



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 FEVRIER 2021

baricitinib
OLUMIANT 2 mg, comprimé pelliculé
OLUMIANT 4 mg, comprimé pelliculé

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

Avis défavorable au remboursement après échec des traitements topiques, chez les patients naïfs de ciclosporine, faute de données comparatives.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif de la prise en charge de la dermatite atopique est d'améliorer la qualité de vie des patients en traitant les lésions cutanées, en prévenant le risque de surinfection lors des poussées, de rechutes précoces et de xérodermie. Il convient de traiter tous les patients hors poussées inflammatoires par des mesures adjuvantes (hygiène, émollients) et de traiter précocement les rechutes.

La prise en charge des poussées aiguës repose dans un premier temps sur l'utilisation de traitements topiques (dermocorticoïdes ou en cas d'échec/contre-indication, un inhibiteur de la calcineurine), très efficaces à court terme et bien tolérés, bien que l'adhésion au traitement soit perfectible compte tenu de la corticophobie des patients.

La photothérapie est principalement recommandée dans la prise en charge de la phase chronique mais peut être utilisée en deuxième ligne dans les poussées aiguës en cas d'échec des traitements locaux bien que son accessibilité limite son utilisation.

Les traitements systémiques sont réservés aux dermatites atopiques chroniques, sévères et résistantes aux dermocorticoïdes ou à la photothérapie, sans qu'il n'existe de données suffisantes pour recommander un schéma optimal de traitement. Le choix du traitement systémique dépend de différents facteurs, notamment les comorbidités, l'âge, l'expérience clinique ou un éventuel désir de grossesse. On dispose actuellement de traitements systémiques non biologiques, parmi lesquels la ciclosporine utilisée en première intention, et en cas d'échec, contre-indication ou intolérance à la ciclosporine, du dupilumab (anti-IL 4 et anti-IL13) et des médicaments utilisés hors-AMM (méthotrexate et azathioprine). L'utilisation du méthotrexate et de l'azathioprine repose sur un niveau de preuve scientifique insuffisant et doit être limitée dans le temps en raison de leur toxicité.

L'alitrétinoïne, un rétinoïde systémique, a une AMM uniquement dans le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains après échec des dermocorticoïdes puissants.

Place du médicament

En l'état actuel des données, en l'absence de comparaison directe du baricitinib (anti-JAK) à la ciclosporine orale après échec des traitements topiques, alors que cette comparaison était réalisable, sa place par rapport à la ciclosporine ne peut être établie.

En conséquence, OLUMIANT (baricitinib) est un traitement systémique de deuxième intention à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

On ne dispose pas de données comparatives versus DUPIXENT (dupilumab).

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	Indication de l'AMM : Olumiant est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Bien que le laboratoire sollicite le remboursement dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir « la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine », la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.
SMR	FAIBLE dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles chez les patients en échec des traitements topiques et naïfs de ciclosporine, faute de données comparatives.
ASMR	► Dans le périmètre du remboursement : Compte tenu : - des effets très modestes observés avec le baricitinib versus placebo, dans l'ensemble des études (en monothérapie ou en association aux dermocorticoïdes, en particulier chez les patients en échec de la ciclosporine) et sur l'ensemble des critères de jugement, - de l'absence d'impact démontré en termes de qualité de vie, - de l'absence de comparaison au dupilumab après échec de la ciclosporine, alors qu'elle était réalisable, les spécialités OLUMIANT 2 mg et 4 mg (baricitinib), comprimé pelliculé, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. A ce stade de la stratégie, on dispose de DUPIXENT (dupilumab) et de deux immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM (méthotrexate, azathioprine). ► Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement : Sans objet
ISP	Les spécialités OLUMIANT 2 mg et 4 mg (baricitinib) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	En l'état actuel des données, en l'absence de comparaison directe du baricitinib (anti-JAK) à la ciclosporine orale après échec des traitements topiques, alors que cette comparaison était réalisable, sa place par rapport à la ciclosporine ne peut être établie. En conséquence, OLUMIANT (baricitinib) est un traitement systémique de deuxième intention à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.
Population cible	26 500 à 42 500 patients
Recommandations	► Conditionnements Les spécialités OLUMIANT (baricitinib) sont présentées en boîtes de 28 et 84 comprimés, ce qui permet des traitements de 28 jours (4 semaines) et de 84 jours (12 semaines), respectivement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement. ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission recommande que le statut de médicament d'exception d'OLUMIANT (baricitinib) soit étendu à cette indication.

01 CONTEXTE

Les spécialités OLUMIANT (baricitinib) 2 mg et 4 mg, comprimé pelliculé, dont le principe actif est le baricitinib, un inhibiteur sélectif et réversible des Janus kinases (JAK 1 et 2), ont obtenu une extension d'indication le 19 octobre 2020 (procédure centralisée) dans le traitement de la dermatite atopique (DA) modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

OLUMIANT (baricitinib) dispose déjà d'une indication dans la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte active modérée à sévère en cas de réponse inadéquate, ou d'intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD), en monothérapie ou en association au méthotrexate (MTX) (voir l'avis de la Commission de la Transparence du 21 juin 2017).

Dans le cadre de la demande d'inscription dans la nouvelle indication, la DA, objet de la présente évaluation, le laboratoire sollicite un périmètre restreint par rapport à l'AMM, limité à la DA modérée à sévère de l'adulte en situation d'échec, d'intolérance ou ayant une contre-indication à un traitement par ciclosporine.

Cette indication correspond à celle pour laquelle la commission de la Transparence a conclu à un SMR important pour DUPIXENT (dupilumab) et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique (avis du 11 juillet 2018).

Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la commission doit évaluer chacune des indications de l'AMM dans l'entiereté de l'AMM qui est large, elle englobe en effet la 2^{ème} ligne de traitement (patients en échec des traitements topiques et naïfs de ciclosporine) et la 3^{ème} ligne de traitement (après échec de la ciclosporine) ou plus.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Olumiant est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). Olumiant peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP pour les données sur les différentes associations).

Olumiant est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Olumiant est indiqué.

