

UPADACITINIB – RINVOQ®

Cette fiche rédigée en 2023 par les gastroentérologues du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives) a pour but de mieux faire connaître au patient le traitement qui lui est proposé.

Elle est destinée aux patients atteints de MICI car elle tient compte des modalités spécifiques d'utilisation de ce médicament dans cette maladie.

Elle constitue un complément à la fiche légale présente dans chaque lot de médicament.

Elle peut être téléchargée gratuitement sur le site du GETAID (www.getaid.org).

INDICATIONS ET EFFICACITÉ

Comment Rinvoq® agit-il ?

Le principe actif de Rinvoq®, l'upadacitinib, est un inhibiteur sélectif de la famille des Janus Kinases (JAK). L'upadacitinib inhibe particulièrement les JAK1 et JAK1/3h et est à l'origine d'une diminution de la synthèse de molécules de l'inflammation dans le tube digestif (interleukines et interférons).

Quelles études ont été menées, et quel est le bénéfice démontré par upadacitinib/Rinvoq au cours de ces études ?

Rinvoq® a obtenu des AMM en France en rhumatologie : dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthropathie et le rhumatisme psoriasique, en dermatologie dans la dermatite atopique et en gastro-entérologie pour le traitement de la RCH et de la maladie de Crohn. Son remboursement est attendu dans les prochaines semaines en France dans la RCH modérée à sévère en cas de perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou biologique puis dans quelques mois dans la maladie de Crohn modérée à sévère en cas de perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou biologique.

Il s'agira du premier et pour l'instant du seul inhibiteur de Jak utilisable dans la RCH et la maladie de Crohn.

Les essais cliniques de l'upadacitinib ont inclus plusieurs centaines de patients atteints de MICI. Au cours de la RCH, les essais de phase III (U-ACHIEVE et U-ACCOMPLISH) incluant 988 patients en induction et 451 patients en entretien a comparé l'upadacitinib au placebo. A la semaine 8, la proportion de patients en rémission clinique était de 26,1% et 33,5% dans le groupe upadacitinib 45 mg contre 4,8% et 4,1% dans le groupe placebo. A la semaine 58, la proportion de patients en rémission clinique était respectivement de 42,3% et 51,7% dans les groupes upadacitinib 15mg et 30mg contre 12,1 % dans le groupe Placebo.

MODALITÉS D'UTILISATION

L'upadacitinib s'administre par voie orale sous forme de comprimés. 3 posologies de comprimés à libération prolongée sont disponibles : 15 mg, 30 mg, et 45 mg. Les comprimés ne doivent pas être écrasés ou cassés.

Rectocolite hémorragique :

Le schéma posologique de l'upadacitinib comporte 2 phases :

- Une phase d'induction : il s'administre par voie orale à 45 mg par jour en une prise orale pendant 8 semaines.
- Une phase d'entretien : il s'administre par voie orale à 15 ou 30 mg par jour en une prise orale selon les caractéristiques individuelles de chaque patient :
 - o Une dose de 15 mg est recommandée pour les patients présentant un risque accru de maladie Thromboembolique veineuse (MTEV), d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM) et de tumeur maligne.
 - o Une dose de 30 mg une fois par jour peut être appropriée pour certains patients, comme ceux ayant un fort retentissement de la maladie ou ayant nécessité un traitement d'induction de 16 semaines qui ne présentent pas un risque accru de MTEV, de EICM et de tumeur maligne ou qui ne montrent pas un bénéfice thérapeutique adéquat à la dose de 15 mg une fois par jour.

- La dose efficace la plus faible permettant le maintien de la réponse doit être utilisée.

En cas de réponse partielle après 8 semaines, il est possible de poursuivre jusqu'à la semaine 16, la phase d'induction à 45 mg par jour.

