi-vie courte**
- ✓ **Rapidité d'action**
- ✓ **Absence d'immunogénicité**
- ✓ **Efficacité en monothérapie**
- ✓ **Epargne cortisonique**



*Au fil du temps, les rhumatologues ont affiné leur pratique avec une meilleure population cible et une meilleure prise en charge globale des risques chez tous les patients, quelque soit leur traitement*

*Les JAKI en 2026 c'est le bon patient, au bon moment, avec une bonne discussion et de la prévention*

Merci pour votre attention !



# Données de vie réelle

**Pr Guillermo CARVAJAL ALEGRIA**

Université de Tours – UFR Médecine

CHRU de Tours – Service de Rhumatologie

CNRS - UPR4301 département Nanomédicaments et Nanosondes

# Liens d'intérêt

- Abbvie, AlfaSigma, Biogen, BMS, Celltrion, Chugai, Fresenius-Kabi, Galapagos, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, UCB

# Données de vie réelle

- Efficacité et maintien en « vie réelle »
- Tolérance en « vie réelle »
  - Risque cardio-vasculaire
  - Risque thrombo-embolique
  - Risque oncologique
  - Risque infectieux

Pourquoi prescrire un inhibiteur de JAK ?

Quelle tolérance des inhibiteurs de JAK ?

# Données de vie réelle

- **Efficacité et maintien en « vie réelle »**
- Tolérance en « vie réelle »
  - Risque cardio-vasculaire
  - Risque thrombo-embolique
  - Risque oncologique
  - Risque infectieux

Quelle est l'efficacité des inhibiteurs de JAK en « vie réelle » ?

# Phase 4 : efficacité du filgotinib



## FILOSOPHY/PARROTFISH : Phase 4 observationnelle

 N=1 309

 Suivi à 2 ans\*

**High disease activity**  
DAS28-CRP >5.1  
CDAI >22

**Low disease activity**  
2.6 < DAS28-CRP ≤3.2  
2.8 < CDAI ≤10

**Moderate disease activity**  
3.2 < DAS28-CRP ≤5.1  
10 < CDAI ≤22

**Remission**  
DAS28-CRP ≤2.6  
CDAI ≤2.8

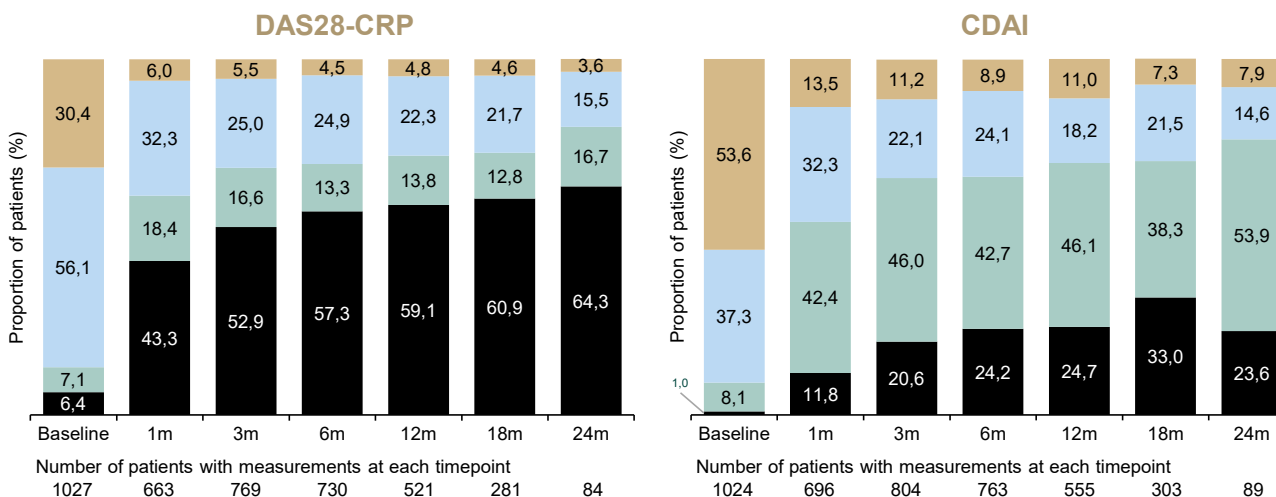


Figure adapted from Galloway J, et al. 2024.

**> 80 % des patients en rémission ou faible niveau d'activité**

\*Data cut-off interim analysis: January 2024, median follow-up of 366 days. Data shown are pooled data from FILOSOPHY and PARROTFISH studies  
AT, advanced therapy; CDAI, Clinical Disease Activity Index; CRP, C-reactive protein; DAS28, Disease Activity Score with 28 joints; FIL, filgotinib; GC, glucocorticoids; IQR, interquartile range; LDA, low disease activity; RA, rheumatoid arthritis  
Galloway J, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2024; 76 (suppl 9).

# Phase 4 : efficacité de l'upadacitinib

## UPHOLD : Phase 4 observationnelle

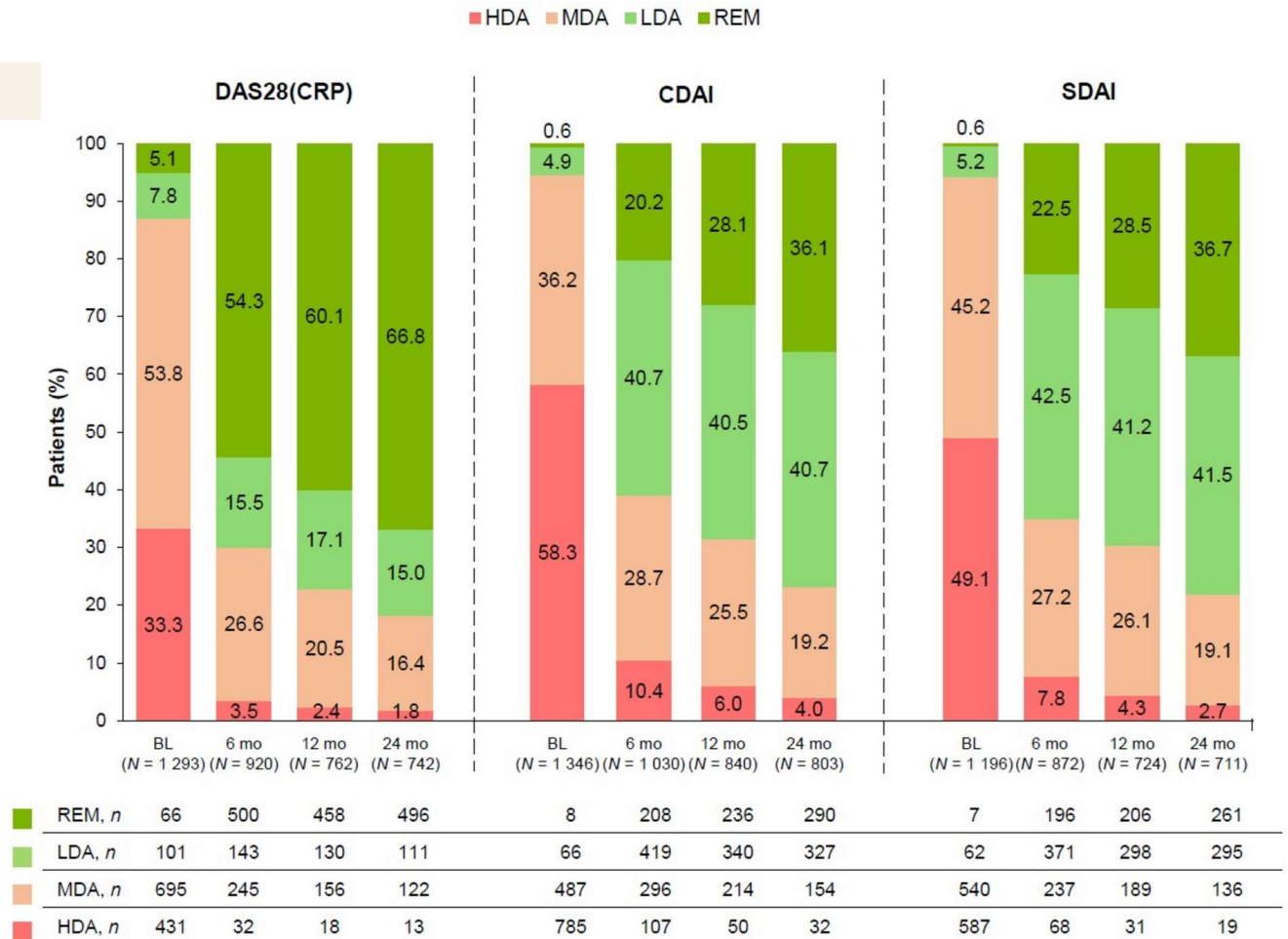


N=1 029



Suivi à 2 ans

**> 80 % des en rémission ou faible niveau d'activité**



# Phase 4 : efficacité du baricitinib

## RA-BE-REAL : Phase 4 observationnelle



N=673



Suivi à 2 ans

- 320 patients sous baricitinib
- 353 sous un biologique

**Meilleur contrôle de la maladie à 24 mois si elle est contrôlée dans les 3 premiers mois**

|                  | Clinical outcomes at 3 months |                  | Clinical outcomes at 24 months |                  | Clinical outcomes at 3 months |                  | Clinical outcomes at 24 months |                  |
|------------------|-------------------------------|------------------|--------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|--------------------------------|------------------|
|                  | Cohort A (N=190)              | Cohort B (N=174) | Cohort A (N=190)               | Cohort B (N=174) | Cohort A (N=130)              | Cohort B (N=179) | Cohort A (N=130)               | Cohort B (N=179) |
| CDAI score       | -15.7                         | -14.5            | -14.6                          | -11.9            | -8.6 (12.5)                   | -6.2 (12.4)      | -15.8                          | -12.0 (12.7)     |
| CFB              | (10.1)                        | (10.4)           | (10.9)                         | (12.2)           |                               |                  | (15.4)                         |                  |
| Remission, n (%) | 67 (35.3)                     | 58 (33.3)        | 42 (32.8)                      | 44 (37.0)        | 0 (0.0)                       | 0 (0.0)          | 6 (8.1)                        | 10 (8.2)         |
| LDA, n (%)       | 123 (64.7)                    | 116 (66.7)       | 63 (49.2)                      | 46 (38.7)        | 0 (0.0)                       | 0 (0.0)          | 26 (35.1)                      | 54 (44.3)        |
| Pain VAS         | -32.6                         | -27.5            | -26.2                          | -19.4            | -9.6 (27.2)                   | -8.6 (25.9)      | -20.4                          | -15.1            |
|                  | (24.7)                        | (26.2)           | (28.8)                         | (30.6)           |                               |                  | (31.3)                         | (26.5)           |
| HAQ-DI           | -0.4 (0.6)                    | -0.4 (0.6)       | -0.4 (0.7)                     | -0.3 (0.6)       | -0.2 (0.6)                    | -0.1 (0.5)       | -0.3 (0.6)                     | -0.2 (0.6)       |
| EQ-5D-5L VAS     | 15.8 (28.3)                   | 13.2 (29.5)      | 14.3 (28.0)                    | 11.6 (25.9)      | 7.7 (28.7)                    | 4.1 (26.0)       | 10.6 (28.3)                    | 9.2 (26.0)       |
| EQ-5D-5L utility | 0.2 (0.2)                     | 0.2 (0.2)        | 0.1 (0.3)                      | 0.1 (0.3)        | 0.1 (0.3)                     | 0.1 (0.2)        | 0.1 (0.3)                      | 0.1 (0.3)        |

All data are presented as mean (standard deviation) unless otherwise stated

CDAI Clinical Disease Activity Index, CFB change from baseline, EQ-5D-5L European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level, HAQ-DI Health Assessment Questionnaire-Disability Index, LDA low disease activity, VAS visual analogue scale (mm)

# Phase 4 : efficacité en monothérapie

FILOSOPHY/PARROTFISH : Phase 4 observationnelle



N=1 309



Suivi à 2 ans\*



**>80 % des patients en rémission ou faible niveau d'activité en monothérapie**

Figure 1. The proportion of patients with CDAI remission or LDA in monotherapy and combination therapy subgroups

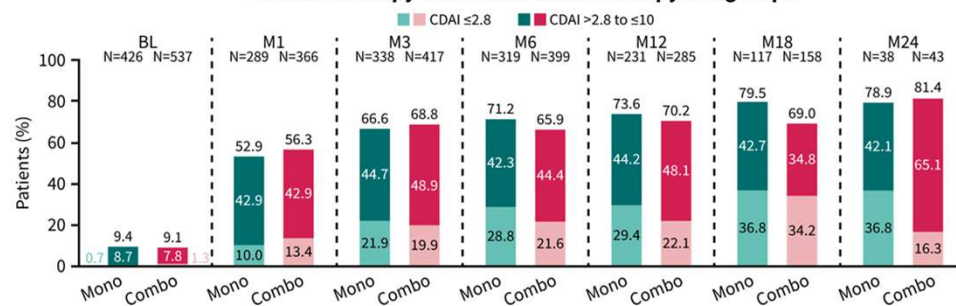
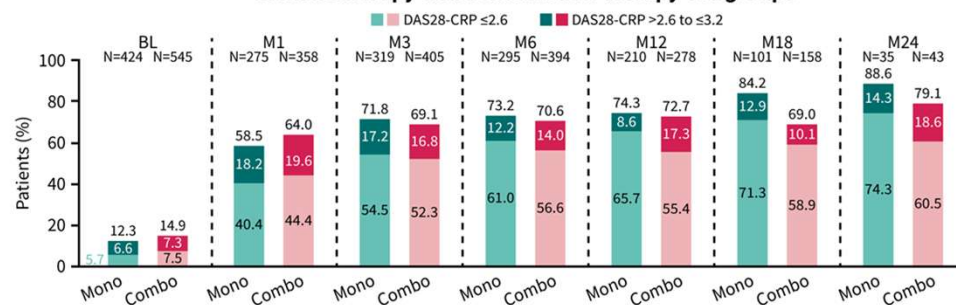


Figure 2. The proportion of patients with DAS28-CRP ≤ 2.6 or LDA in monotherapy and combination therapy subgroups



Data on File

As observed at the time of the data cut. No imputation of missing data was performed.

BL, baseline; CDAI, Clinical Disease Activity Index; combo, combination therapy;

DAS28-CRP, Disease Activity Score in 28 joints using C-reactive protein; LDA, low disease activity; M, month; mono, monotherapy.

# Phase 4 : efficacité sur les PROs



## FILOSOPHY/PARROTFISH : Phase 4 observationnelle

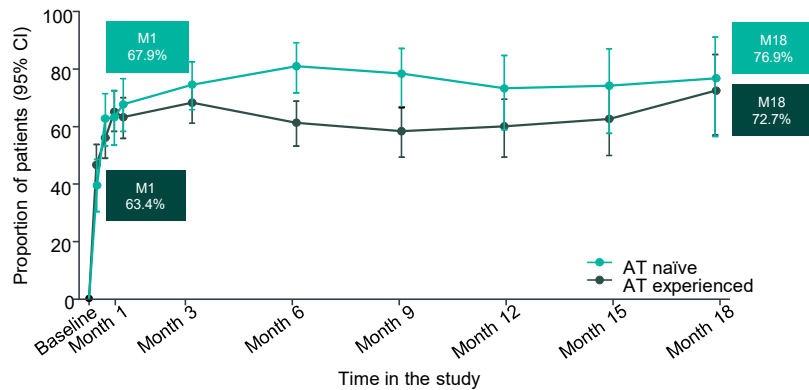


N=1 309

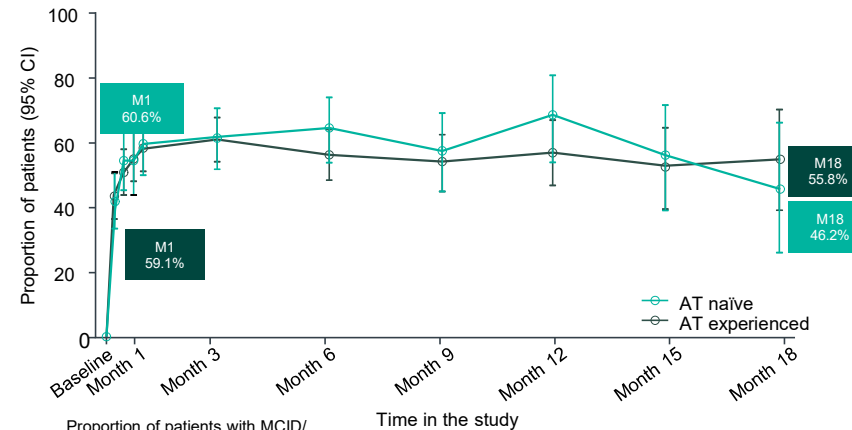


Suivi à 1,5 ans\*

Proportion de patients présentant une amélioration cliniquement significative du score de douleur sur l'échelle **EVA** par rapport à la valeur initiale<sup>#</sup>



Proportion de patients présentant une amélioration cliniquement significative du score **FACIT-Fatigue** par rapport à la valeur initiale<sup>#</sup>



|                | Baseline | Month 1 | Month 3 | Month 6 | Month 9 | Month 12 | Month 15 | Month 18 |
|----------------|----------|---------|---------|---------|---------|----------|----------|----------|
| AT-naïve       | 0/144    | 74/109  | 85/114  | 73/90   | 54/69   | 38/52    | 29/39    | 20/26    |
| AT-experienced | 0/255    | 121/191 | 134/196 | 99/161  | 79/135  | 61/102   | 42/67    | 32/44    |

|                | Baseline | Month 1 | Month 3 | Month 6 | Month 9 | Month 12 | Month 15 | Month 18 |
|----------------|----------|---------|---------|---------|---------|----------|----------|----------|
| AT-naïve       | 0/144    | 66/109  | 71/114  | 58/89   | 40/69   | 36/52    | 22/39    | 12/26    |
| AT-experienced | 0/250    | 110/186 | 119/192 | 91/159  | 71/131  | 59/102   | 35/66    | 24/43    |

- Une amélioration de la douleur et de la fatigue a été observée **dès la 1ere semaine<sup>2</sup>**
- Une **efficacité maintenue** chez les **patients n'ayant jamais reçu de traitement avancé** et ceux ayant déjà reçu un traitement avancé

Figures adapted from Avouac J, et al. 2024.