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée d'Olumiant est de 4 mg une fois par jour. Une dose de 2 mg une fois par jour convient aux patients de 75 ans et plus et éventuellement aux patients ayant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes. Une dose de 2 mg une fois par jour peut être également envisagée pour les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée durablement avec la dose de 4 mg une fois par jour et qui sont éligibles à une diminution de la dose (voir rubrique 5.1 du RCP).

Dermatite atopique

La dose recommandée d'Olumiant est de **4 mg une fois par jour**. Une dose de **2 mg** une fois par jour convient aux patients de 75 ans et plus et éventuellement aux patients ayant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes. **Une dose de 2 mg une fois par jour** peut être également envisagée pour les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée durablement avec la dose de 4 mg une fois par jour et qui sont éligibles à une diminution de la dose (voir rubrique 5.1 *du RCP*).

Olumiant peut être utilisé avec ou sans corticothérapie topique. L'efficacité d'Olumiant peut être potentialisée lorsqu'associé aux corticoïdes topiques (voir rubrique 5.1 *du RCP*). Il est possible d'utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensibles uniquement, telles que le visage, le cou, et les zones intertrigineuses ou les parties génitales.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui ne présentent pas un bénéfice thérapeutique après 8 semaines de traitement.

Initiation du traitement

Le traitement ne doit pas être instauré chez des patients ayant un nombre absolu de lymphocytes inférieur à $0,5 \times 10^9$ cellules/L, un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieurs à 1×10^9 cellules/L, ou un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl. Le traitement peut être instauré une fois que ces valeurs se sont améliorées au-delà de ces limites (voir rubrique 4.4 *du RCP*).

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min, la dose recommandée est de 2 mg une fois par jour. L'administration d'Olumiant n'est pas recommandée chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min (voir rubrique 5.2 *du RCP*).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. L'administration d'Olumiant n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2 *du RCP*).

Co-administration avec des inhibiteurs de l'OAT3

La dose recommandée est de 2 mg une fois par jour chez les patients traités par des inhibiteurs du transporteur d'anion organique de type 3 (OAT3) à fort potentiel d'inhibition, comme le probénécide (voir rubrique 4.5 *du RCP*).

Personnes âgées

L'expérience clinique chez les patients âgés de 75 ans et plus est très limitée ; chez ces patients, une dose initiale de 2 mg est appropriée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la spécialité Olumiant chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Olumiant doit être pris une fois par jour avec ou sans aliments et peut être pris à tout moment de la journée. »

La dermatite (ou eczéma) atopique (DA) est une dermatose inflammatoire chronique et fréquente, d'origine multifactorielle, souvent associée à d'autres maladies atopiques telles que l'asthme ou la rhinite allergique. Elle débute généralement dans l'enfance avant l'âge de 2 ans, et évolue par poussées pour s'atténuer avant l'adolescence. Elle peut néanmoins persister, récidiver ou apparaître chez l'adulte¹. On estime qu'environ 10 % des patients continuent d'avoir des manifestations d'eczéma à l'âge adulte. La prévalence de l'eczéma atopique chez l'adulte n'est pas connue avec précision, elle toucherait environ 3,5 % de la population en France et entre 2 et 5 % en Europe^{2,3}.

La DA de l'adulte se manifeste, dans sa forme chronique, par des lésions cutanées érythémateuses d'étendue et d'intensité variables, caractérisées par des plaques d'eczéma rouges, épaisses, lichénifiées et une hyperpigmentation cutanée. Les lésions cutanées sont toujours associées à un prurit intense et parfois à des papules isolées de prurigo. Les excoriations dues au grattage sont très fréquentes⁴. Chez l'adulte, les mains, le visage et le cou sont le plus souvent atteints ainsi que les grands plis. L'évolution de la DA est caractérisée par une succession de poussées et de rémissions. Les poussées aiguës se caractérisent par des vésicules suintantes et croûteuses et dans certains cas les poussées sont subintrantes aboutissant à un état chronique de peau lichénifiée et constamment prurigineuse. L'érythrodermie est une poussée inflammatoire généralisée, grave, qui évolue pendant plus de 6 semaines et atteint la totalité de la peau. L'érythrodermie peut se compliquer d'infections et de troubles métaboliques et justifie d'une hospitalisation. Les surinfections cutanées bactériennes ou virales sont les complications les plus communes (une colonisation cutanée par *staphylococcus aureus* est retrouvée dans 90 % des cas)⁵.

La sévérité de la dermatite atopique est définie selon des scores cliniques composites validés^{6,7} évaluant des critères objectifs (intensité, étendue et localisation des lésions cutanées) et des critères subjectifs (qualité du sommeil, prurit). Ils permettent de classer la maladie en trois groupes de sévérité : légère (SCORAD < 25 et/ou EASI < 8), modérée (25 ≤ SCORAD ≤ 50 et/ou 8 ≤ EASI ≤ 21) et sévère (SCORAD > 50 et/ou EASI > 21). Dans les formes modérées et sévères, la qualité de vie des patients est fortement altérée, principalement en raison du prurit, de troubles du sommeil, ainsi que du caractère stigmatisant des lésions cutanées qui ont un retentissement psychologique et socio-professionnel. L'impact de cette dermatose sur la qualité de vie des patients est important^{1,8}.

L'objectif de la prise en charge est globalement d'améliorer la qualité de vie des patients en traitant les lésions cutanées, en prévenant le risque de surinfection lors des poussées, de rechutes précoces et de xérodermie. Il convient de traiter tous les patients hors poussées inflammatoires par des mesures adjuvantes (hygiène, émollients) et de traiter précocement les rechutes.

¹ Hello M. et al. Dermatite atopique de l'adulte. La Revue de médecine interne 2016;37:91-9

² Harrop J. et al. Eczema, atopy and allergen exposure in adults: A population-based study. Clin Exp Allergy 2007;37:526-35.