Maladie de Crohn :

Le schéma posologique de l'Upadacitinib comporte 2 phases :

- Une phase d'induction : il s'administre par voie orale à 45 mg par jour en une prise orale pendant 12 semaines.
- Une phase d'entretien : il s'administre par voie orale à 15 ou 30 mg par jour en une prise orale selon les caractéristiques individuelles de chaque patient :
 - Une dose de 15 mg est recommandée pour les patients présentant un risque accru de maladie Thromboembolique veineuse (MTEV), d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM) et de tumeur maligne.
 - Une dose de 30 mg une fois par jour peut être appropriée pour certains patients, comme ceux ayant un fort retentissement de la maladie ou ayant nécessité un traitement d'induction de 16 semaines qui ne présentent pas un risque accru de MTEV, de EICM et de tumeur maligne ou qui ne montrent pas un bénéfice thérapeutique adéquat à la dose de 15 mg une fois par jour.
 - La dose efficace la plus faible permettant le maintien de la réponse doit être utilisée.

En cas de réponse partielle après 12 semaines, il est possible de poursuivre jusqu'à la semaine 24, la phase d'induction à 30 mg par jour.

Populations particulières (RCH ou Maladie de Crohn) :

Pour les patients âgés de 65 ans et plus, et en l'absence d'alternative thérapeutique, la dose recommandée est de 15 mg une fois par jour

Les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clairance entre 15 et 30 ml/min) devront prendre le traitement à dose adaptée soit 30 mg en induction et 15 mg en entretien.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant de débuter le traitement par upadacitinib, votre gastroentérologue s'assurera de l'absence de contre-indication relative ou absolue telles que :

- Une hypersensibilité à la substance active ou à un de ses excipients.
- Une tuberculose active ou latente, des infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes.
- **Un cancer au cours des 5 dernières années** (principe de précaution devant la crainte qu'une baisse d'immunité induite par le traitement ne favorise pas la récurrence).
- Une insuffisance rénale terminale (Clairance < 15 ml/min)
- Une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C)
- Grossesse et allaitement (cf paragraphe ci-dessous)

Interactions médicamenteuses :

Pour les patients atteints de rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn recevant des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A4 (par exemple, kétoconazole, clarithromycine), la dose d'induction recommandée est de 30 mg une fois par jour et la dose d'entretien recommandée est de 15 mg une fois par jour.

La classe thérapeutique des inhibiteurs de JAK a fait l'objet d'une révision globale de leur tolérance suite à l'observation d'une augmentation des accidents thromboemboliques (phlébite, embolie pulmonaire), des évènements cardiovasculaires (AVC, infarctus) et de certains cancers chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés traités par tofacitinib forte dose (10 mg deux fois par jour). L'agence européenne du médicament (EMA) au travers du Comité (européen) d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) a émis les recommandations suivantes sur l'utilisation des inhibiteurs de JAK :

Ils ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique et à posologie réduite chez les patients :

- Âgés de 65 ans et plus
- Ou présentant des facteurs de risque d'évènements cardiovasculaires majeurs tels que AVC ou infarctus du myocarde.
- Avec facteurs de risque de cancers
- Avec un tabagisme actuel ou passé mais important.
- Avec des facteurs de risque de MTEV (antécédents de cancer, de maladie héréditaire de la coagulation, de thrombose, ainsi que chez les patientes traitées par contraceptifs hormonaux combinés, traitements hormonaux substitutifs, intervention chirurgicale importante ou patients immobiles), quelle que soit l'indication et la posologie.

L'instauration d'un traitement par upadacitinib est l'occasion de vérifier que les vaccins sont à jour, et d'effectuer les rappels utiles. Comme avec tous les médicaments ayant un effet immunodépresseur, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués sous traitement : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle, rotavirus. Si ces vaccins sont nécessaires, ils doivent être faits au moins 3 semaines avant le début du traitement.

En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe, du Covid-19 de l'hépatite B ou du pneumocoque peuvent être réalisés (pour toute vaccination, consultez votre médecin qui sera en mesure de vous conseiller).

SUIVI MÉDICAL ET RISQUES D'EFFETS SECONDAIRES

Durant le traitement, vous serez suivi par votre médecin qui décidera, si besoin, de réaliser des examens de surveillance.