Data on file.

\*Data cut-off: July 2023, median follow-up of 322 days.

<sup>#</sup>Clinically meaningful improvement defined as a reduction of  $\geq 10$  mm on a 100-mm VAS; Clinically meaningful improvement defined as FACIT-Fatigue score (range 0-52) increase of  $\geq 4$ .

AT, advanced therapy; CI, confidence interval; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; MCID, minimal clinically important difference; VAS, visual analogue scale

# Phase 4 : maintien thérapeutique

FILOSOPHY/PARROTFISH : Phase 4 observationnelle

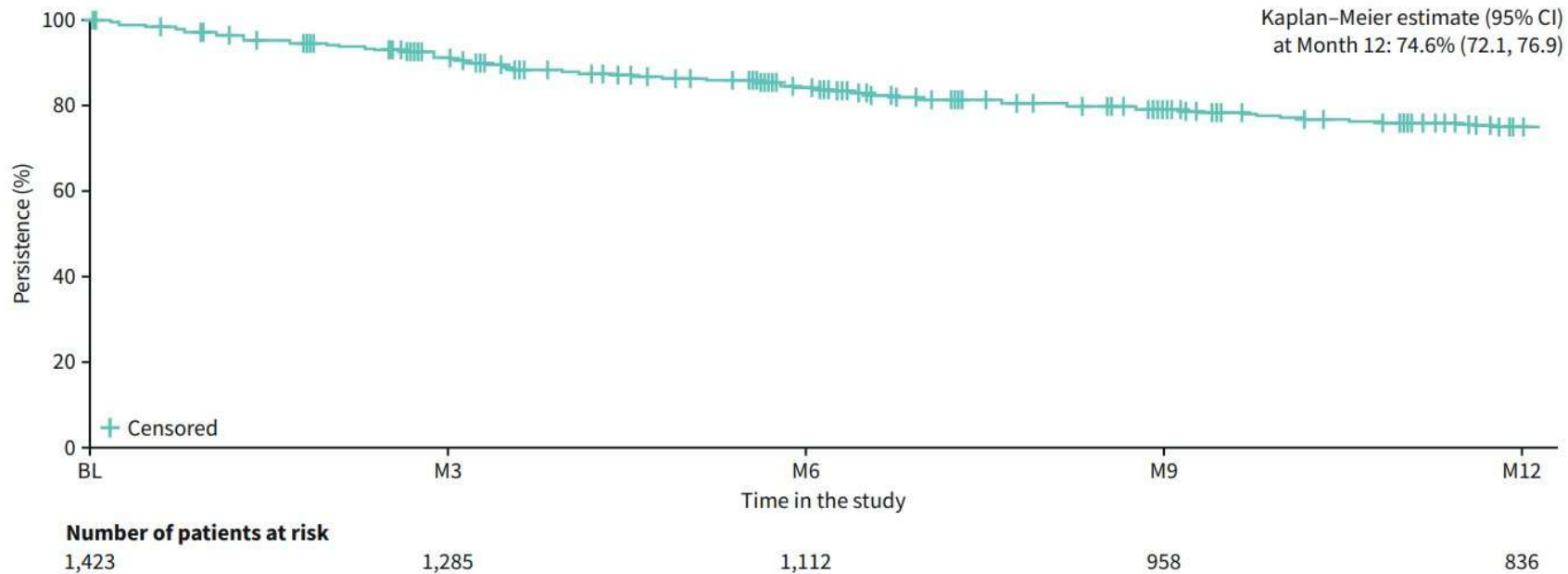


N=1 309



Suivi à 1 an\*

A 1 an, le taux de persévérance au traitement était de 75 %



Data on file.

The Kaplan-Meier plot illustrates time to treatment discontinuation or death within a 12-month follow-up period. In the absence of documented treatment discontinuation or death events, patients were censored at their last recorded treatment end date. Due to the interim nature of these data, some disposition records may still be incomplete. Kaplan-Meier estimates may therefore change as additional follow-up data become available.

BL, baseline; CI, confidence interval; CQR5, 5-Item Compliance Questionnaire for Rheumatology; M, Month.

# Données de vie réelle

- **Efficacité et maintien en « vie réelle »**
- Tolérance en « vie réelle »
  - Risque cardio-vasculaire
  - Risque thrombo-embolique
  - Risque oncologique
  - Risque infectieux

Quelle est l'efficacité des inhibiteurs de JAK en « vie réelle » ?

- **>80% des patients en faible niveau d'activité ou rémission après 2 ans de suivi**
- **Efficace (80% des patients) en monothérapie**
- **Efficacité rapide, dès la première semaine, et maintenue (2 ans) sur la douleur et la fatigue**

# Données de vie réelle

- **Efficacité et maintien en « vie réelle »**
- **Tolérance en « vie réelle »**
  - Risque cardio-vasculaire
  - Risque thrombo-embolique
  - Risque oncologique
  - Risque infectieux

## Questions pratiques :

- **JAKi vs anti-TNF ?**
- **Différences entre JAKi ?**
- **Cycling ou Switching en échec de JAKi ?**

# Rémission et faible niveau d'activité à 1 an sous inhibiteurs de JAK



**JAK-POT:** étude de « vraie vie » (19 registres, 31 846 trajectoires de traitement)

|   | JAKi*        | TNFi          | ABA          | IL-6Ri       |
|---|--------------|---------------|--------------|--------------|
| <b>Treatment courses, N<sup>†</sup></b>   | <b>5,067</b> | <b>11,376</b> | <b>1,877</b> | <b>2,517</b> |
| <b>Age, years, mean (SD)</b>              | 58.2 (12.5)  | 55.6 (13.3)   | 59.6 (12.5)  | 57.1 (12.8)  |
| <b>Disease duration, years, mean (SD)</b> | 11.8 (9.2)   | 9.2 (8.5)     | 11.1 (9.3)   | 11.2 (9.0)   |
| <b>Prior b/tsDMARDs (%)</b>               |              |               |              |              |
| 0   | 31.6         | 58.7          | 37.8         | 31.9         |
| 1   | 20.5         | 19.0          | 25.9         | 29.7         |
| 2   | 17.7         | 12.6          | 17.8         | 21.1         |
| ≥3  | 30.2         | 9.7           | 18.5         | 17.3         |
| <b>CDAI, mean (SD)</b>                    | 23.7 (13.3)  | 20.7 (12.7)   | 21.8 (12.3)  | 22.8 (13.2)  |
| <b>DAS28, mean (SD)</b>                   | 4.8 (1.5)    | 4.4 (1.5)     | 4.5 (1.5)    | 4.8 (1.5)    |

**Taux ajusté d'activité faible de la maladie selon le CDAI et taux de rémission à 12 mois‡**

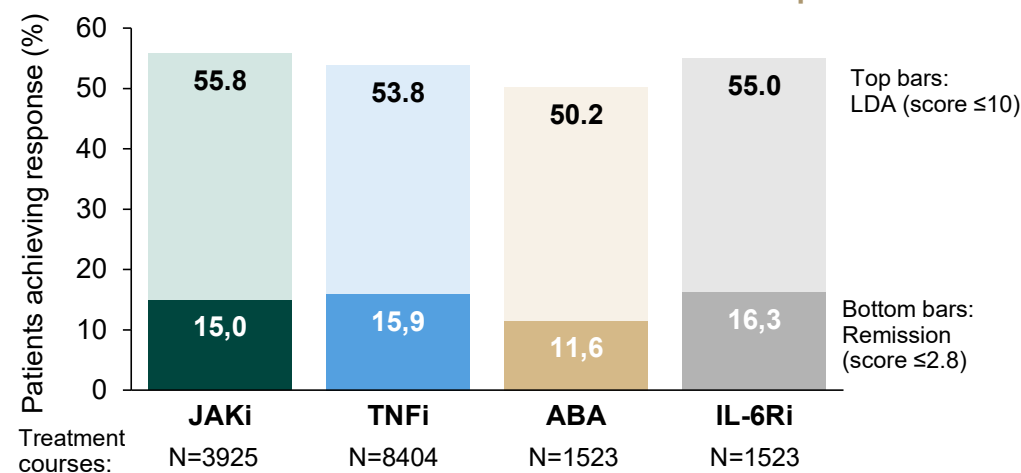


Figure adapted from Lauper K, et al. 2022.

\*Baricitinib, tofacitinib or upadacitinib; †20,837 treatment courses from 17 registries with individual treatment course-level data; ‡Includes pooled data from the 14 registers with individual treatment course-level data and available CDAI information during follow-up. Adjusted for age, gender, disease duration, seropositivity, number of previous treatments, concomitant treatment with csDMARDs, concomitant treatment with glucocorticoids, CRP, HAQ, CDAI at baseline, comorbidities, smoking and BMI, combined using a meta-analysis with random effect. ABA, abatacept; bDMARD, biologic disease-modifying antirheumatic drug; BMI, body mass index; CDAI, clinical disease activity index; CRP, C-reactive protein; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; DAS28, disease activity score in 28 joints; HAQ, Health Assessment Questionnaire; IL-6Ri, interleukin-6 receptor inhibitor; JAKi, Janus kinase inhibitor; LDA, low disease activity; RA, rheumatoid arthritis; SD, standard deviation; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor; tsDMARD, targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug. Lauper K, et al. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1358–1366.



# Rémission et faible niveau d'activité à 1 an sous inhibiteurs de JAK

JAK-POT: étude de « vraie vie » (19 registres, 31 846 trajectoires de traitement)

|                                    | JAKi*       | TNFi        | ABA         | IL-6Ri      |
|------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Treatment courses, N†              | 5,067       | 11,376      | 1,877       | 2,517       |
| Age, years, mean (SD)              | 58.2 (12.5) | 55.6 (13.3) | 59.6 (12.5) | 57.1 (12.8) |
| Disease duration, years, mean (SD) | 11.8 (9.2)  | 9.2 (8.5)   | 11.1 (9.3)  | 11.2 (9.0)  |
| Prior b/tsDMARDs (%)               |             |             |             |             |
| 0                                  | 31.6        | 58.7        | 37.8        | 31.9        |
| 1                                  | 20.5        | 19.0        | 25.9        | 29.7        |
| 2                                  | 17.7        | 12.6        | 17.8        | 21.1        |
| ≥3                                 | 30.2        | 9.7         | 18.5        | 17.3        |
| CDAI, mean (SD)                    | 23.7 (13.3) | 20.7 (12.7) | 21.8 (12.3) | 22.8 (13.2) |
| DAS28, mean (SD)                   | 4.8 (1.5)   | 4.4 (1.5)   | 4.5 (1.5)   | 4.8 (1.5)   |

Adjusted CDAI low disease activity rate and remission at 12 Months‡

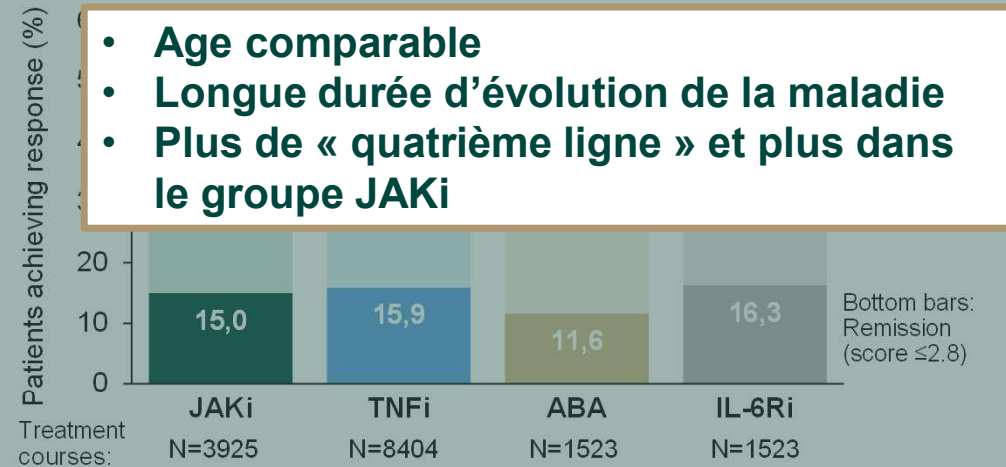


Figure adapted from Lauper K, et al. 2022.

\*Baricitinib, tofacitinib or upadacitinib; †20,837 treatment courses from 17 registries with individual treatment course-level data; ‡Includes pooled data from the 14 registers with individual treatment course-level data and available CDAI information during follow-up. Adjusted for age, gender, disease duration, seropositivity, number of previous treatments, concomitant treatment with csDMARDs, concomitant treatment with glucocorticoids, CRP, HAQ, CDAI at baseline, comorbidities, smoking and BMI, combined using a meta-analysis with random effect. ABA, abatacept; bDMARD, biologic disease-modifying antirheumatic drug; BMI, body mass index; CDAI, clinical disease activity index; CRP, C-reactive protein; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; DAS28, disease activity score in 28 joints; HAQ, Health Assessment Questionnaire; IL-6Ri, interleukin-6 receptor inhibitor; JAKi, Janus kinase inhibitor; LDA, low disease activity; RA, rheumatoid arthritis; SD, standard deviation; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor; tsDMARD, targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug. Lauper K, et al. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1358–1366.



# Rémission et faible niveau d'activité à 1 an sous inhibiteurs de JAK

JAK-POT: étude de « vraie vie » (19 registres, 31 846 trajectoires de traitement)

|                       | JAKi*       | TNFi        | ABA         | IL-6Ri      |
|-----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Treatment courses, N† | 5,067       | 11,376      | 1,877       | 2,517       |
| Age, years, mean (SD) | 58.2 (12.5) | 55.6 (13.3) | 59.6 (12.5) | 57.1 (12.8) |
| CDAI, mean (SD)       | 23.7 (13.3) | 20.7 (12.7) | 21.8 (12.3) | 22.8 (13.2) |
| DAS28, mean (SD)      | 4.8 (1.5)   | 4.4 (1.5)   | 4.5 (1.5)   | 4.8 (1.5)   |

• Par rapport aux inhibiteurs du TNF, les JAKi ont été moins souvent arrêtés pour cause d'inefficacité (HR ajusté : 0,75 ; IC à 95 % : 0,67-0,83)

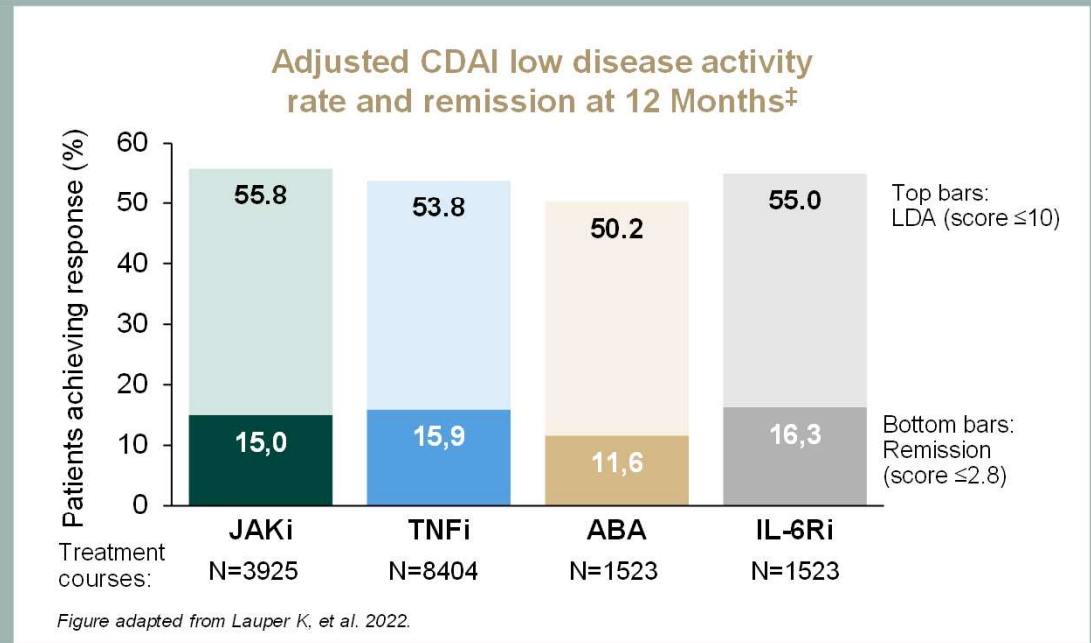


Figure adapted from Lauper K, et al. 2022.