³ Wollenberg A. et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2016;30:729-47

⁴ Wallach D. La dermatite atopique de l'adulte. Février 2015. Disponible sur <http://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/espace-patients-parents-famille/actualites/la-dermatite-atopique-de-ladulte>

⁵ CEDEF. Item 114 - Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte : dermatite (ou eczéma) atopique. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2008;135S:F80-F87

⁶ **SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)** : Score composite d'évaluation par l'investigateur de l'étendue et de la sévérité de l'eczéma ainsi que de l'intensité du prurit et des troubles du sommeil évalués par le patient selon une échelle validée spécifique de la DA allant de 0 à 103 (état le plus sévère). Une variation de 8,7 est considérée comme cliniquement significative.

⁷ **Score EASI (Eczema Area and Severity Index)** : Score composite évalué par l'investigateur d'étendue et de sévérité de l'eczéma selon une échelle validée de 0 à 72 (état le plus altéré). Une variation de 6,6 est considérée comme la différence minimale cliniquement importante.

⁸ Karimkhani C. et al. Global burden of skin disease as reflected in Cochrane Database of Systematic Reviews. JAMA Dermatol 2014;150:945-51.

Selon les recommandations internationales^{9,10,11,12}, la prise en charge des poussées aiguës repose dans un premier temps sur l'utilisation de traitements topiques (dermocorticoïdes ou en cas d'échec/contre-indication, un inhibiteur de la calcineurine), très efficaces à court terme et bien tolérés, bien que l'adhésion au traitement soit perfectible compte tenu de la corticophobie des patients.

La photothérapie est principalement recommandée dans la prise en charge de la phase chronique mais peut être utilisée en deuxième ligne dans les poussées aiguës en cas d'échec des traitements locaux bien que son accessibilité limite son utilisation.

Les traitements systémiques sont réservés aux DA chroniques, sévères et résistantes aux dermocorticoïdes ou à la photothérapie sans qu'il n'existe de données suffisantes pour recommander un schéma optimal de traitement. Le choix du traitement systémique dépend de différents facteurs, notamment les comorbidités, l'âge, l'expérience clinique ou un éventuel désir de grossesse. On dispose actuellement de traitements systémiques non biologiques, parmi lesquels la ciclosporine utilisée en première intention, et deux médicaments utilisés hors AMM, le méthotrexate et l'azathioprine. L'utilisation de ces traitements repose sur un niveau de preuves scientifiques insuffisant et doit être limitée dans le temps en raison de leur toxicité.

Depuis 2017, on dispose également d'un traitement systémique biologique, le dupilumab, utilisé en cas d'échec d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

L'alitrétinoïne (TOCTINO), un rétinolide systémique, a une AMM uniquement dans le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains après échec des dermocorticoïdes puissants.

Compte tenu de la prise en charge thérapeutique actuelle et du peu d'alternatives disponibles, le besoin médical est considéré comme partiellement couvert dans la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. De ce fait, il existe un besoin médical à disposer de traitements efficaces (sur les lésions cutanées, la prévention du risque de surinfection lors des poussées, des rechutes précoces et de la xérodermie) et bien tolérés au long cours permettant d'améliorer la qualité de vie des patients.

⁹ Wollenberg A. *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. JEADV 2018;32:657–682

¹⁰ Wollenberg A. *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. JEADV 2018;32:850–878

¹¹ Simpson EL. *et al.* When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. J Am Acad Dermatol 2017;77:623–33.

¹² Sidbury R. *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol 2014;71:327–49

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité pour le remboursement.

Les comparateurs cliniquement pertinents d'OLUMIANT (baricitinib) sont l'ensemble des thérapeutiques utilisées dans la prise en charge de la **dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique**.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine					
SANDIMMUN IV (ciclosporine) <i>Novartis Pharma</i>	Formes sévères de dermatite atopique de l'adulte, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques (photothérapie et/ou photochimiothérapie).	11/04/2012 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui (Collectivités)
NEORAL, capsule molle et solution buvable (ciclosporine) <i>Novartis Pharma</i>	Traitement des formes sévères de psoriasis, chez les patients pour lesquels le traitement conventionnel est inapproprié ou inefficace.	21/06/2017 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
Immunosuppresseur anti-IL4 et anti-IL13					
DUPIXENT SC (dupilumab) <i>Sanofi-Aventis France</i>	DUPIXENT est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	11/07/2018 Inscription	Important	ASMR III dans la stratégie de prise en charge des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, <u>en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.</u>	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Les autres immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM dans la DA mais recommandés^{9,10,12,12}, sont le méthotrexate, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil. Ils sont utilisés dans la DA réfractaire aux autres traitements, notamment en cas d'échec de la ciclosporine (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication). De ce fait, ils sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

La photothérapie est utilisée à un stade plus précoce de la stratégie thérapeutique, elle n'est donc pas retenue comme CCP.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'OLUMIANT (baricitinib) sont :

- dans l'indication d'AMM : NEORAL/SANDIMMUM (ciclosporine) et DUPIXENT (dupilumab)] ainsi que les immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM (méthotrexate, azathioprine et mycophénolate mofétil).
- dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission limité à la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à la ciclosporine : DUPIXENT (dupilumab)] et les immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM (méthotrexate, azathioprine et mycophénolate mofétil).
- dans le périmètre non retenu au remboursement (patients en échec des traitement topique et naïfs de ciclosporine) : NEORAL/SANDIMMUM (ciclosporine).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité OLUMIANT (baricitinib) ne dispose pas à ce jour d'une AMM aux Etats-Unis.