1. L'HYPERSENSIBILITE A L'UPADACITINIB

Dans les essais cliniques, des cas d'hypersensibilité médicamenteuse associée à l'administration de l'upadacitinib ont été rapportés. L'angio-œdème et l'urticaire comptent parmi les réactions allergiques. En cas de réaction allergique grave ou anaphylactique, l'administration de l'upadacitinib doit être immédiatement interrompue.

2. INFECTION

L'upadacitinib augmente le risque d'infection bactérienne, virale, fongique et opportuniste au sens large, justifiant d'une surveillance rapprochée. L'infection grave la plus fréquemment rapportée est la pneumonie

Une réactivation virale et des cas de réactivation du virus de l'herpès (par ex., zona) ont été observés au cours des études cliniques avec l'upadacitinib. Chez les patients traités avec upadacitinib, l'incidence du zona semble augmentée. Une sérologie contre le virus de la varicelle et du zona (VZV) est donc conseillée en l'absence de documentation d'une varicelle et de notion de vaccination antérieure. En cas de sérologie négative, une prophylaxie antivirale peut être également proposée.

Du fait de la modification de l'immunité induite par l'upadacitinib, il peut s'agir d'infections plus graves en rapport avec la baisse des défenses immunitaires. Un avis médical auprès de votre généraliste et/ou gastroentérologue est donc nécessaire en cas de **fièvre**.

3. ANOMALIES BIOLOGIQUES POTENTIELLES

L'upadacitinib peut diminuer le nombre de globules blancs et de globules rouges. En cas d'anémie (Hb <8g/dl), de neutropénie < 1000/mm³ ou de lymphopénie < 500 /mm³, le traitement ne doit pas être initié ou doit être interrompu au moins temporairement. Un suivi biologique par NFS est recommandé avant l'instauration du traitement puis au plus tard 12 semaines après l'instauration puis conformément à la prise en charge habituelle du patient.

Les enzymes hépatiques doivent être évaluées au début du traitement puis conformément aux recommandations de prise en charge des patients et selon l'indication clinique

Il peut également modifier le bilan lipidique en augmentant le taux de cholestérol total et de HDL. En cas d'élévation, un traitement par statine peut être proposé. Il est recommandé de réaliser un contrôle du bilan lipidique 12 semaines après l'instauration du traitement.

4. MALADIES TUMORALES

Il est possible que l'upadacitinib altère les défenses immunitaires du patient contre les tumeurs malignes. Une augmentation du risque de CCNM a été rapportée sous upadacitinib de façon modérée et nécessite un examen cutané annuel des patients prenant de l'upadacitinib. L'effet de l'upadacitinib sur le développement et l'évolution des tumeurs malignes n'est pas connu.

5. PRECAUTION POUR LA FERTILITE, LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT

L'effet de l'upadacitinib sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet sur la fertilité.

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de l'upadacitinib chez la femme enceinte. Sur la base des résultats obtenus chez l'animal, l'upadacitinib peut avoir un effet nocif sur le fœtus. Par mesure de précaution, l'utilisation de l'upadacitinib pendant la grossesse est contre-indiquée.

Il est nécessaire d'informer les femmes en âge de procréer qu'elles devront utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement avec l'Upadacitinb et pendant au moins 4 semaines après l'administration de la dernière dose.

L'excrétion dans le lait maternel humain de l'upadacitinib est inconnue. Un risque chez l'enfant allaité ne peut être exclu. Par mesure de précaution, l'utilisation de l'upadacitinib pendant l'allaitement est contre-indiquée.

Pour toute information complémentaire, n'hésitez pas à consulter votre médecin traitant.

La prise régulière et scrupuleuse de tout traitement est souvent nécessaire à son efficacité. Si vous éprouvez des difficultés dans ce domaine, n'hésitez pas à en parler à votre médecin.

Déclarer les effets indésirables : Les effets indésirables liés au traitement - et même s'ils sont mentionnés dans cette fiche ou sur votre notice - doivent être déclarés à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) directement sur le site www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables (EI), vous contribuez à fournir d'avantage d'informations sur la sécurité du médicament et permettez une veille permanente.