\*Baricitinib, tofacitinib or upadacitinib; †20,837 treatment courses from 17 registries with individual treatment course-level data; ‡Includes pooled data from the 14 registers with individual treatment course-level data and available CDAI information during follow-up. Adjusted for age, gender, disease duration, seropositivity, number of previous treatments, concomitant treatment with csDMARDs, concomitant treatment with glucocorticoids, CRP, HAQ, CDAI at baseline, comorbidities, smoking and BMI, combined using a meta-analysis with random effect. ABA, abatacept; bDMARD, biologic disease-modifying antirheumatic drug; BMI, body mass index; CDAI, clinical disease activity index; CRP, C-reactive protein; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; DAS28, disease activity score in 28 joints; HAQ, Health Assessment Questionnaire; IL-6Ri, interleukin-6 receptor inhibitor; JAKi, Janus kinase inhibitor; LDA, low disease activity; RA, rheumatoid arthritis; SD, standard deviation; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor; tsDMARD, targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug. Lauper K, et al. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1358-1366.

# Comparaison de la rémission CDAI à 6 mois

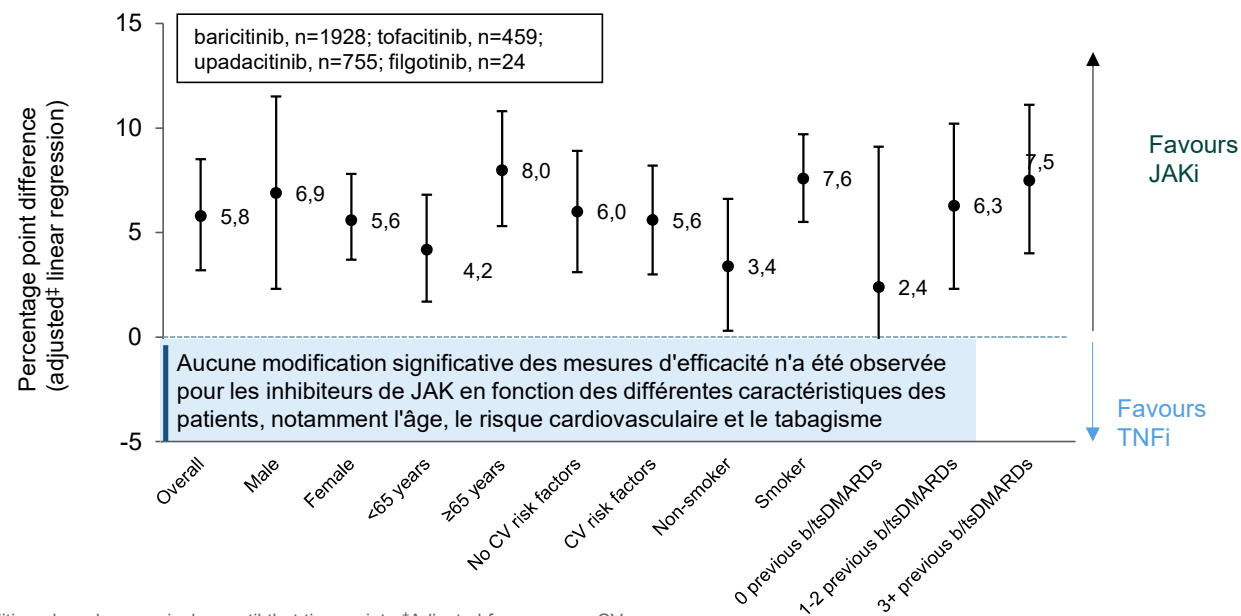


**ARTIS:** patients with RA initiating treatment with JAKi, non-TNFi bDMARDs or TNFi between 2016 and 2022 (N=13,493)

- 60 ans
- 7 à 13 ans évolution de la maladie (médiane)
- 50% de « quatrième ligne » et plus dans le groupe JAKi

**Signal concordant entre les groupes en faveur des JAKi**

**Différence dans la proportion de patients ayant atteint une rémission selon le CDAI† à 6 mois sous JAKi par rapport aux TNFi**



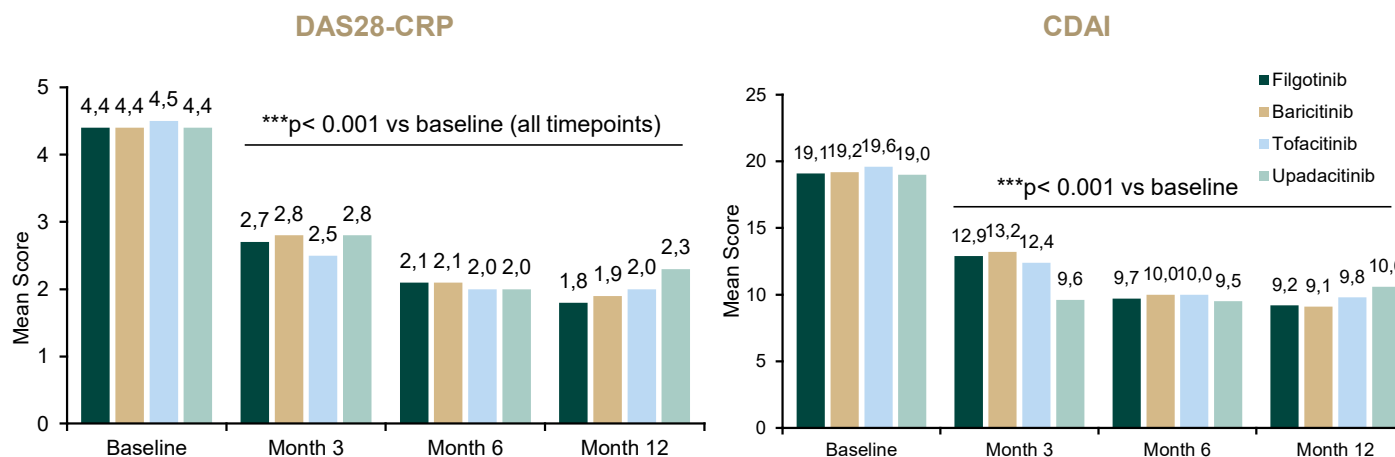
†Remission was defined as a CDAI values of  $\leq 2.8$  at a rheumatology visit within this window, also conditioned on drug survival up until that time-point.; ‡Adjusted for age, sex, CV risk, smoking status, DAS28 response and CDAI remission at initiation, line of therapy, seropositive RA, HAQ, pain VAS, RA duration, history of joint surgery, csDMARD use, prednisolone use, year, origin and education.  
bDMARD, biologic synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug; CDAI, clinical disease activity index; csDMARD, conventional synthetic DMARD; CV, cardiovascular; DAS28, Disease Activity Score-28; HAQ, Health Assessment Questionnaire; JAKi, Janus kinase inhibitor; RA, rheumatoid arthritis; RCT, randomised controlled trial; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor; VAS, visual analogue scale.  
Bower H, et al. *RMD Open* 2023;9:e003648.

Figure adapted from Bower H, et al. 2023.

# Evolution de l'activité de la maladie avec les 4 inhibiteurs de JAK



**ELECTRA-*i***: Étude monocentrique menée en Italie auprès de patients atteints de PR-D2T ayant reçu un inhibiteur de JAK pendant une période de 12 mois (N = 115)\*



Figures adapted from Benucci M, et al. 2024.

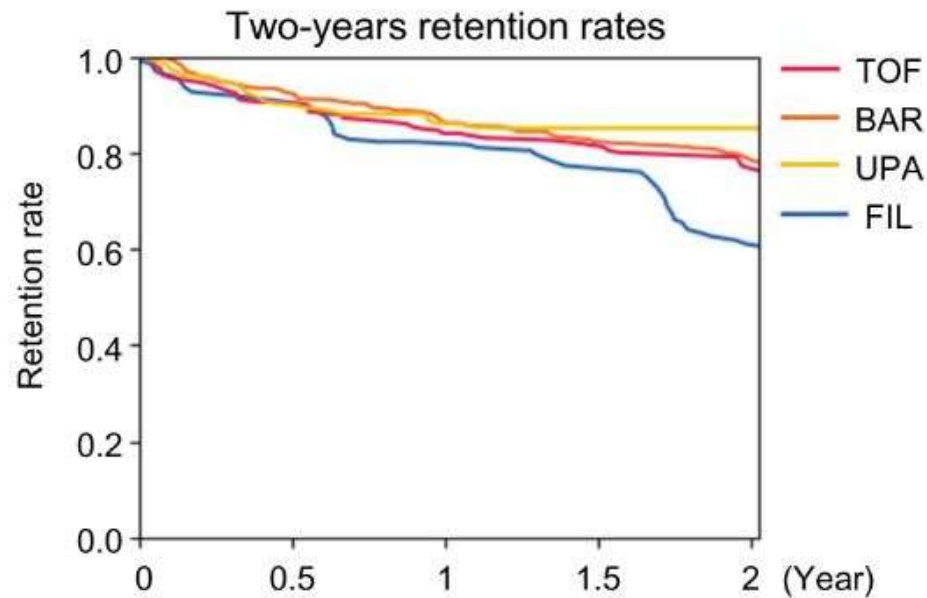
**Amélioration du DAS28-CRP et du CDAI avec les 4 JAKi**

\*Follow-up from September 2022 to September 2023. BARI 8 mg qd, FIL 200 mg qd, TOFA 10 mg qd, UPA 15 mg qd  
 BARI, baricitinib; CDAI, Clinical Disease Activity Index; CI, confidence interval; D2T-RA, difficult to treat rheumatoid arthritis; DAS28, Disease Activity Score with 28 joints; FIL, filgotinib; JAKi, Janus kinase inhibitor; HAQ, Health Assessment Questionnaire; MAE, major adverse cardiovascular event; MTX, methotrexate; qd, once daily; SD, standard deviation; TOFA, tofacitinib; UPA, upadacitinib; VAS, visual analogue scale  
 Benucci M, et al. *J Clin Med* 2024;13:1821.

# Maintien des différents JAKi dans le registre japonais FIRST



**FIRST** : Etude multicentrique prospective japonaise (N=607 trajectoires de traitement)



|     | Patients at risk   |     |     |     |     |
|-----|--------------------|-----|-----|-----|-----|
| TOF | 159                | 137 | 125 | 112 | 106 |
| BAR | 262                | 198 | 161 | 125 | 106 |
| UPA | 122                | 101 | 85  | 71  | 60  |
| FIL | 64                 | 53  | 46  | 39  | 25  |
|     | Retention rate (%) |     |     |     |     |
| TOF | 100                | 88  | 84  | 80  | 77  |
| BAR | 100                | 91  | 86  | 82  | 79  |
| UPA | 100                | 89  | 86  | 85  | 85  |
| FIL | 100                | 87  | 82  | 77  | 60  |

**Maintien comparable entre les 4 inhibiteurs de JAK dans le registre japonais**

# Comparaison du maintien des « pan-JAK » et des inhibiteurs sélectifs de JAK



Étude rétrospective, observationnelle et monocentrique portant sur 181 patients atteints d'un RIC traités soit par un inhibiteur pan-JAK, soit par un inhibiteur sélectif de JAK1

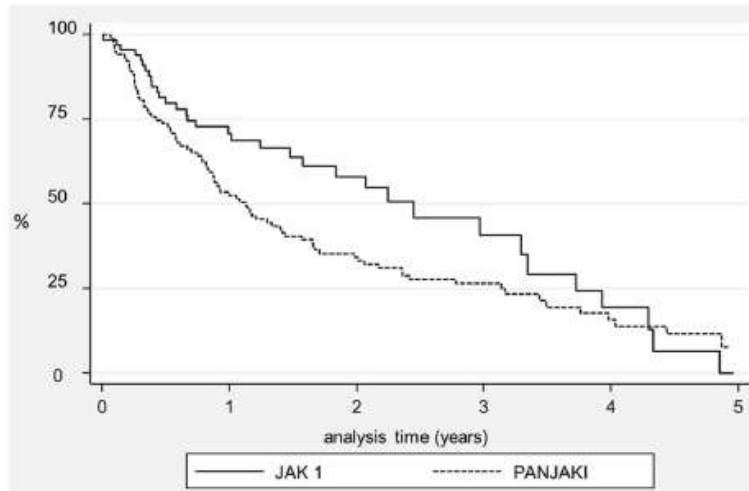


Figure 3. Kaplan-Meier survival estimate curve.

- Arrêts liés aux évènements indésirables :
- JAK1 : 17%
- Pan-JAK : 25%
- Facteurs associés à un arrêt :
  - Femme
  - Maladie ou FdR CV
  - SpA
  - Pan-JAK

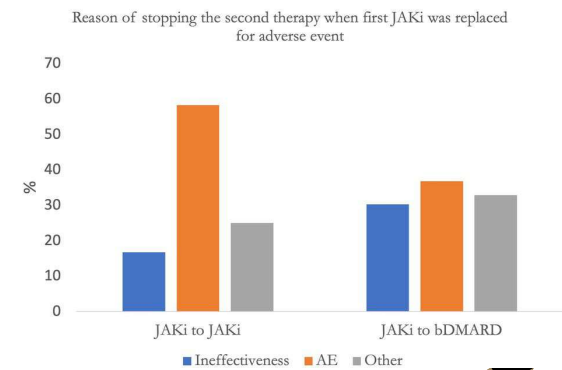
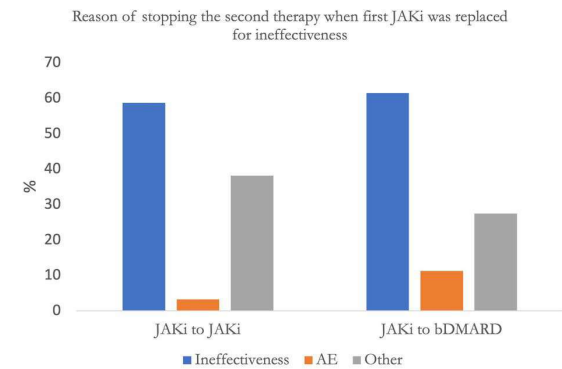
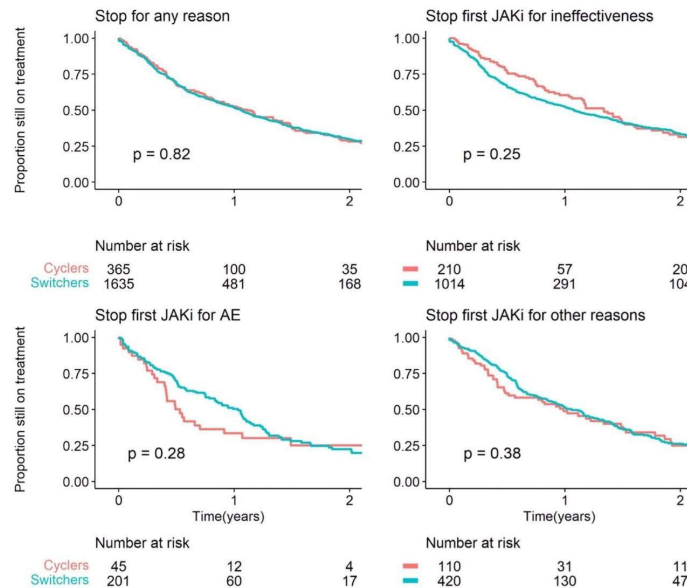
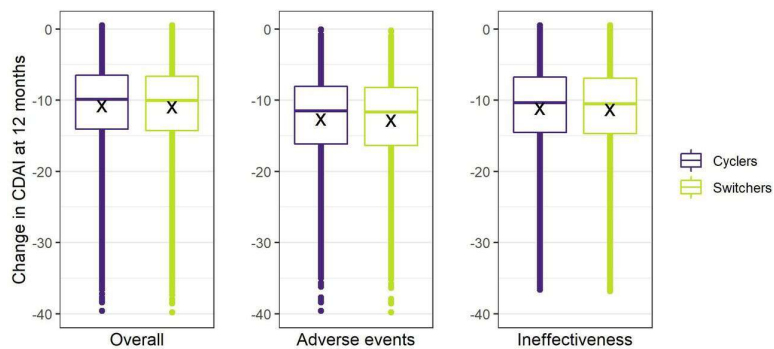
**Maintien en faveur des inhibiteurs sélectifs JAK1 dans le registre espagnol**

# En cas d'échec des inhibiteurs de JAK : *cycling* ou *switching* ?



**JAK-POT:** étude de « vraie vie » (19 registres, 31 846 trajectoires de traitement)

- **Cycling** : autre JAKi (n=365)
- **Switching** : autre mécanisme d'action (n=1635)
- **Maintien du traitement**
- **CDAI**