► Prise en charge dans l'Union européenne

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	NA
Allemagne	En cours	NA
Pays-Bas	En cours	NA
Belgique	En cours	NA
Espagne	En cours	NA
Italie	En cours	NA

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	21 juin 2017 Inscription
Indication	Traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). OLUMIANT peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.
SMR (libellé)	<u>Important</u> dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). OLUMIANT peut être utilisé en association avec le méthotrexate ou en monothérapie uniquement en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.
Place dans la stratégie thérapeutique	Conformément à son libellé d'indication de l'AMM, OLUMIANT pourrait être utilisé après échec d'un ou de plusieurs traitements de fond et donc en 2 ^{ème} intention (après échec des traitements de fond classiques type méthotrexate) ou en 3 ^{ème} intention (échec d'une biothérapie) voire plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biologiques). Cependant, la Commission, considérant d'une part les inquiétudes en termes de tolérance notamment à long terme liés au nouveau mécanisme d'action et d'autre part, le recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance des biothérapies, conseille qu'OLUMIANT soit utilisé de préférence, en l'état actuel des connaissances, en 3 ^{ème} intention (à savoir après l'échec d'une biothérapie) voire plus. La Commission considère que l'association au méthotrexate doit être privilégiée et que la monothérapie doit être réservée aux situations d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.
ASMR (libellé)	Prenant en compte : - la supériorité démontrée d'OLUMIANT (baricitinib) en association au méthotrexate (MTX) par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) en association au MTX en 2^{ème} intention c'est-à-dire après échec du MTX, - mais l'absence de comparaison aux alternatives disponibles en 3^{ème} intention (notamment tocilizumab, abatacept, rituximab) alors qu'elle était faisable, - et les inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes, la Commission de la transparence considère qu'OLUMIANT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.
Etudes demandées	Sans objet

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du baricitinib dans le traitement de la dermatite atopique (DA) modérée à sévère de l'adulte nécessitant un traitement systémique repose sur 5 études de phase III ayant inclus des patients traités par OLUMIANT (baricitinib) en monothérapie ou en association avec les dermocorticoïdes (DC) :

- **les études JAHL et JAHM¹³**, de méthodologie similaire, sont deux études de 16 semaines ayant comparé le baricitinib en monothérapie, à la posologie quotidienne de 1 mg, 2 mg ou 4 mg, au placebo, chez des patients adultes atteints de DA modérée à sévère et nécessitant un traitement systémique.
- **l'étude JAIY¹⁴** est une étude de 16 semaines de traitement ayant évalué le baricitinib à la dose quotidienne de 2 mg et 4 mg, en association aux DC, par rapport à l'association placebo plus DC, chez des patients atteints d'une DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique ;
- **l'étude JAIN¹⁴**, est une étude de 104 semaines en cours, dont on dispose des résultats à la semaine 16, évaluant le baricitinib, à la dose quotidienne de 1 mg, 2 mg et 4 mg, en association aux DC, par rapport à l'association placebo plus DC, chez des patients atteints d'une DA modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication) de la ciclosporine.
- **l'étude JAHN¹⁴** est une étude d'extension des études JAHL, JAHM et JAIY de 104 semaines en cours, dont on dispose des résultats à la semaine 52, et au cours de laquelle tous les patients inclus ont été traités par baricitinib 2 mg ou 4 mg.

L'ensemble des critères de jugement utilisés dans les études est présenté en Annexe.

Aucune étude versus comparateur actif n'a été versée au dossier.

Une comparaison versus la ciclosporine (qui est disponible et dispose d'une AMM dans cette indication depuis plusieurs décennies) chez les patients en échec des traitements topiques pouvait être attendue (bien que non réalisée pour DUPIXENT). De même, la comparaison versus DUPIXENT après échec de la ciclosporine était possible dans la mesure où DUPIXENT a eu son AMM en septembre 2017 et les études d'OLUMIANT ont démarré en novembre 2017 pour les 2 premières études et en 2018 pour les 2 autres études, en particulier celle en échec/contre-indication de la ciclosporine.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes JAHL et JAHM (monothérapie)

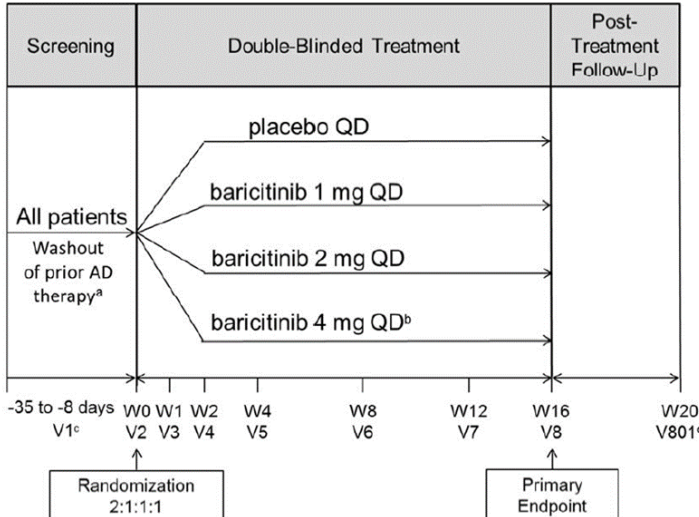
	Etudes JAHL et JAHM En monothérapie, versus placebo
Clinicaltrials.gov	BREEZE-AD1 (JAHL) : NCT03334396 BREEZE-AD2 (JAHM) : NCT03334422
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du baricitinib, à la posologie quotidienne de 2 mg et 4 mg, par rapport au placebo, chez des adultes atteints de DA modéré à sévère ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement par topique et nécessitant un traitement systémique.

¹³ Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials [published online ahead of print, 2020 Jan 5]. Br J Dermatol. 2020;10.1111/bjd.18898.