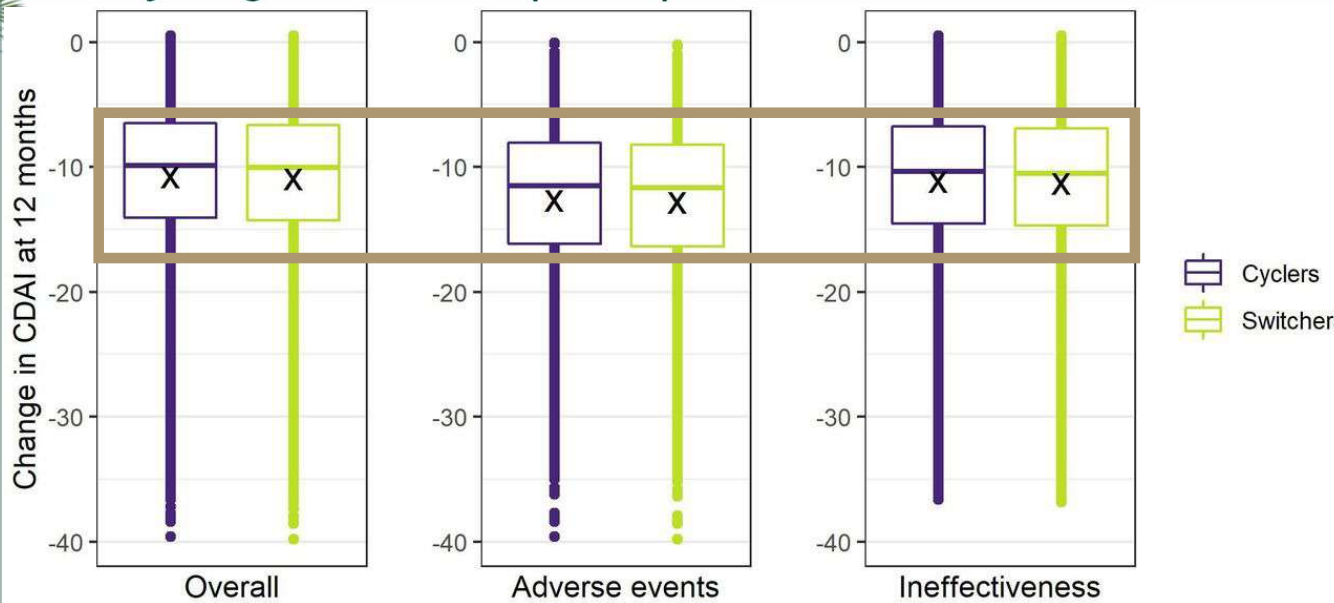


# En cas d'échec des inhibiteurs de JAK : *cycling* ou *switching* ?

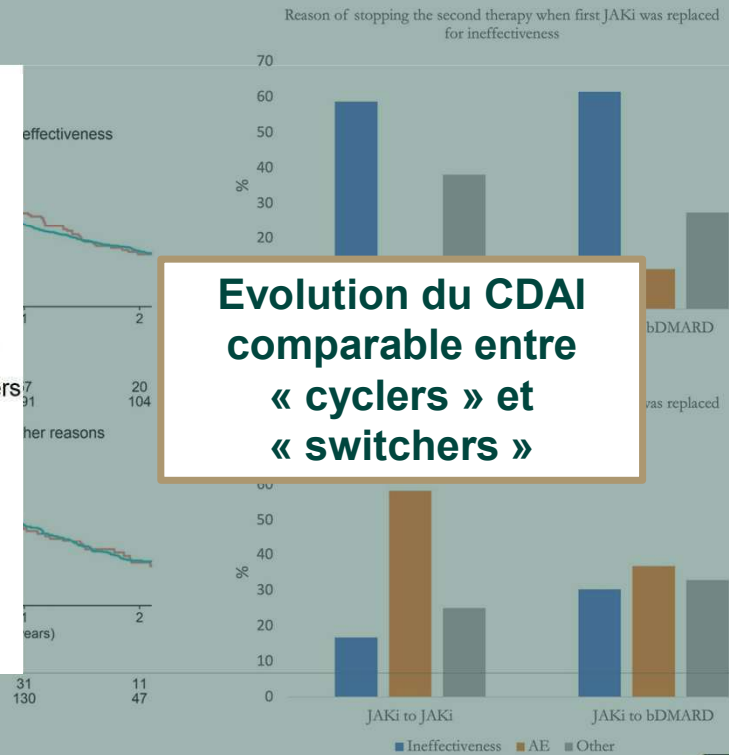


JAK-POT: étude de « vraie vie » (19 registres, 31 846 trajectoires de traitement)

## • Cycling : autre JAKi (n=365)



|           |     |    |    |     |     |    |
|-----------|-----|----|----|-----|-----|----|
| Cyclers   | 45  | 12 | 4  | 110 | 31  | 11 |
| Switchers | 201 | 60 | 17 | 420 | 130 | 47 |



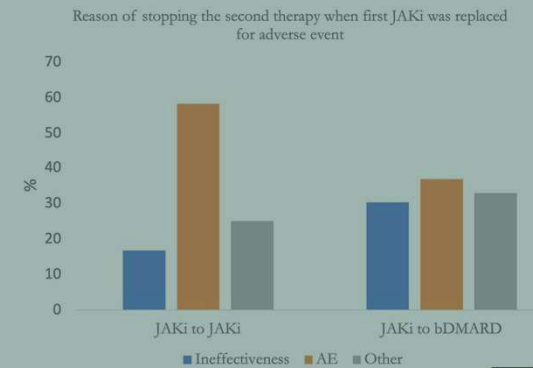
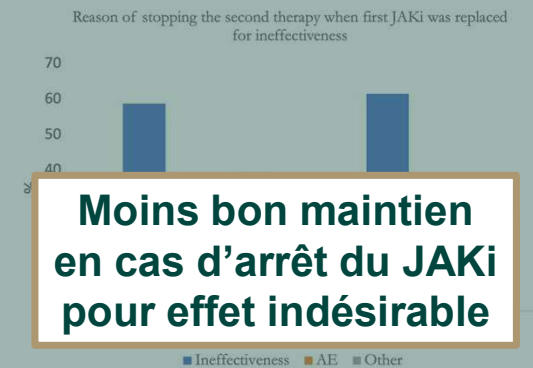
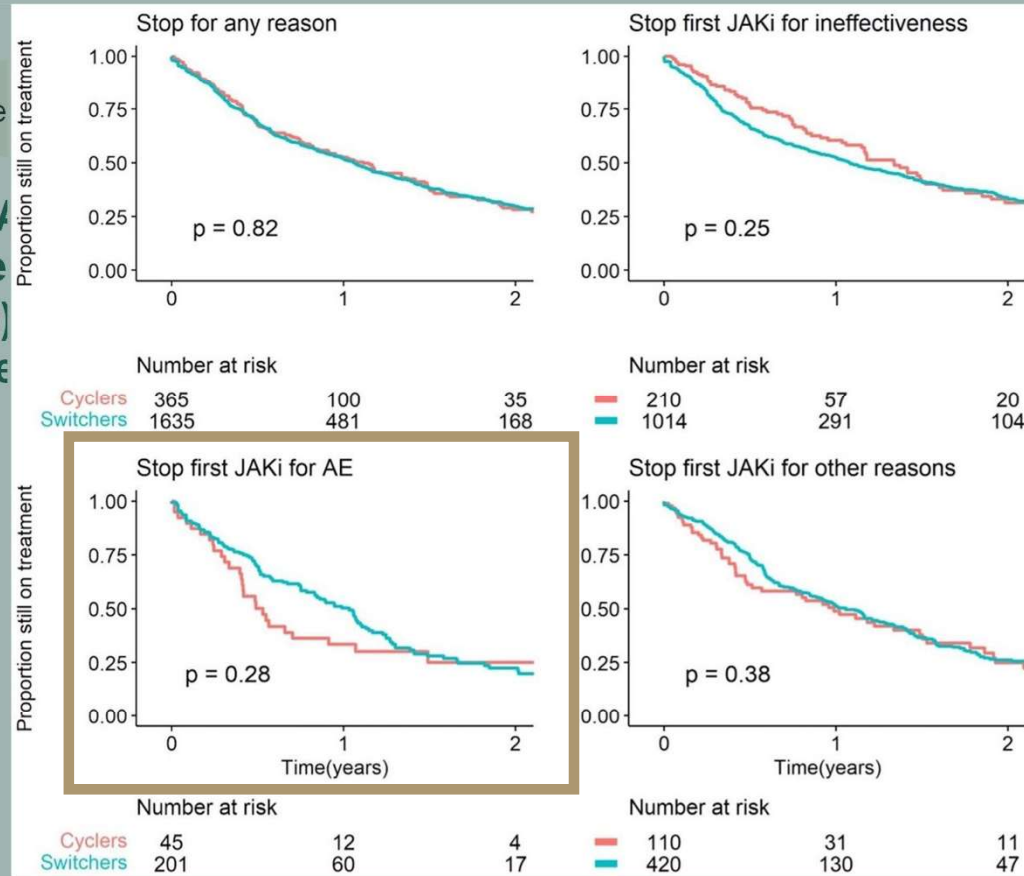
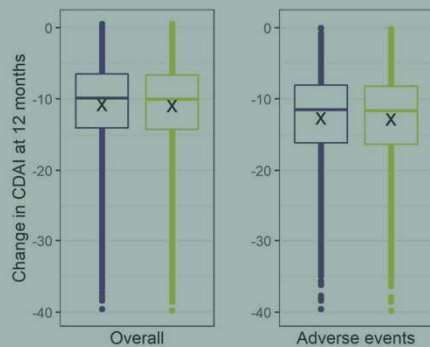
**Evolution du CDAI comparable entre « cyclers » et « switchers »**

# En cas d'échec des inhibiteurs de JAK : *cycling* ou *switching* ?



JAK-POT: étude de « vraie vie »

- **Cycling** : autre JAKi
- **Switching** : autre d'action (n=1635)
- **Maintien du traitement**
- **CDAI**



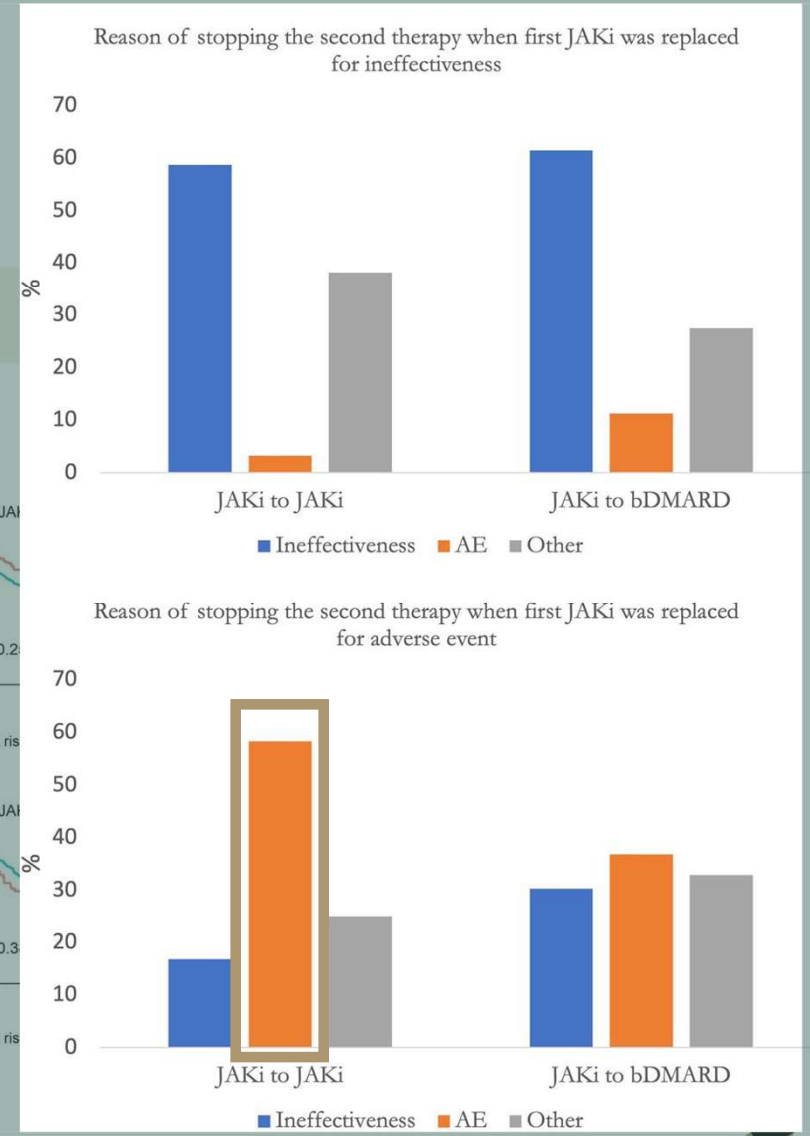
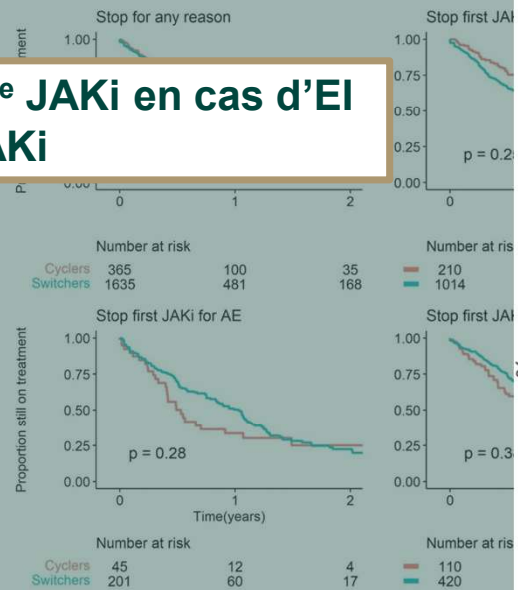
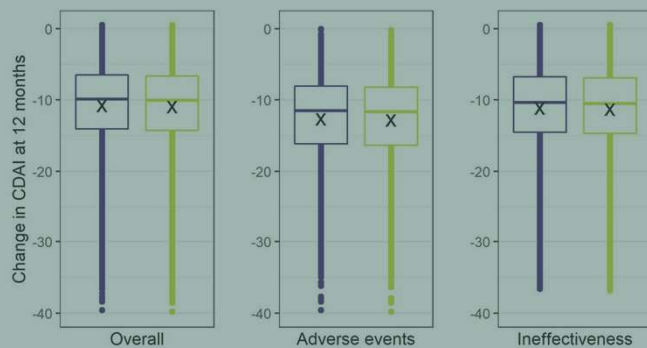
**Moins bon maintien en cas d'arrêt du JAKi pour effet indésirable**

# En cas d'échec des inhibiteurs de JAK : *cycling* ou *switching* ?

JAK-POT: étude de « vraie vie » (19 registres, 31 846 trajectoires de traitement)

- Cycling : autre JAKi (n=365)
- Switching : autre mécanisme d'action (n=1635)
- Maladie
- CD

**Attention aux EI avec un 2<sup>ème</sup> JAKi en cas d'EI avec le 1<sup>er</sup> JAKi**



# Données de vie réelle

- **Efficacité et maintien en « vie réelle »**
- Tolérance en « vie réelle »
  - Risque cardio-vasculaire
  - Risque thrombo-embolique
  - Risque oncologique
  - Risque infectieux

## Questions pratiques :

- **JAKi vs anti-TNF ?**
  - **Données discordantes**
- **Différences entre JAKi ?**
  - **Données discordantes**
- **Cycling ou Switching en échec de JAKi ?**
  - **Attention cas d'arrêt du premier JAKi pour EI**

# Données de vie réelle

- Efficacité et maintien en « vie réelle »
- **Tolérance en « vie réelle »**
  - Risque cardio-vasculaire
  - Risque thrombo-embolique
  - Risque oncologique
  - Risque infectieux

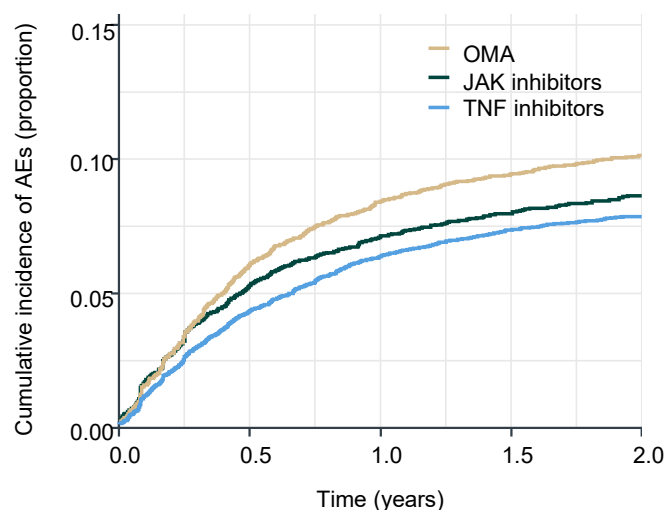
Quelle tolérance des inhibiteurs de JAK ?

# Arrêts dus aux évènements indésirables



**JAK-POT**: étude de vie réelle portant sur des patients atteints de PR commençant un traitement par JAKi, TNFi ou autres agents biologiques (17 registres, N = 33 511 patients pour 46 913 cycles de traitement)

## Incidence brute cumulée des arrêts de traitement dus à des effets indésirables



- **Risque d'arrêt du traitement comparable entre anti-TNF et JAKi**
- **Risque plus élevé avec les autres modes d'action**
- **Risque plus faible avec les anti-TNF vs JAKi chez les patients  $\geq 65$  ans et au moins 1 FdRCV**
- **0,79 IC95% [0,65-0,97]**

\*Baricitinib (43%), tofacitinib (40%), filgotinib (2%) and upadacitinib (15%); \*\*P-value  $\leq 0.05$  (driven by IL-6R inhibitors)

<sup>a</sup>Baseline covariates included patient, disease and treatment characteristics, namely gender, age, BMI, smoking status, disease activity, disease duration, seropositivity, number of prior b/tsDMARDs, concomitant csDMARDs or GCs, functional status and CRP. Further adjustments made for pre-existing interstitial lung disease, CV disease, infections, malignancies, diabetes, depression, hypertension and hyperlipidaemia.

AE, adverse event; bDMARD, biological DMARD; CI, confidence interval; DAS28, Disease Activity Score 28; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; HR, hazard rate; JAKi, Janus kinase inhibitor; OMA, other modes of action; RA, rheumatoid arthritis; SD, standard deviation; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor; tsDMARD, targeted synthetic DMARD

Aymon R, et al. *Ann Rheum Dis*. 2024 Mar 12;83(4):421-428.

Figure adapted from Aymon R, et al. 2024.

ALFASIGMA

# Données de vie réelle

- Efficacité et maintien en « vie réelle »
- **Tolérance en « vie réelle »**
  - **Risque cardio-vasculaire**
  - Risque thrombo-embolique
  - Risque oncologique
  - Risque infectieux

# Evènement cardio-vasculaire dans les registres de JAK-POT



Tous les patients

Patients > 50 ans et ≥ 1 FdRCV

Patients avec antécédent CV

**Table 2.** Crude and adjusted incidence and IRRs of MACEs for within-registry and combined data analysis\*

|   | PYs    | MACEs | IR per 1,000 PYs (95% CI) | Unadjusted IRR (95% CI)       | Adjusted IRR (95% CI)         |
|---|--------|-------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>Within-registry analysis<sup>a</sup></b> |        |       |                           |                               |                               |
| TNFi  | 45,432 | 344   | 7.57 (6.79–8.42)          | 1 (ref)                       | 1 (ref)                       |
| JAKi  | 16,786 | 117   | 6.97 (5.76–8.35)          | 1.12 (0.91–1.39)              | 0.96 (0.60–1.54)              |
| bDMARD-OMA                                  | 23,951 | 282   | 11.77 (10.44–13.23)       | 1.70 (1.45–1.99) <sup>b</sup> | 1.35 (1.10–1.66) <sup>b</sup> |
| <b>Combined data analysis<sup>c</sup></b>   |        |       |                           |                               |                               |
| TNFi  | 50,042 | 125   | 2.50 (2.08–2.98)          | 1 (ref)                       | 1 (ref)                       |
| JAKi  | 25,113 | 62    | 2.47 (1.89–3.16)          | 0.99 (0.73–1.34)              | 0.89 (0.63–1.25)              |
| bDMARD-OMA                                  | 27,428 | 102   | 3.72 (3.03–4.51)          | 1.49 (1.15–1.93) <sup>b</sup> | 1.19 (0.90–1.58)              |

**Taux d'incidence < 1/100 patient-année, pas de surrisque avec les inhibiteurs de JAK**

# Evènement cardio-vasculaire dans les registres de JAK-POT



Tous les patients

Patients > 50 ans et ≥ 1 FdRCV

Patients avec antécédent CV

**Table 4.** Crude and adjusted incidence and IRRs of MACEs for within-registry and combined data analysis in the randomized controlled trial duplicate cohort (aged ≥50 years and with at least one cardiovascular risk factor)

|   | PYs    | MACEs | IR per 1,000 PYs (95% CI) | Unadjusted IRR (95% CI)       | Adjusted IRR (95% CI)         |
|---|--------|-------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>Within-registry analysis<sup>a</sup></b> |        |       |                           |                               |                               |
| TNFi  | 21,628 | 258   | 11.93 (10.52–13.48)       | 1 (ref)                       | 1 (ref)                       |
| JAKi  | 9,027  | 91    | 10.08 (8.12–12.38)        | 1.02 (0.80–1.32)              | 0.57 (0.12–2.66)              |
| bDMARD-OMA                                  | 13,256 | 224   | 16.90 (14.76–19.26)       | 1.46 (1.22–1.75) <sup>b</sup> | 1.11 (0.43–2.94)              |
| <b>Combined data analysis<sup>c</sup></b>   |        |       |                           |                               |                               |
| TNFi  | 21,136 | 94    | 4.45 (3.59–5.44)          | 1 (ref)                       | 1 (ref)                       |
| JAKi  | 11,440 | 41    | 3.58 (2.57–4.86)          | 0.81 (0.56–1.17)              | 1.11 (0.55–2.22)              |
| bDMARD-OMA                                  | 12,933 | 70    | 5.41 (4.22–6.84)          | 1.22 (0.89–1.66)              | 1.36 (1.07–1.72) <sup>b</sup> |

**Taux d'incidence ≈ 1/100 patient-année, pas de surrisque avec les inhibiteurs de JAK**

# Evènement cardio-vasculaire dans les registres de JAK-POT



Tous les patients

Patients > 50 ans et ≥ 1  
FdRCV

Patients avec  
antécédent CV

**Table 5.** Crude and adjusted incidence and IRRs of MACEs for within-registry and combined data analysis in patients with a history of cardiovascular disease\*

|                                       | PYs   | MACEs | IR per 1,000<br>PYs (95% CI) | Unadjusted<br>IRR (95% CI) | Adjusted IRR (95% CI) |
|---------------------------------------|-------|-------|------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Within-registry analysis <sup>a</sup> |       |       |                              |                            |                       |
| TNFi                                  | 2,841 | 52    | 18.30 (13.67–24.00)          | 1 (ref)                    | NA                    |
| JAKi                                  | 1,607 | 26    | 16.18 (10.57–23.71)          | 1.00 (0.62–1.60)           | NA                    |
| bDMARD-OMA                            | 2,623 | 67    | 25.54 (19.80–32.44)          | 1.49 (0.77–2.88)           | NA                    |
| Combined data analysis <sup>b</sup>   |       |       |                              |                            |                       |
| TNFi                                  | 5,517 | 32    | 5.80 (3.97–8.19)             | 1 (ref)                    | 1 (ref)               |
| JAKi                                  | 2,827 | 19    | 6.72 (4.05–10.50)            | 1.16 (0.67–2.00)           | 1.06 (0.56–2.02)      |
| bDMARD-OMA                            | 4,068 | 35    | 8.60 (5.99–11.97)            | 1.48 (0.91–2.42)           | 1.40 (0.80–2.43)      |

**Taux d'incidence 1-2/100 patient-année, pas de surrisque avec les inhibiteurs de JAK**

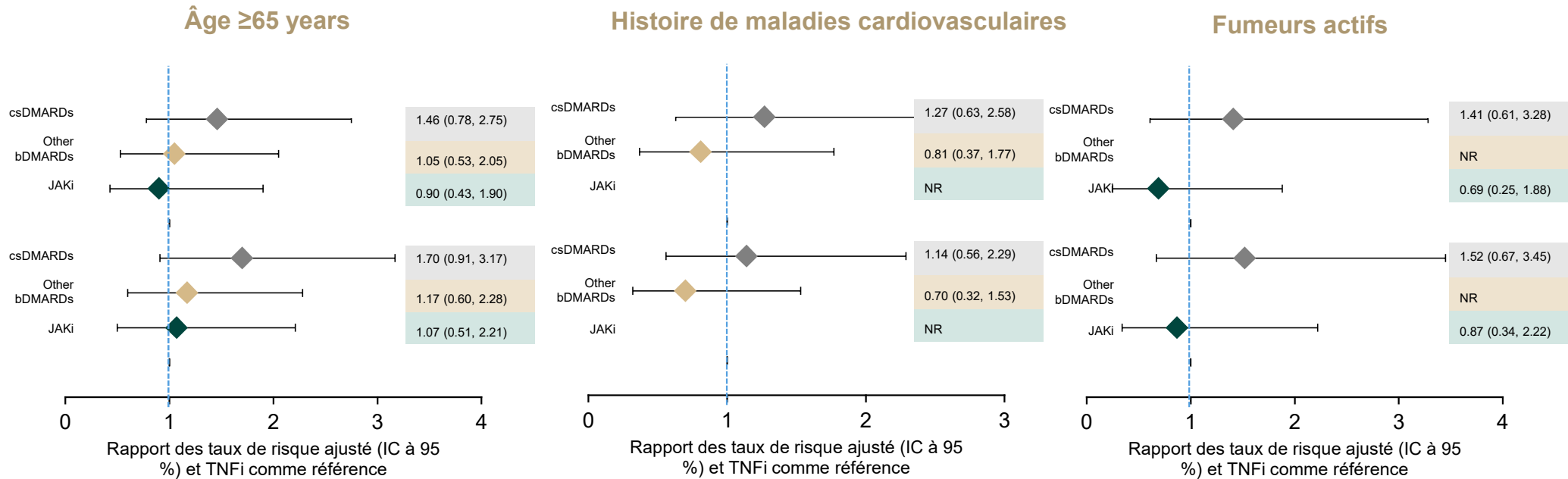
# Evènement cardio-vasculaire dans le registre RABBIT



**RABBIT:** patients adultes atteints de PR modérée à sévère ayant commencé un traitement par DMARD entre janvier 2017 et avril 2022 (N = 7 988, pour un total de 14 203 cycles de traitement)

CV risk patients\*

All patients



Figures adapted from Meissner Y, et al. 2022.

MACE, defined as the composite of non-fatal or fatal stroke or myocardial infarction, and other cardiovascular death  
 \*CV risk patients were selected based on the inclusion criteria for ORAL Surveillance (age ≥50 years and ≥1 cardiovascular risk factor, defined as hypertension, coronary heart disease, diabetes mellitus, hyperlipoproteinaemia or current smoking).  
 bDMARD, biological DMARD; CI, confidence interval; csDMARD, conventional synthetic DMARD; CVD, cardiovascular disease; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; HR, Hazard ratio; JAKi, Janus kinase inhibitor; MACE, major acute cardiovascular events; NR, not reported due to low number of events; RA, rheumatoid arthritis; RABBIT, Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor  
 Meissner Y, et al. *RMD Open*. 2023 Oct;9(4):e003489.

# Données de vie réelle

- Efficacité et maintien en « vie réelle »
- **Tolérance en « vie réelle »**
  - **Risque cardio-vasculaire**
  - Risque thrombo-embolique
  - Risque oncologique
  - Risque infectieux

**Données de registre rassurantes :**

**Taux d'incidence autour de 1 pour 100  
patients-année**

**Pas de surrisque par rapport aux anti-TNF**

# Données de vie réelle

- Efficacité et maintien en « vie réelle »
- Tolérance en « vie réelle »
  - Risque cardio-vasculaire
  - **Risque thrombo-embolique**
  - Risque oncologique
  - Risque infectieux

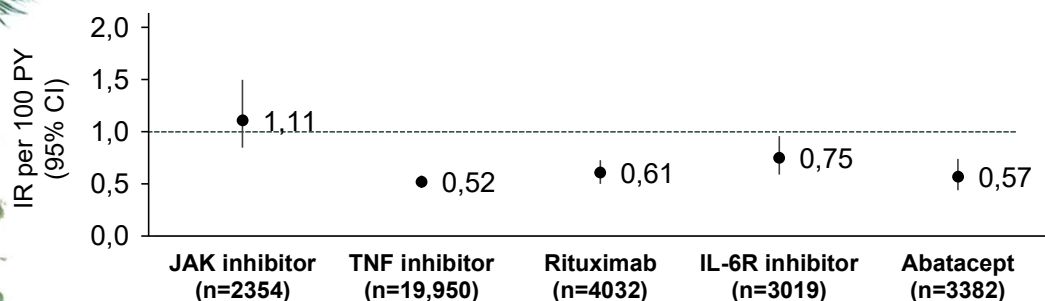
# Risque thromboembolique variable en fonction des registres

## Registre suédois :

patients adultes atteints de PR et sans antécédents récents de TEV ( $\leq 1$  an) ayant commencé un traitement par un DMARD entre janvier 2010 et décembre 2020 (N = 27 610)<sup>1\*</sup>



### Taux d'incidence standardisé des TEV pour 100 PA (IC à 95 %)<sup>1†</sup>



TOFA n=424; BARI n= 1,825

Figure adapted from Molander V, et al. 2023.

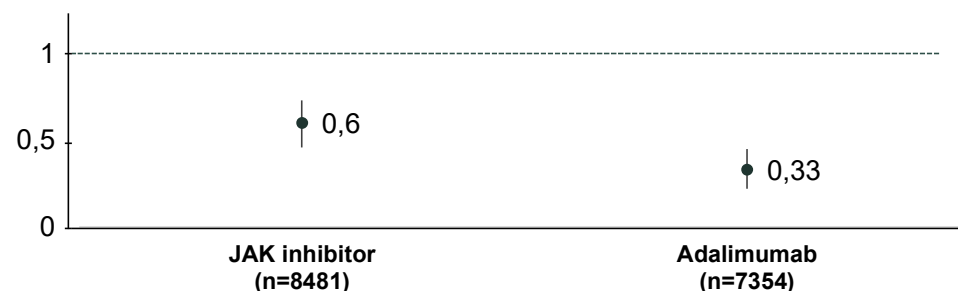
Pas d'augmentation significative du risque de TEV associé à un inhibiteur de JAK par rapport à un bDMARD, mais une différence numérique<sup>1</sup>

## Étude de cohorte nationale française :

patients adultes atteints de PR traités par un inhibiteur de JAK ou par l'adalimumab (N = 15 835)<sup>2</sup>



### Taux d'incidence des TEV pour 100 PA (IC à 95 %)<sup>2</sup>



TOFA n= 3,416; BARI n=5,065

Figure adapted from Hoisnard L, et al. 2023.

Le risque de TEV ne différait pas de manière significative entre les patients traités par JAKi et ceux traités par adalimumab<sup>2</sup>

À titre purement illustratif, les études diffèrent tant par leur conception que par le nombre de patients ; il faut donc s'abstenir de toute comparaison.

\*Data pooled from six national registries: the Swedish Rheumatology Quality Register, Swedish National Patient Register, Swedish Prescribed Drug Register, Swedish Cause of Death Register, Swedish Population Register and Swedish Longitudinal Integrated Database for Health Insurance and Labour Market Studies; †VTE was defined as the first registration of an ICD-10 code for VTE, the listing of PE as the underlying cause of death or a prescription for an anticoagulant within 30 days for any cause.

bDMARD, biologic disease-modifying antirheumatic drug; CI, confidence interval; IL, interleukin; IR, incidence ratio; JAK; Janus kinase; PY, patient-years; RA, rheumatoid arthritis; TNF, tumour necrosis factor; VTE, venous thromboembolism

1. Molander V, et al. *Ann Rheum Dis* 2023;82:189–197; 2. Hoisnard L, et al. *Ann Rheum Dis* 2023;82:182–188.

# Données de vie réelle

- Efficacité et maintien en « vie réelle »
- Tolérance en « vie réelle »
  - Risque cardio-vasculaire
  - **Risque thrombo-embolique**
  - Risque oncologique
  - Risque infectieux

Difficultés à évaluer le risque thrombo-embolique veineux

# Données de vie réelle

- Efficacité et maintien en « vie réelle »
- Tolérance en « vie réelle »
  - Risque cardio-vasculaire
  - Risque thrombo-embolique
  - **Risque oncologique**
  - Risque infectieux