¹⁴ En attente de publication

Type de l'étude	Etudes de phase III, de supériorité versus placebo, randomisées, en double-aveugle, multicentriques. Les patients ont été randomisés selon un ratio 2:1:1:1 entre les groupes placebo et baricitinib 1 mg, 2 mg et 4 mg. La randomisation a été stratifiée selon : - la région géographique (Europe, Japon et reste du monde) ; - le stade de sévérité de la maladie (IGA 3 et IGA 4).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement : 23/11/2017 (JAHM) et 27/11/2017 (JAHM) Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 17/01/2019 (JAHM) et 23/01/2019 (JAHM) Etude réalisée dans 9 pays pour l'étude JAHM (République Tchèque, France, Allemagne, Inde, Italie, Japon, Mexique, Russie et Taiwan) et dans 10 pays pour l'étude JAHM (Argentine, Australie, Autriche, Hongrie, Israël, Japon, Corée du Sud, Pologne, Espagne et Suisse). Au total, 39 patients français ont été randomisés dans l'étude JAHM.
Principaux critères d'inclusion	▪ Âge ≥ 18 ans ▪ Diagnostic de DA depuis au moins 12 mois (selon les critères de l'« American Academy of Dermatology » (AAD¹⁵)) ▪ DA modérée à sévère définie par un score EASI ≥ 16, un score IGA ≥ 3 et une surface corporelle atteinte ≥ 10 % ▪ Réponse inadéquate ou intolérance à un traitement par topique définie par au moins un des critères suivants : - Absence de contrôle satisfaisant de la maladie après traitement par un DC d'action modéré pendant au moins 4 semaines ; - Echec à un traitement systémique au cours des 6 mois précédant l'étude (ciclosporine, méthotrexate, azathioprine ou mycophénolate mofétil) ; - Antécédent d'évènement(s) indésirable(s) cliniquement significatif(s) au cours d'un traitement par DC.
Principaux critères de non-inclusion	▪ Comorbidités interférant avec l'évaluation de l'effet du traitement ; ▪ Comorbidités augmentant le risque d'effets indésirables avec les traitements de l'étude ; ▪ Certaines anomalies biologiques à l'inclusion.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	Les critères d'exclusion post-randomisation étaient : ▪ Raisons médicales, de tolérance ou réglementaires en lien avec les lois, réglementations et bonnes pratiques cliniques ▪ Décision de l'investigateur ▪ Demande du patient de sortir de l'étude.
Schéma de l'étude	Les études ont été divisées en 3 périodes (voir Figure 1) : ▪ <u>Période 1</u> : période allant du 35^{ème} au 8^{ème} jour précédant la semaine 0, au cours de laquelle l'éligibilité des patients a été évaluée. Les patients ne devaient pas être traités par traitements systémiques et traitements topiques respectivement 4 semaines et 2 semaines avant la randomisation ; ▪ <u>Période 2</u> : période en double-aveugle, versus placebo, allant de la semaine 0 à la semaine 16. Le critère principal était évalué à la semaine 16 ; ▪ <u>Période 3</u> : période de suivi de 28 jours prévue pour les patients ne souhaitant pas intégrer l'étude d'extension, ou ceux arrêtant prématurément leur traitement. Figure 1 : Schéma des études JAHM et JAHM

¹⁵ Diagnostic basé sur la présence d'un prurit et d'un eczéma (aigu, subaigu ou chronique) de forme typique évoluant de façon chronique ou avec un antécédent de rechute.

	
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés pour recevoir l'un des traitements suivants selon un ratio 2:1:1:1 : ▪ placebo administré 1 fois par jour par voie orale ▪ baricitinib 1 mg/jour par voie orale (posologie non retenue par l'AMM) ▪ baricitinib 2 mg/jour par voie orale ▪ baricitinib 4 mg/jour par voie orale. En cas d'insuffisance rénale caractérisée par un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé compris entre 40 et 60 ml/min/1,73 m², la posologie du baricitinib était réduite à 2 mg/jour chez les patients randomisés dans le groupe à 4 mg/jour. Les motifs d'arrêt de traitement prévus au protocole étaient les suivants : ▪ Grossesse ▪ Comorbidités : cancer, hépatite B, second évènement thrombo-embolique veineux, zona symptomatique et infection sévère ▪ Traitements concomitants non autorisés ▪ Anomalie des tests biologiques : fonction hépatique et hémogramme <u>Traitements concomitants autorisés :</u> Les patients poursuivaient leur traitement quotidien par émollient tout au long de l'étude. En cas d'aggravation de la pathologie, les patients avaient la possibilité de recevoir, dès le 1^{er} jour, un traitement de secours par DC, inhibiteur de la calcineurine et/ou crisaborole si l'augmentation de la posologie du traitement par émollient n'était pas suffisante. En cas d'échec du traitement de secours par topique, un traitement systémique pouvait être proposé.
Critère de jugement principal	<u>Comparaison au placebo pour les doses de baricitinib 2 mg et 4 mg :</u> Pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points à la semaine 16 (S16).
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u> ▪ Pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points à S16 (baricitinib 1 mg) ▪ Pourcentage de répondeurs EASI 75 à S16 ▪ Pourcentage de répondeurs EASI 90 à S16 ▪ Pourcentage de variation du score EASI entre l'inclusion et S16 ▪ Pourcentage de répondeurs SCORAD 75 à 16 semaines ▪ Pourcentage de patients ayant une amélioration ≥ 4 points du score <i>Itch NRS</i> à S1, S2, S4 et S16 ▪ Variation moyenne de l'item 2 du score ADSS entre l'inclusion et S1 et S16 ▪ Variation moyenne du score <i>Skin Pain NRS</i> entre l'inclusion et S16. <u>Critères de jugement secondaires exploratoires :</u> ▪ Pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points à S4 ▪ Pourcentage de répondeurs EASI 50 à S16 ▪ Pourcentage de répondeurs IGA = 0 à S16 ▪ Variation moyenne du SCORAD entre l'inclusion et S16 ▪ Pourcentage de répondeurs SCORAD 90 à S16 ▪ Variation moyenne de la surface cutanée atteinte entre l'inclusion et S16 ▪ Pourcentage de patients développant une infection cutanée nécessitant un traitement par antibiotique à S16 ▪ Pourcentage de variation du score <i>Itch NRS</i> à S1 et S16 ▪ Variation moyenne du score <i>Itch NRS</i> entre l'inclusion et S4 et S16

	▪ Variation moyenne du score POEM entre l'inclusion et S16 ▪ Variation moyenne du score PGI-S-AD à S16 ▪ Variation moyenne du score HADS à S16 ▪ Variation moyenne du score DLQI à S16 ▪ Variation moyenne du score WPAI à S16 ▪ Variation moyenne du score EQ-5D-5L à S16
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon nécessaire a été estimée à 600 patients sur la base des hypothèses suivantes : - puissance > 90 % pour mettre en évidence une différence absolue de 20 % entre les groupes baricitinib 2 mg et 4 mg et le groupe placebo ; - risque d'erreur α de 5 % (α = 2,5 % bilatéral) ; - réponse attendue dans le groupe placebo de 10 % pour le critère de jugement principal.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse des critères de jugement / analyses intermédiaires et finales</u> Les analyses des critères de jugement ont été effectuées avec des tests bilatéraux et un risque alpha global de 5 % (sauf exception mentionnée). L'analyse de l'objectif principal (supériorité de baricitinib par rapport au placebo, évaluée sur le pourcentage de patients atteignant un score IGA = 0 ou 1 et une amélioration ≥ 2 points à 16 semaines) a été réalisée sur la population en ITT. Les analyses ont été effectuées en utilisant un modèle de régression logistique, tenant compte de la région géographique et de la sévérité initiale de la maladie. Les valeurs manquantes ont été imputées avec l'approche NRI (imputation en non-réponse). Une procédure de tests séquentiels hiérarchisés a été mise en place a priori pour le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires majeurs selon l'approche graphique proposée par Bretz <i>et al.</i> (2011)¹⁶. Les séquences sont présentées en 2 et 3¹⁷. Les critères secondaires ont été évalués en utilisant un modèle de régression logistique et une approche NRI (variables catégorielles) ou en utilisant des modèles mixtes de mesures répétées (variables continues). En fonction du type de censure, deux types d'analyses ont été réalisés : - censure primaire : les patients étaient considérés comme non-répondeurs après traitement de secours ou arrêt définitif du traitement à l'étude (analyse principale) - censure secondaire : les patients étaient considérés comme non-répondeurs après arrêt définitif du traitement à l'étude. <u>Populations d'analyses</u> Les analyses d'efficacité ont été menées sur la population en ITT pour l'ensemble des patients randomisés en fonction du groupe de randomisation et sur la population en PP constituée de l'ensemble des patients n'ayant pas eu de déviation majeure au protocole. <u>Principaux amendements au protocole</u> ▪ Ajout de l'hypothèse baricitinib 2 mg à l'objectif principal ▪ Suppression des Etats-Unis et du Canada de la liste des pays participant à l'étude

¹⁶ Bretz F, Posch M, Glimm E, Klinglmueller F, Maurer W, Rohmeyer K. Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests. *Biom J.* 2011;53:894-913.

¹⁷ En pratique, la première étape consiste à la détermination simultanée, pour tous les critères étudiés dans chaque bras de traitement, de la p-valeur versus placebo calculée à partir des résultats observés dans les différents groupes de traitement à l'aide des Odds Ratio et moyenne des moindres carrés calculés en fonction du type de variable étudié.

Dans un second temps, l'interprétation est réalisée afin de conclure à la significativité ou non-significativité des tests en comparant la valeur de p calculée versus placebo par rapport au seuil de significativité.

Ce processus est répété jusqu'à ce que toutes les hypothèses soient testées ou lorsqu'aucune hypothèse restante ne peut être rejetée au risque alpha correspondant. Chaque flèche correspond à une réallocation totale du risque alpha au critère de jugement suivant (1 soit 100 %) à l'exception des flèches pour lesquels un nombre décimal est inscrit et qui permet une réallocation vers plusieurs critères de jugement, la somme des réallocations étant égale à 1 soit 100 %.

Figure 2 : Séquence d'analyse hiérarchisée (JAHL)

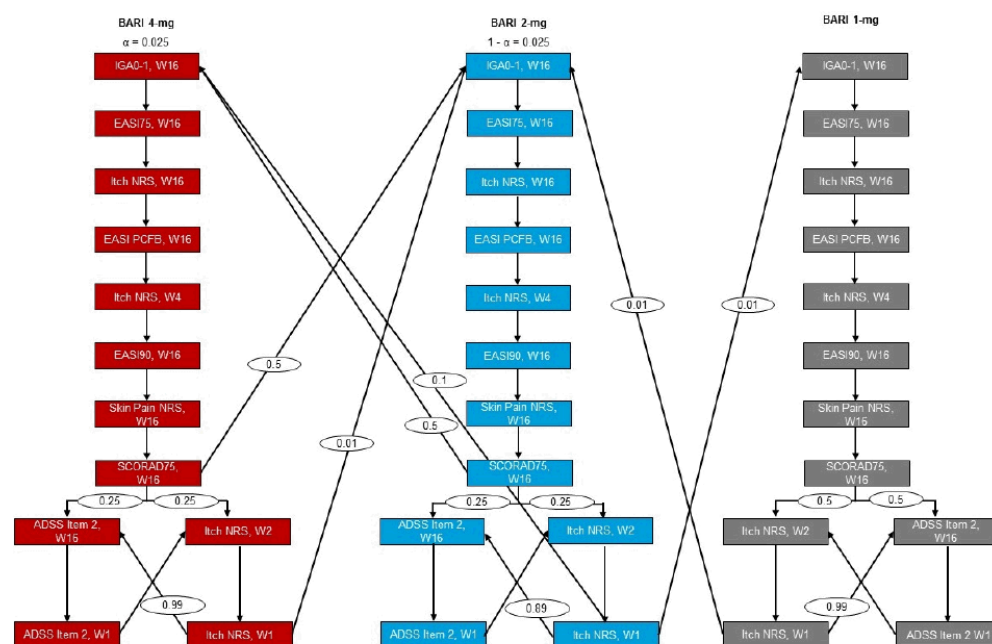
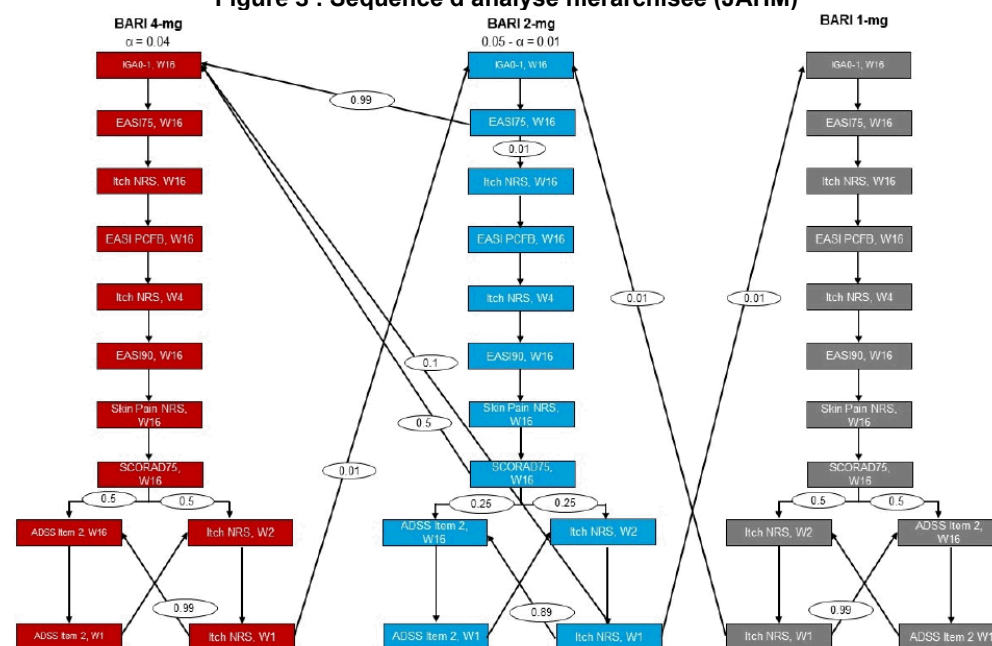