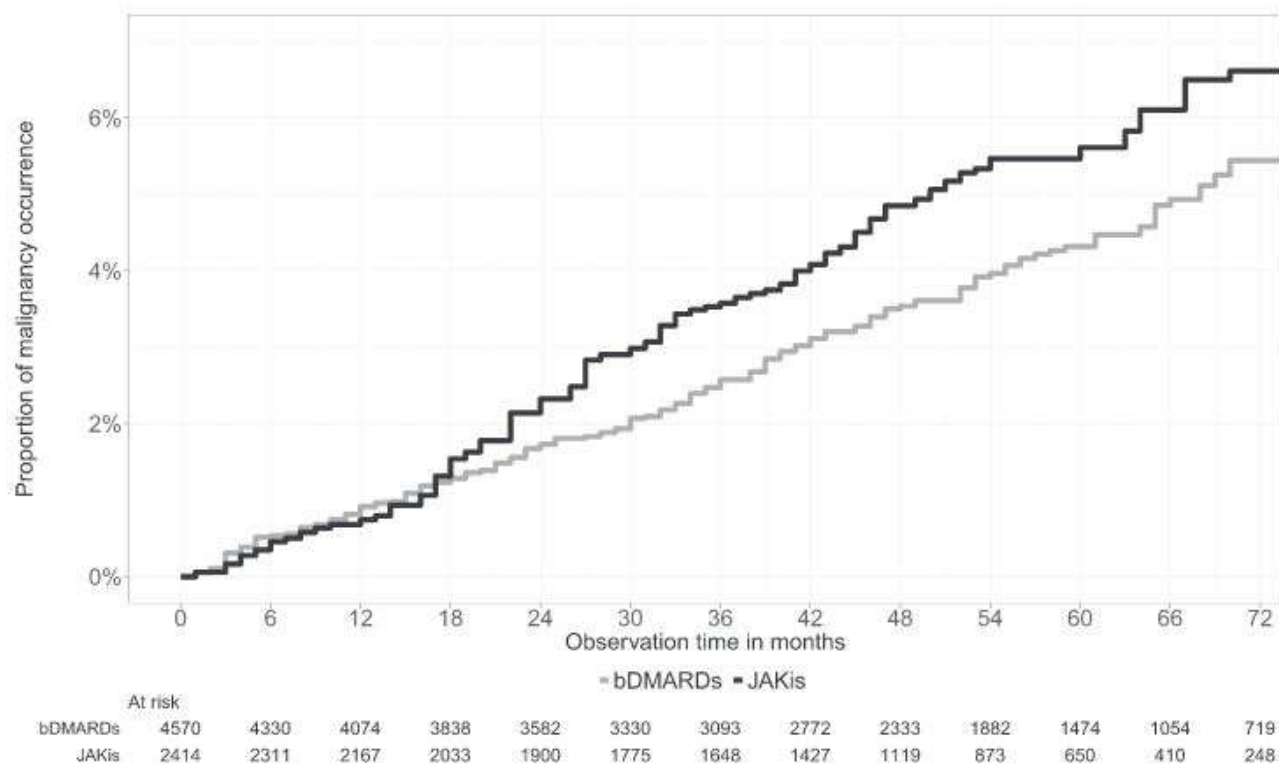
# Résumé des données de registres sur le risque de cancer

|                                  | ARTIS <sup>1</sup> | Cohorte japonaise <sup>2</sup> | DANBIO <sup>3</sup> | BIOBADASER <sup>4</sup>             |
|----------------------------------|--------------------|--------------------------------|---------------------|-------------------------------------|
| Période                          | 2016-2020          | 2013-2020                      | 2017-2020           | -2021                               |
| Nb patients                      | 10 447             | 499                            | 4 601               | 352                                 |
| Nb patients sous JAKi            | 1 967              | 296                            | 875                 | 61                                  |
| Nb de cancer sous JAKi           | 38                 | 11                             | 19                  | 3                                   |
| HR (en comparaison aux anti-TNF) | 0,94 [0,65-1,38]   | 0,39 [0,10-1,55]               | 1,41 [0,76-2,37]    | 0,5 [0,2-1,7]                       |
|                                  |                    |                                |                     | <b>Patients avec ATCD de cancer</b> |

aRR

1. Huss V, et al. Annals of the Rheumatic Diseases 2023;82:911-919. 2. Uchida T, et al. Rheumatology (Oxford). 2023 Oct 3;62(10):3358-3365. 3. Westermann R, et al. Rheumatology (Oxford). 2024 Jan 4;63(1):93-102. 4. Molina-Collada J, et al. Semin Arthritis Rheum. 2024 Feb;64:152341.

# Risque de cancer dans le registre allemand RABBIT



**Figure 2.** Adjusted cumulative incidence plot for malignancy excluding NMSC for JAKis and bDMARDs in overall patients. Adjustment was carried out by weighting, employing the weights from the main Cox model. Numbers at risk for every 6 months of observation time denote the (weighted and rounded) numbers of treatment episodes with JAKis and bDMARDs lasting at least the corresponding number of months. Observation time >72 months was not considered due to small numbers. No latency period was considered in this figure. bDMARD, biologic disease-modifying antirheumatic drug; JAKi, Janus kinase inhibitor; NMSC, nonmelanoma skin cancer.

# Données de vie réelle

- Efficacité et maintien en « vie réelle »
- Tolérance en « vie réelle »
  - Risque cardio-vasculaire
  - Risque thrombo-embolique
  - **Risque oncologique**
  - Risque infectieux

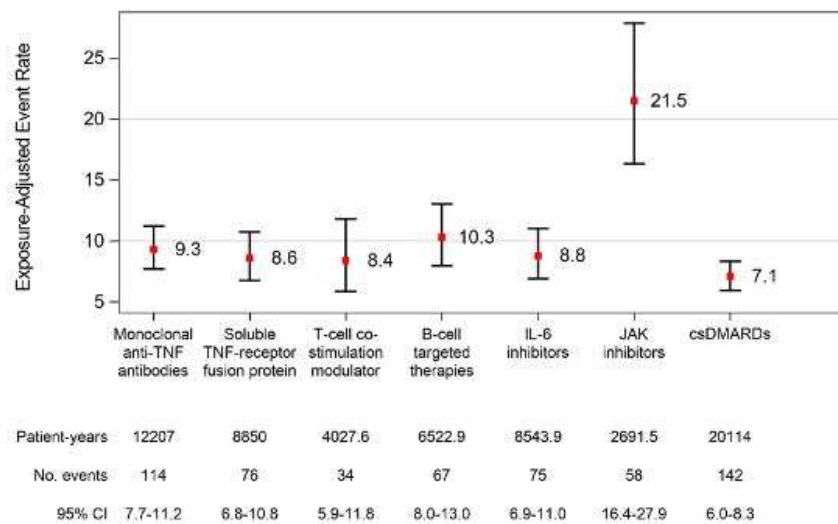
**Un risque retrouvé dans le registre RABBIT, mais pas dans d'autres registre.**

# Données de vie réelle

- Efficacité et maintien en « vie réelle »
- Tolérance en « vie réelle »
  - Risque cardio-vasculaire
  - Risque thrombo-embolique
  - Risque oncologique
  - **Risque infectieux**

# Surrisque de zona

## RABBIT



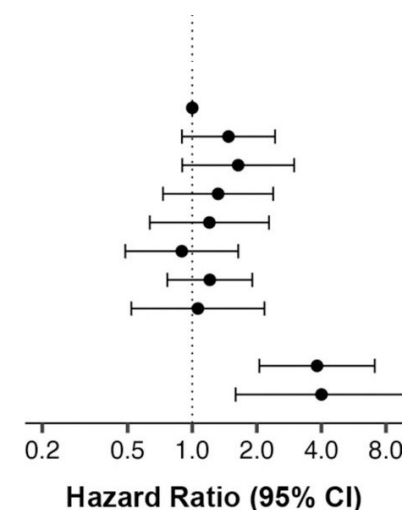
|               |          |          |          |          |          |           |         |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|---------|
| Patient-years | 12207    | 8850     | 4027.6   | 6522.9   | 8543.9   | 2691.5    | 20114   |
| No. events    | 114      | 76       | 34       | 67       | 75       | 58        | 142     |
| 95% CI        | 7.7-11.2 | 6.8-10.8 | 5.9-11.8 | 8.0-13.0 | 6.9-11.0 | 16.4-27.9 | 6.0-8.3 |

Taux d'événements ajustés en fonction de l'exposition pour tous les cas de zona par 1 000 années-patients. csDMARDs : traitement antirhumatismal modificateur de la maladie synthétiques conventionnels.

## ARTIS



| Outcome                        | Events | Crude IR | wIR  | wHR (95% CI)      |
|--------------------------------|--------|----------|------|-------------------|
| <b>Diagnosed herpes zoster</b> |        |          |      |                   |
| Etanercept                     | 50     | 2.0      | 2.5  | 1.0 (Ref.)        |
| Adalimumab                     | 38     | 3.1      | 3.7  | 1.48 (0.90-2.43)  |
| Infliximab                     | 27     | 3.4      | 4.0  | 1.64 (0.90-2.99)  |
| Certolizumab                   | 18     | 3.0      | 3.2  | 1.32 (0.73-2.38)  |
| Golimumab                      | 15     | 2.6      | 3.0  | 1.20 (0.63-2.28)  |
| Abatacept                      | 23     | 2.8      | 2.2  | 0.89 (0.49-1.64)  |
| Rituximab                      | 55     | 3.7      | 3.0  | 1.21 (0.77-1.91)  |
| Tocilizumab                    | 14     | 1.8      | 2.6  | 1.06 (0.52-2.17)  |
| Sarilumab                      | 1      | 3.2      | 0.9  |                   |
| Baricitinib                    | 29     | 10.0     | 9.8  | 3.82 (2.05-7.09)  |
| Tofacitinib                    | 8      | 14.1     | 10.2 | 4.00 (1.59-10.06) |



Taux d'incidence bruts et pondérés pour 1 000 personnes-années de certains résultats de sécurité par b/tsDMARD, et rapports de risque ajustés par rapport à l'éтанercept, chez l'ensemble des patients suédois atteints de PR ayant commencé un traitement entre 2010 et 2020, suivis jusqu'au 30 juin 2021. b/tsDMARD, médicaments antirhumatologiques modificateurs de la maladie synthétiques ou biologiques ciblés ; wHR, rapport de risque pondéré issu de la régression de Cox ; wIR, taux d'incidence pondéré par la probabilité inverse du traitement pour 1 000 personnes-années, ajusté en fonction des caractéristiques démographiques, des caractéristiques cliniques de la PR et des comorbidités.

# Importance de la vaccination !

- Vaccination contre le VZV
- Mais aussi :
  - Grippe
  - COVID
  - Pneumocoque (prevenar 20, capvaxive)
  - Vaccins vivants à faire avant l'initiation du traitement (fièvre jaune...)

# Données de vie réelle

- Efficacité et maintien en « vie réelle »
- Tolérance en « vie réelle »
  - Risque cardio-vasculaire
  - Risque thrombo-embolique
  - Risque oncologique
  - **Risque infectieux**

**Un risque contrôlé (entre autres par la vaccination)**

# Tolérance en vraie vie du filgotinib



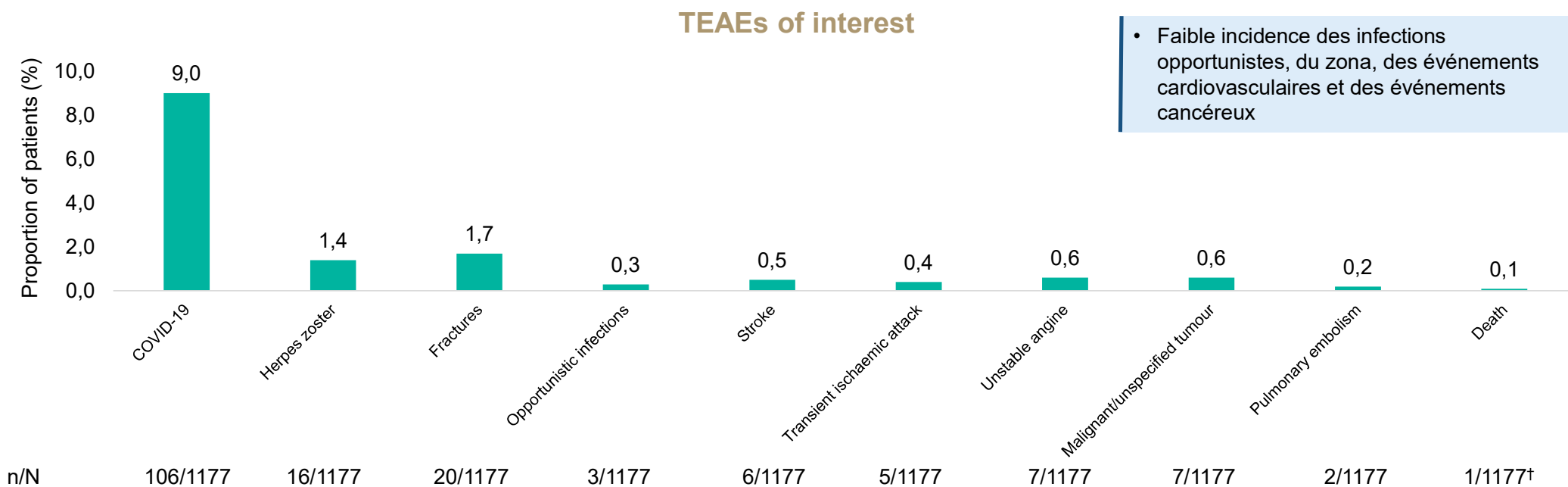
FILOSOPHY/PARROTFISH : Phase 4 observationnelle



N=1 309



Suivi à 2 ans\*



Data on file.

\*Data cut-off: July 2023, median follow-up of 322 days

† A total of six deaths were reported; of these, one death was considered related to treatment.

CV, cardiovascular; FIL, filgotinib; TEAE, treatment-emergent adverse event; RA, rheumatoid arthritis ; RWE, real-world evidence.

# Messages clés : que nous apprennent les données de « vie réelle » ?

## **Efficacité :**

- Démontrée dans les études de développement
- Confirmée dans les données de vie réelle
- Efficacité rapide et maintenue dans le temps, en mono- ou combo-thérapie
- Cycling possible (attention si arrêt pour EI)



## **Tolérance :**

- Cardiovasculaire : données rassurantes
- Thrombo-embolique : difficile à évaluer
- Cancer : surrisque possible
- Infection : risque VZV, penser aux vaccins



European  
Reference  
Networks



centre de référence  
maladies rares

# Recommandations SFR risque CV & néoplasique

Pr Jérôme AVOUAC

Université de Paris Cité, Service de Rhumatologie, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris



Université  
Paris Cité



ASSISTANCE  
PUBLIQUE

HÔPITAUX  
DE PARIS



Inserm



Institut  
Cochin



# Liens d'intérêt

- Intérêts financiers : non
- Liens durables ou permanents : non
- Subventions de recherche : Pfizer, Bristol Myers Squibb, Fresenius Kabi, Novartis, Galapagos
- Interventions ponctuelles : Pfizer, Bristol Myers Squibb, UCB, Roche, Nordic, Novartis, Sanofi, Boehringer, Abbvie, Chugai, Galapagos, Alfasigma, Biogen, Fresenius Kabi, Sandoz, AstraZeneca, Celltrion

# Athérosclérose et inflammation

## FACTEURS DE RISQUE TRADITIONNELS

## FACTEURS DE RISQUE LIES A LA PR

**Diabète**  
Hyperglycémie  
Glycosylation  
Oxydation

**Tabagisme**  
Oxydation  
Epitopes antigéniques  
Radicaux libres

**Hypertension**  
Oxydation  
Ischémie tissulaire  
Dysfonction endothéliale

**Dyslipidémie**  
Oxydation  
LDL  
lipoprotéines

Modifications lipidiques

LDL-CT

Production cytokinique

Cytokines pro inflammatoires  
(IL-6 ; IL-1 ; TNF)

Anticorps FR, ACPA

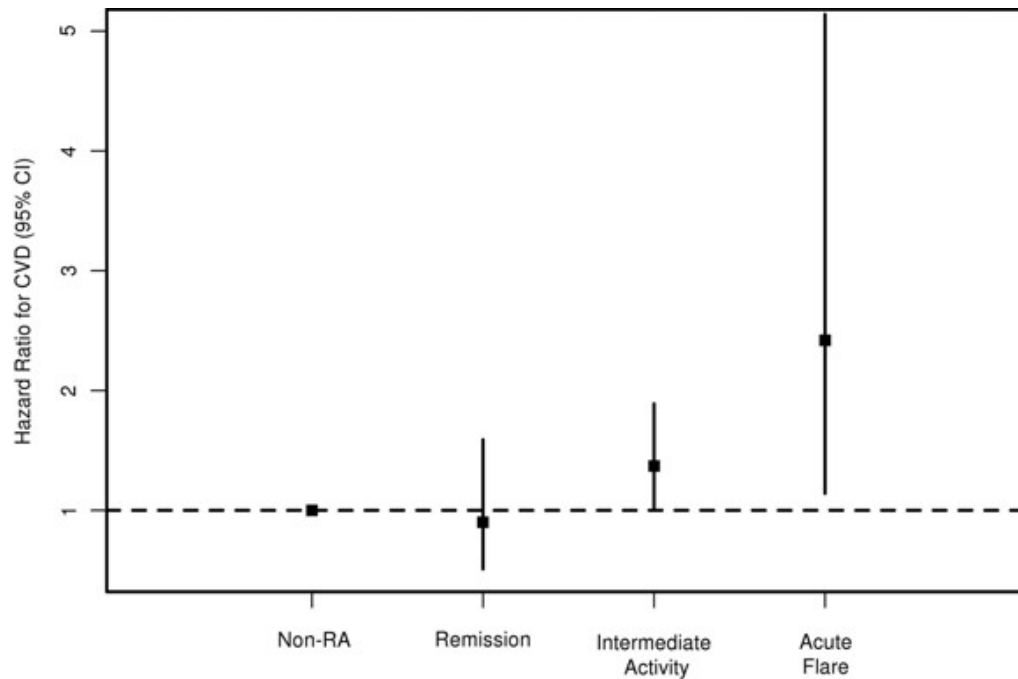
Stress oxydatif, dysfonction  
endothéliale

**Obésité**  
Cytokines  
Adipokines  
Insulino-résistance

**Génétique**  
Risque poly  
génétique

**Maladie rénale**  
Oxydation  
Ischémie tissulaire  
Dysfonction endothéliale

# Activité de la PR et risque CV



Gradient de risque CV avec activité croissante<sup>1,2</sup>

Activité VS rémission risque X2<sup>1</sup>

6 semaines en poussée augmentation du risque de 7%<sup>1</sup>

Augmentation rapide du risque dès l'apparition de la maladie<sup>2</sup>

Rémission prolongée réduction du risque de la moitié<sup>3</sup>

1 Myasoedova E, et al. *Ann Rheum Dis* 2016

2 Mantel et al. *Arthritis Rheumatol* 2015

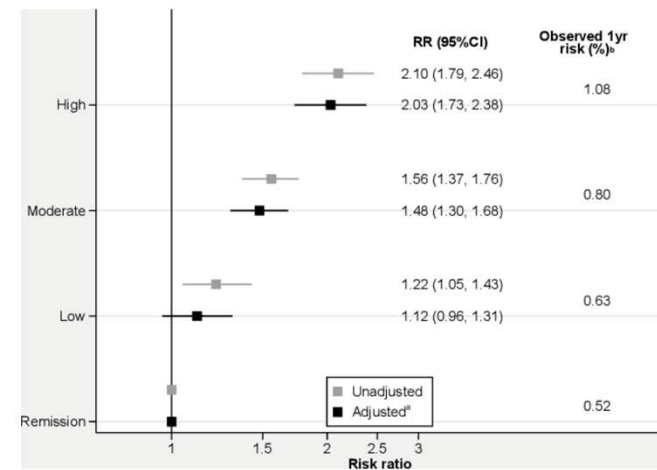
3 Salomon *Arthritis Rheumatol* 2015

# Lien entre VTE et activité de la PR

Etude nationale Suédoise entre 2006 et 2018

46316 patients – 2241 VTE

Augmentation du risque de VTE dans la PR par rapport à la population générale  
RR 1,88 (IC95% 1,65-2,15)



**Figure 1** Risk ratios and absolute 1-year risks for the association between DAS28 and the risk of VTE within 1 year among Swedish patients with RA from 2006 until 2018. <sup>a</sup>Adjusted for age (restricted cubic spline), sex and calendar year of the visit year (categorised 2006–2009, 2010–2013, 2014–2017). <sup>b</sup>Absolute 1-year risks are calculated from observed data. DAS28, Disease Activity Score 28; RA, rheumatoid arthritis; VTE, venous thromboembolism.

# Cas clinique 1

- Patiente **60 ans**
- PR depuis 5 ans, immunopositive
- Anti-TNF depuis 7 mois, MTX 20 mg/semaine depuis 5 ans, CS 5 mg/jour
- HTA sous ARA2 – **TAS 145 mmHg**
- Tabagisme **sevré depuis 2 ans**
- **CT 6,1 mmol/L, HDL 1,3 mmol/L**
- **Score-2 4,3%**
- Fonction rénale: **DFG 85 ml/min**
- PR active: **DAS28 4,9 – apparition d'une nouvelle érosion**
- **Vous envisagez un JAKi**

# Dépistage des FDR risque cardiovasculaire dans la PR

Glycémie à jeun et HbA1c

E.A.L (HDL Cholestérol)

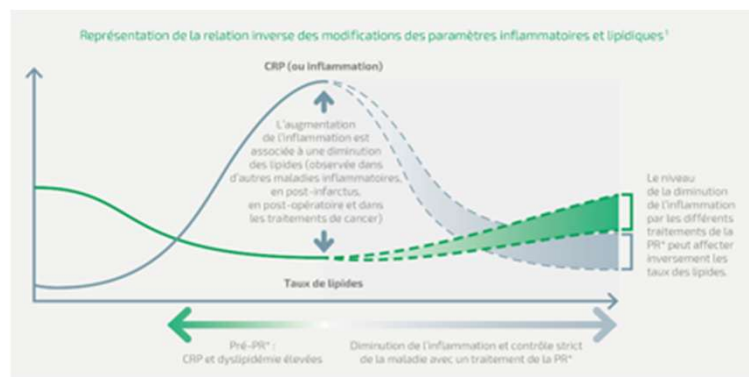
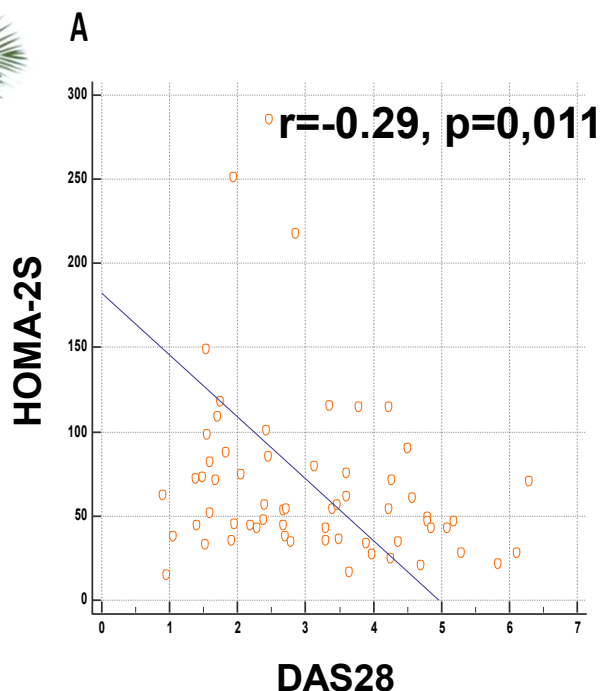
Corrélation insulino-résistance et activité de la maladie

Paradoxe lipidique de la PR

Prise de la TA  
Traitement anti-hypertenseur

Tabagisme

hérédité



| Risk Factor                | Abnormality of Risk Factor in RA |
|----------------------------|----------------------------------|
| Obesity/insulin resistance |                                  |
| Body fat redistribution    | +                                |
| Hyperinsulinemia           | +                                |
| Insulin resistance         | ++                               |
| Dyslipidemia               |                                  |
| Free fatty acids           | +                                |
| Triglycerides              | + / 0                            |
| ↓ HDL cholesterol          | ++                               |
| ↓ HDL2                     | ++                               |
| Small dense LDL            | +                                |
| Lipoprotein(a)             | ++                               |
| High blood pressure        | +                                |

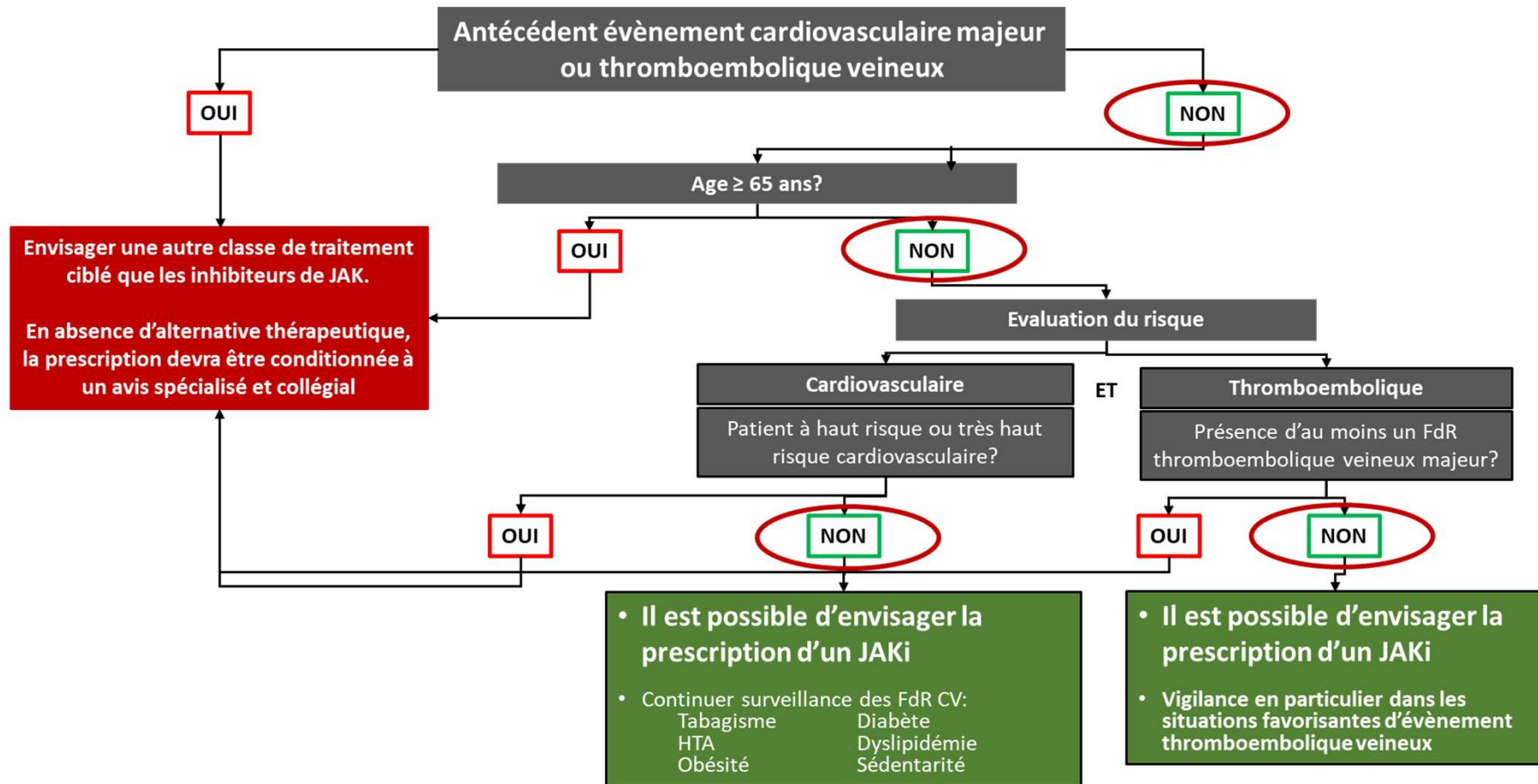
++ données robustes, forte EBM

+ plus faible EBM

0 absence de données ou données conflictuelles

Avouac et al, Rheumatology 2021  
Choy et al, Rheumatology 2014  
Steiner et al, Semin Arthritis Rheum 2009

# Risque cardiovasculaire et thromboembolique: Algorithme lorsqu'un traitement ciblé est envisagé



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

| Patient à très haut risque cardiovasculaire   |                   |                 | Patient à haut risque cardiovasculaire |                        |                      |
|---|-------------------|-----------------|--|------------------------|----------------------|
| Patients avec une maladie cardiovasculaire établie  |                   |                 | Hypercholestérolémie familiale         |                        |                      |
| Diabétique de type 2 compliqué<br>-Insuffisance rénale<br>OU<br>- 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<br>≥7.5%  | 50-65 ans<br>≥10% | ≥70 ans<br>≥15% | <50 ans<br>2.5% - <7.5%                | 50-69 ans<br>5% - <10% | ≥70 ans<br>7.5% <15% |

Score-2 de la patiente (60 ans) 4,3% MAIS: sevrage tabac que de 2 ans et CS 5 mg/jour au long cours

# Explorations cardiovasculaires complémentaires

L'objectif de ce bilan n'est pas de rechercher une complication cardiaque spécifique de la PR mais de **rechercher des atteintes de la maladie athéromateuse dont la prise en charge spécifique permet d'améliorer le pronostic CV.**

**Deux localisations de l'athérome doivent être recherchées :**

▶ **un athérome carotide** car il est asymptomatique et certains types de lésions peuvent être une indication à une chirurgie carotide afin de diminuer le risque d'AVC

▶ **un athérome coronaire** car il peut être asymptomatique et certains types de lésions peuvent être une indication à une revascularisation notamment par chirurgie afin de diminuer le risque d'infarctus du myocarde

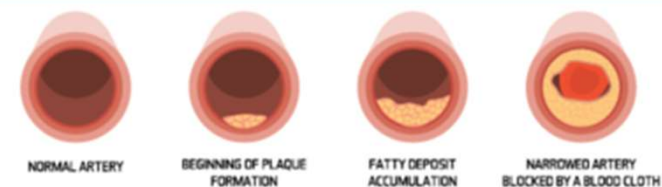
En l'absence d'anomalie fonctionnelle (claudication intermittente) et clinique (souffle vasculaire, disparition d'un pouls aux membres inférieurs), il n'y a pas de justification valide à rechercher un athérome des artères des membres inférieurs.

# Interprétation du score calcique coronaire

**Tableau 1.** Taux de survenue en pourcentage d'événements coronariens dans les 10 ans chez 14 856 patients issus de 5 études prospectives en fonction du score calcique.

| Score calcique | Équivalent score de risque Framingham | Taux de survenue en % d'événements coronariens à 10 ans |
|----------------|---------------------------------------|---|
| 0              | Très bas                              | 1,1-1,7   |
| 1-100          | Bas                                   | 2,3-5,9   |
| 101-400        | Intermédiaire                         | 12,8-16,4   |
| > 400          | Élevé                                 | 22,5-28,6   |

## CORONARY CALCIUM SCORE CHART

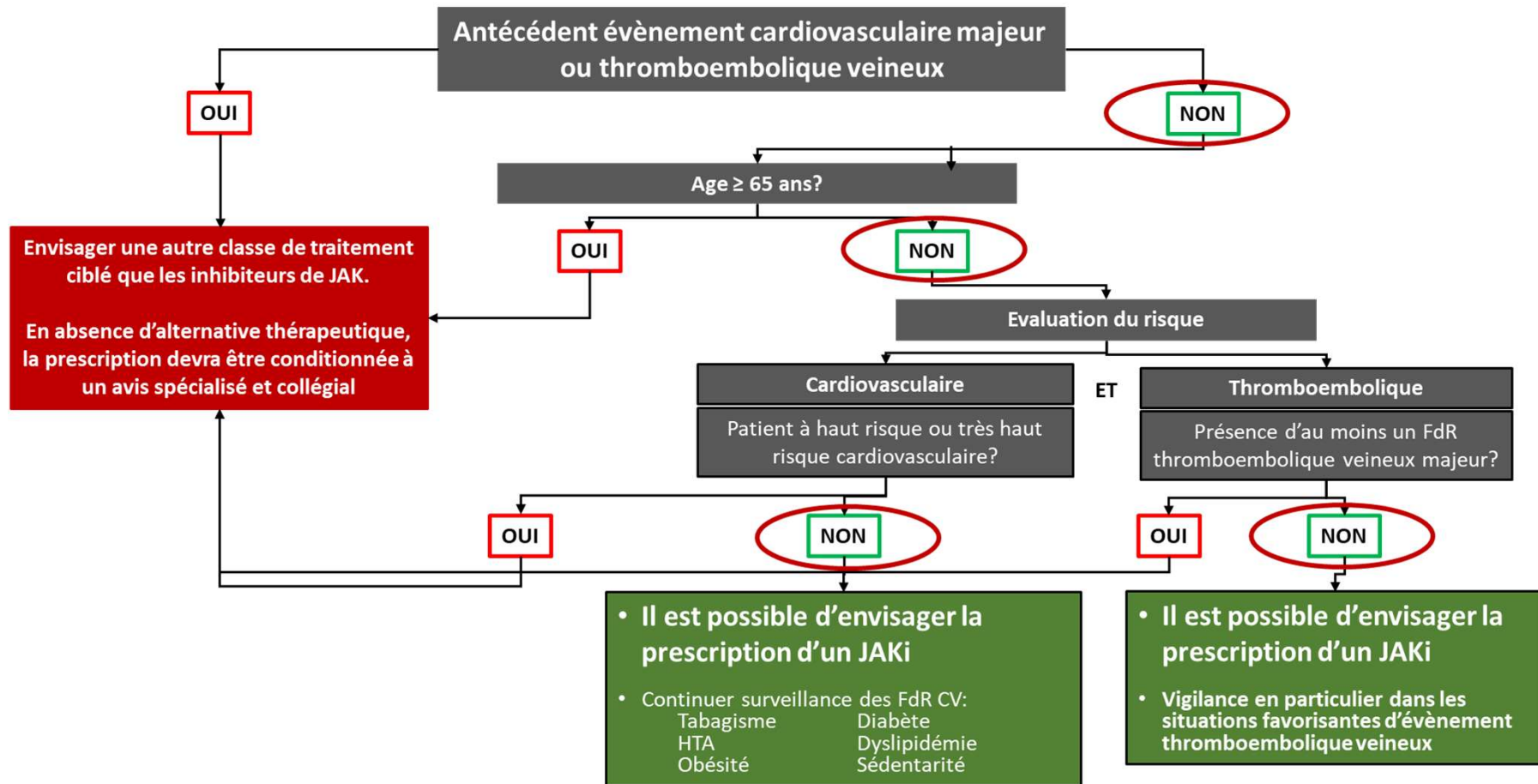


The amount of calcium present in the coronary arteries is scored according to the Agatston scale, as follows:

|         |   |
|---------|---|
| 0       | No identifiable calcium deposits                |
| 1-10    | Low Risk. Less than 10% chance of heart disease |
| 11-99   | MILD calcium deposits                           |
| 100-399 | MODERATE calcium deposits                       |
| 400-999 | SEVERE calcium deposits                         |
| 1000+   | 25% chance of heart attack within a year        |