Figure 3 : Séquence d'analyse hiérarchisée (JAHM)



Résultats :

Effectifs

JAHL

Au total, 757 patients ont été inclus dans l'étude JAHL, dont 624 ont été randomisés (parmi lesquels 39 patients français) entre les différents groupes de traitement :

- placebo : 249 patients
- baricitinib 1 mg : 127 patients
- baricitinib 2 mg : 123 patients
- baricitinib 4 mg : 125 patients

Parmi l'ensemble des patients randomisés, 92,1 % ont poursuivi l'étude jusqu'à son terme. Les principales raisons d'arrêt de l'étude ont été l'abandon par le patient (3,8 %) et le manque d'efficacité (2,9 %). Au total, 86,9 % des patients randomisés sont entrés dans l'étude d'extension à long terme.

JAHM

Au total, 728 patients ont été inclus dans l'étude JAHL, dont 615 ont été randomisés entre les différents groupes de traitement :

- placebo : 244 patients
- baricitinib 1 mg : 125 patients
- baricitinib 2 mg : 123 patients
- baricitinib 4 mg : 123 patients

Parmi l'ensemble des patients randomisés, 92,7 % ont poursuivi l'étude jusqu'à son terme. Les principales raisons d'arrêt de l'étude ont été le manque d'efficacité (3,6 %) et l'abandon par le patient (2,0 %). Au total, 88,0 % des patients randomisés sont entrés dans l'étude d'extension à long terme

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les différents groupes de traitement quelle que soit l'étude (voir Tableau 1). Les patients étaient en majorité des hommes (63 % dans JAHL et 62 % dans JAHM), d'âge moyen d'environ 35 ans, et avaient un IMC moyen d'environ 25.

Les caractéristiques de la maladie étaient globalement comparables entre les différents groupes de traitement en termes d'ancienneté de la maladie et pour la majorité des critères de sévérité (voir Tableau 2), témoignant d'une maladie modérée à sévère.

Tableau 1 : Caractéristiques démographique des patients à l'inclusion (JAHM et JAHM)

	JAHM					JAHM				
	Placebo N = 249	Bari 1 mg N = 127	Bari 2 mg N = 123	Bari 4 mg N = 125	Total N = 624	Placebo N = 244	Bari 1 mg N = 125	Bari 2 mg N = 123	Bari 4 mg N = 123	Total N = 615
Sexe, n (%)										
Femme	101 (40,6)	49 (38,6)	41 (33,3)	42 (33,6)	233 (37,3)	90 (36,9)	45 (36,0)	58 (47,2)	41 (33,3)	234 (38,0)
Homme	148 (59,4)	78 (61,4)	82 (66,7)	83 (66,4)	391 (62,7)	154 (63,1)	80 (64,0)	65 (52,8)	82 (66,7)	381 (62,0)
Age, ans										
Moyenne	35,43	36,06	34,66	36,54	35,63	35,35	32,56	35,81	34,35	34,68
Ecart-type	12,59	12,36	13,66	12,92	12,81	13,02	10,03	13,20	14,14	12,77
IMC, kg/m²										
Moyenne	25,14	24,85	25,28	25,37	25,16	24,83	25,65	25,31	24,82	25,09
Ecart-type	4,47	4,58	5,12	4,34	4,59	4,28	5,22	5,01	4,20	4,62

Tableau 2 : Caractéristiques de la maladie à l'inclusion (JAHM et JAHM)

	JAHM					JAHM				
	Placebo N = 249	Bari 1 mg N = 127	Bari 2 mg N = 123	Bari 4 mg N = 125	Total N = 624	Placebo N = 244	Bari 1 mg N = 125	Bari 2 mg N = 123	Bari 4 mg N = 123	Total N = 615
Age au diagnostic, ans										
Moyenne	9,84	9,72	9,70	12,10	10,24	10,29	9,48	12,15	11,93	10,83
Ecart-type	14,168	13,168	15,371	15,726	14,537	14,002	12,905	14,570	15,503	14,221
Durée de la maladie, ans										
Moyenne	25,90	26,68	25,23	24,73	25,69	25,35	23,65	23,92	22,68	24,18
Ecart-type	15,543	14,941	14,615	14,930	15,098	13,933	12,734	13,805	14,792	13,856
IGA, n (%)										
3	144 (57,8)	74 (58,3)	71 (57,7)	74 (59,2)	363 (58,2)	123 (50,4)	61 (49,2)	61 (49,6)	60 (48,8)	305 (49,7)
4	105 (42,2)	53 (41,7)	52 (42,3)	51 (40,8)	261 (41,8)	121 (49,6)	63 (50,8)	62 (50,4)	63 (51,2)	309 (50,3)
EASI										
Moyenne	31,51	29,09	30,82	31,56	30,89	33,09	33,05	34,68	33,39	33,46
Ecart-type	13,020	11,770	11,664	12,655	12,447	12,806	12,682	16,018	12,679	13,444
SCORAD										
Moyenne	67,57	65,88	67,87	67,88	67,35	68,20	67,20	69,23	67,98	68,16
Ecart-type	13,958	14,388	12,966	12,916	13,642	12,650	12,893	13,270	13,590	13,001
Itch NRS										
Moyenne	6,72	6,05	6,41	6,45	6,47	6,80	6,36	6,59	6,62	6,64