Score calcique de la patiente: 10

# Risque cardiovasculaire et thromboembolique: Algorithme lorsqu'un traitement ciblé est envisagé

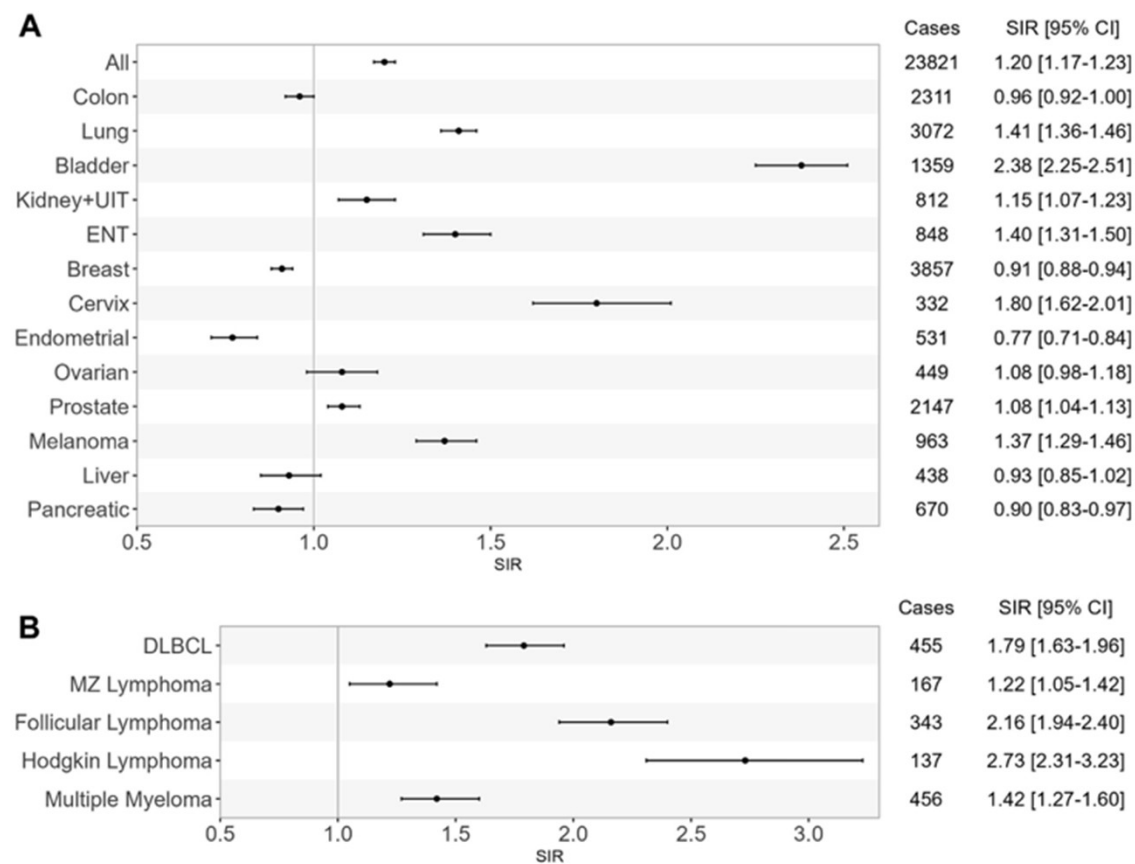


# Facteurs de risque thrombo-embolique veineux

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

Facteur de risque majeur + facteur favorisant transitoire = thromboprophylaxie

# Risque néoplasique PR vs Population générale



**Fig. 2: Standardized incidence ratios (SIR) of cancers in rheumatoid arthritis patients compared to general population.** Panel A: solid cancers, panel B: hematological cancers, All: all cancers excluding non-melanoma skin cancer, ENT: ears, nose, throat, DLBCL: diffuse large B cell lymphoma, MZ: marginal zone. Cases: Observed cancer cases, SIR: standardized incidence ratio, CI: confidence interval.

# Risque néoplasique au sein des RIC

| Type de RIC                    | Localisations avec excès de risque (signal récurrent)  | Localisations avec diminution de risque | Localisations sans excès significatif / données incertaines   |
|--------------------------------|--|---|---|
| <b>Polyarthrite rhumatoïde</b> | Lymphomes (Risque Relatif jusqu'à 2,5), poumon, col utérin (HPV), cancers cutanés non mélanome   | Sein, endomètre                         | Colon, prostate, ovaire   |
| <b>Spondyloarthrite axiale</b> | Excès rapporté d'hémopathies malignes (lymphome, myélome) dans certaines cohortes, surtout asiatiques ; possible signal pour rein ou thyroïde                          | -                                       | Risque global comparable à la population générale pour les cancers colorectaux et autres tumeurs solides majeures |
| <b>Rhumatisme psoriasique</b>  | Surrisque de cancers cutanés non mélanome (Risque Relatif $\approx$ 2-2,5), attribué en partie au psoriasis et à la photothérapie ; signal non constant pour lymphomes | -                                       | Pas d'excès confirmé pour les autres tumeurs solides (sein, colon, poumon) ; données limitées et hétérogènes      |

# Principe général B

## SFR 2024

## Accord

Le risque de cancers chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques est principalement médié par les facteurs de risque traditionnels, qui sont plus fréquents dans cette population. Le rhumatisme inflammatoire chronique lui-même et ses traitements pourraient contribuer au risque de cancer.

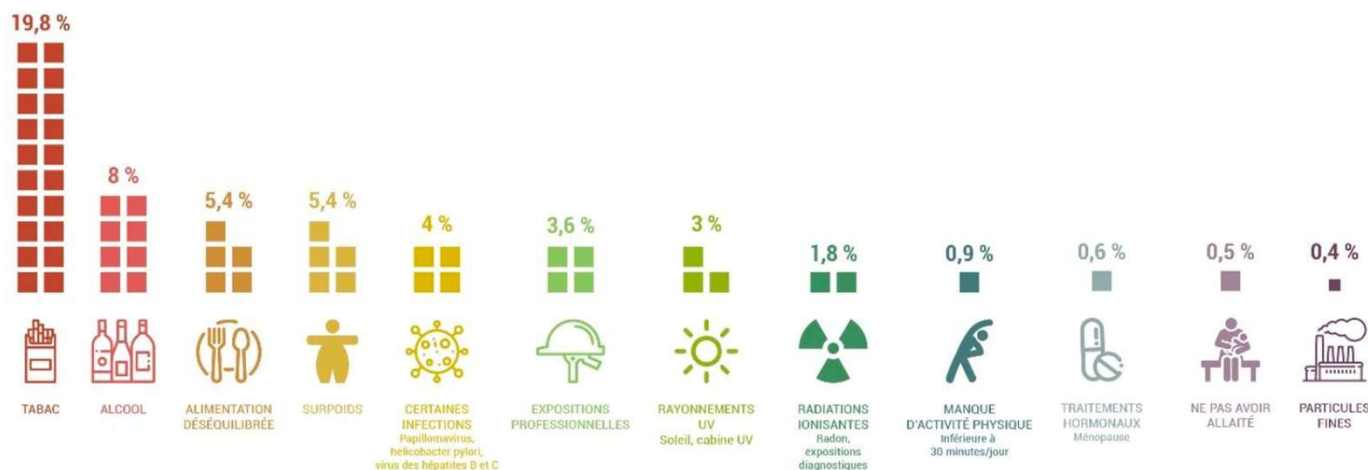
100%

9,4 ± 1,9

# Facteurs de risque identifiés des cancers

- Age (accumulation d'anomalies génétiques et de mutations)
- Susceptibilité génétique
- Facteurs environnementaux
  - Tabac: 30% des décès par cancer chaque année

Figure 4 : proportions de cancers liés aux principaux facteurs de risques (1)



Institut national du cancer. Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et chiffres (édition 2019) [Internet]. France; 2019 fév p. 254. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019>

Cao et al, Eur J Public Health 2018

# Recommandation 3

## SFR 2024

## Accord

Un contrôle de l'activité du rhumatisme inflammatoire chronique doit être obtenu afin de réduire le risque de lymphome, notamment au cours de la PR.

100%

9,4 ± 0,9

TABLEAU I  
Risque relatif de lymphomes non hodgkiniens au cours des maladies auto-immunes

| Maladies auto-immunes | Risque de LNH, tout type histologique confondu : OR (IC95 %) | Sous-types histologiques spécifiquement impliqués |
|-----------------------|--|---|
| PR                    | 1,5 (1,1-1,9)  | DLBCL   |
| LES                   | 4,5 (1,0-21)   | DLBCL   |
| Sjo                   | 6,1 (1,4-27)   | DLBCL, lymphome ZM                                |

OR : odds ratio (ajusté pour l'âge et le sexe) ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; LES : lupus érythémateux systémique ; Sjo : maladie de Sjögren ; DLBCL : lymphome B diffus à grandes cellules ; ZM : zone marginale.

TABLEAU II  
Facteurs prédictifs de la survenue de lymphome au cours de la PR, de la Sjo et du LES

|                               | PR                                     | Sjo  | LES             |
|-------------------------------|--|--|-----------------|
| <b>Facteurs cliniques</b>     | Activité de la PR<br>Sévérité de la PR | Activité de la Sjo (ESSDAI)<br>Gonflement chronique des glandes salivaires<br>Adénopathies, splénomégalie<br>Purpura | Sévérité du LES |
| <b>Facteurs paracliniques</b> |  | Lymphopénie<br>Pic monoclonal<br>Consommation du complément<br>Cryoglobulinémie<br>Positivité du facteur rhumatoïde  |                 |

PR : polyarthrite rhumatoïde ; LES : lupus érythémateux systémique ; Sjo : maladie de Sjögren.

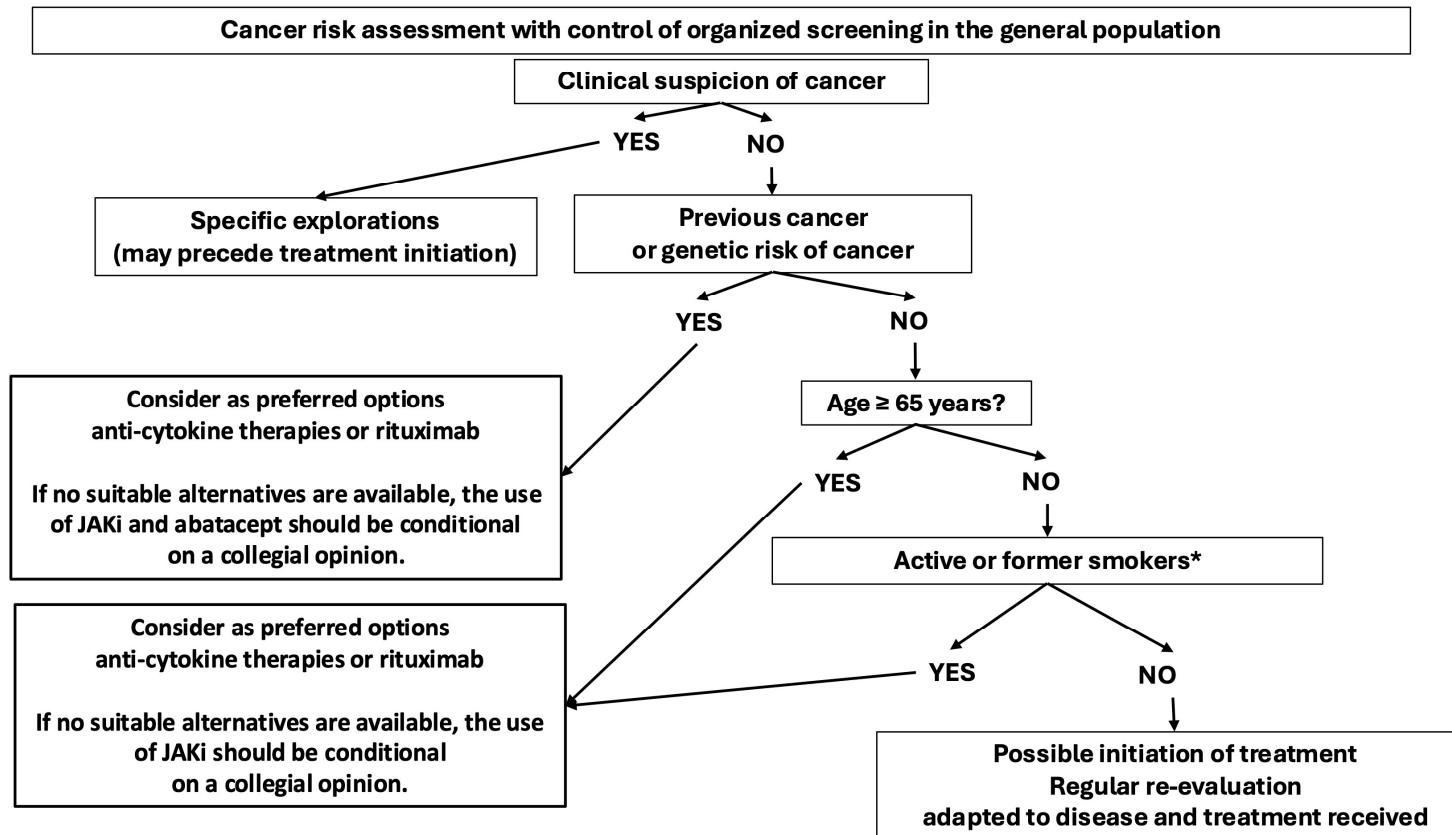
## Cas clinique 2

- Patiente 56 ans
- PR immunopositive érosive depuis 4 ans
- Sous abatacept et méthotrexate
- Découverte cancer du sein
  
- CAT?

## Cas clinique 2

- Cancer en rémission après chirurgie et radiothérapie
- Hormonothérapie en cours
- PR active avec DAS28 à 4.7 malgré la prise de 6 mg/jour de prednisone
  
- CAT?

# Risque néoplasique: Algorithme lorsqu'un traitement ciblé est envisagé



# Recommandation 1

## SFR 2024

## Accord

Le rhumatologue, avec le médecin traitant, doit s'assurer que le dépistage organisé des cancers en population générale est bien réalisé chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques.

100%

9,4 ± 0,9

# Dépistage en population générale

| Cancer   | Population cible                     | Méthode de dépistage                             | Fréquence  |
|--|--------------------------------------|--|--|
| <b>Recommandations actuellement établies en population générales</b> |                                      |  |  |
| <b>Cancer du sein</b>  | Femmes âgées de 50 à 74 ans          | Mammographie bilatérale avec double lecture      | Tous les 2 ans   |
| <b>Cancer colo-rectal</b>  | Hommes et femmes âgés de 50 à 74 ans | Test immunologique sur selles                    | Tous les 2 ans   |
| <b>Cancer du col de l'utérus</b>                                     | Femmes âgées de 25 à 65 ans          | Frottis cervico-utérin ou test HPV (selon l'âge) | - 25-29 ans: 2 frottis espacés d'un an puis un à 3 ans si les résultats sont normaux<br>- 30-65 ans: test HPV 3 ans après le dernier frottis puis tous les 5 ans |

# Dépistage des cancers liés à l'immunosuppression: adaptation aux patients atteints de RIC

| Cancer   | Population cible  | Méthode de dépistage                | Fréquence   |
|--|---|-------------------------------------|---|
| <b>Cancer du col de l'utérus</b>               | Femmes âgées de 25 à 65 ans   | Frottis cervico-vaginal ou test HPV | <ul style="list-style-type: none"><li>- 25-29 ans : 2 frottis à un an d'intervalle, puis un tous les 3 ans si les résultats sont normaux</li><li>- 30-65 ans : test HPV 3 ans après le dernier frottis, puis tous les 5 ans</li></ul> <p>Fréquence recommandée chez les patientes atteintes de rhumatismes inflammatoires chroniques :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 25-29 ans : frottis annuel</li><li>- 30-65 ans : test HPV tous les 3 ans (validation HAS attendue)</li></ul> |
| <b>Cancer de la peau autre que le mélanome</b> | Tous les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques sous traitement de fond | Examen clinique                     | <p>Au moins une fois pendant leur suivi</p> <p>Les modalités de suivi seront définies par le dermatologue.</p>  |

# Recommandation 5

## SFR 2024

Chez les patients jusqu'à 26 ans, le statut vaccinal HPV doit être vérifié, et un rattrapage vaccinal proposé si non fait.

## Accord

85%

9,6 ± 0,6

## ENCADRÉ – CHECK-LIST PRATIQUE EN CONSULTATION

Avant ou lors de l'instauration d'un traitement ciblé :

- Statut tabagique documenté
- Proposition active de sevrage tabagique si nécessaire
- Dépistage du cancer du sein à jour (selon âge)
- Dépistage colorectal à jour (selon âge)
- Dépistage du cancer du col adapté au statut immunologique
- Consultation dermatologique réalisée ou programmée
- Information sur l'autosurveillance cutanée et photoprotection
- Statut vaccinal HPV vérifié (< 26 ans)
- Vaccination proposée si schéma incomplet
- Antécédents personnels et familiaux de cancer réévalués
- Discussion collégiale si antécédent oncologique récent

# Synthèse

- **PRAC: Evaluation personnalisée des patients avant la prescription d'un JAKi**
- **Bascule vers les JAKi de seconde génération**
- **Efficacité confirmée dans les études de pratique courante**
- **Intérêt dans certaines populations (PR-PID, formes réfractaires)**
- **Données rassurantes sur le risque cardiovasculaire**
- **Incertitude sur le risque néoplasique**
- **Intérêt des recommandations nationales pour la prescription des traitements ciblés dans les populations à risque**



**Merci !**