Ecart-type	2,032	2,089	2,198	2,032	2,087	2,168	2,187	2,157	2,167	2,170
Itch NRS, n (%)										
≥ 4	222 (90,6)	105 (82,7)	100 (83,3)	107 (87,0)	534 (86,8)	213 (89,5)	100 (83,3)	106 (87,6)	107 (88,4)	526 (87,7)
ADSS (item 2)										
Moyenne	3,41	2,46	2,27	3,26	2,96	1,83	1,56	2,07	1,91	1,84
Ecart-type	5,187	3,373	4,056	5,190	4,670	2,078	1,815	2,928	2,474	2,309
Skin Pain NRS										
Moyenne	6,07	5,46	5,70	5,74	5,81	6,21	5,69	6,21	5,95	6,05
Ecart-type	2,464	2,379	2,597	2,414	2,469	2,490	2,678	2,492	2,562	2,546

Tableau 3 : Traitements antérieurs reçus (JAHM et JAHM)

n (%)	JAHM (BREEZE-AD1)					JAHM (BREEZE-AD2)				
	Placebo N = 249	Bari 1 mg N = 127	Bari 2 mg N = 123	Bari 4 mg N = 125	Total N = 624	Placebo N = 244	Bari 1 mg N = 125	Bari 2 mg N = 123	Bari 4 mg N = 123	Total N = 615
Tout traitement	249 (100)	126 (99,2)	123 (100)	124 (99,2)	622 (99,7)	244 (100)	124 (99,2)	123 (100)	123 (100)	614 (99,8)
Topiques	233 (93,6)	120 (94,5)	119 (96,7)	122 (97,6)	594 (95,2)	232 (95,1)	117 (93,6)	115 (93,5)	116 (94,3)	580 (94,3)
Corticoïdes	226 (90,8)	115 (90,6)	113 (91,9)	117 (93,6)	571 (91,5)	221 (90,6)	111 (88,8)	111 (90,2)	114 (92,7)	557 (90,6)
TCNI	134 (53,8)	72 (56,7)	68 (55,3)	69 (55,2)	343 (55,0)	141 (57,8)	73 (58,4)	61 (49,6)	77 (62,6)	352 (57,2)
Crisaborole ¹⁸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Systémiques	134 (53,8)	69 (54,3)	67 (54,5)	65 (52,0)	335 (53,7)	168 (68,9)	77 (61,6)	87 (70,7)	73 (59,3)	405 (65,9)
Corticoïdes	98 (39,4)	51 (40,2)	39 (31,7)	47 (37,6)	235 (37,7)	122 (50,0)	47 (37,6)	60 (48,8)	49 (39,8)	278 (45,2)
Immunosuppresseurs	66 (26,5)	32 (25,2)	38 (30,9)	34 (27,2)	170 (27,2)	112 (45,9)	49 (39,2)	64 (52,0)	50 (40,7)	275 (44,7)
Biologiques	13 (5,2)	16 (12,6)	16 (13,0)	7 (5,6)	52 (8,3)	8 (3,3)	5 (4,0)	6 (4,9)	5 (4,1)	24 (3,9)
Traitement antérieur par ciclosporine										
Oui	54 (21,8)	30 (23,6)	31 (25,2)	30 (24,0)	145 (23,3)	99 (40,6)	40 (32,0)	59 (48,0)	46 (37,4)	244 (39,7)
Non	194 (78,2)	97 (76,4)	92 (74,8)	95 (76,0)	478 (76,7)	145 (59,4)	85 (68,0)	64 (52,0)	77 (62,6)	371 (60,3)

La quasi-totalité des patients (environ 95 %) avaient reçu un traitement topique et un peu plus de la moitié des patients (54 % dans JAHM et 66 % dans JAHM) avaient reçu un traitement systémique, majoritairement des corticoïdes et des immunosuppresseurs non biologiques (27 % dans JAHM et 45 % dans JAHM) (voir Tableau 3). Un petit pourcentage de patients avait précédemment reçu un traitement biologique (8,3 % dans JAHM et 3,9 % dans JAHM).

¹⁸ Inhibiteur de phosphodiesterase-4 non disponible en France

► **Critère de jugement principal (ITT) : réponse IGA = 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points à S16 (baricitinib 2 mg et 4 mg versus placebo)**

Dans les deux études, le baricitinib a été supérieur au placebo quelle que soit la dose étudiée (2 ou 4 mg) en termes de réponse IGA = 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points à S16 (voir Tableau 4).

JABL :

Le pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points à S16 a été de 11,4 % et 16,8 % respectivement dans les groupes baricitinib 2 mg et 4 mg versus 4,8 % dans le groupe placebo soit une différence de 6,6 % ($p = 0,020$) et 12,0 % ($p < 0,001$) respectivement.

JAHM :

Le pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points à S16 a été de 10,6 % et 13,8 % respectivement dans les groupes baricitinib 2 mg et 4 mg versus 4,5 % dans le groupe placebo soit une différence de 6,1 % ($p = 0,026$) et 9,3 % ($p = 0,001$) respectivement.

Tableau 4 : Pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 avec amélioration ≥ 2 à S16 (ITT) - JABL et JAHM

IGA 0 ou 1 avec amélioration ≥ 2 à S16	JABL (BREEZE-AD1)			JAHM (BREEZE-AD2)		
	Placebo N = 249	Bari 2 mg N = 123	Bari 4 mg N = 125	Placebo N = 244	Bari 2 mg N = 123	Bari 4 mg N = 123
Réponse, n (%)	12 (4,8)	14 (11,4)	21 (16,8)	11 (4,5)	13 (10,6)	17 (13,8)
Δ vs. Placebo, %	-	6,6	12,0	-	6,1	9,3
IC _{95%}	-	[0,9 ; 13,7]	[5,5 ; 19,8]	-	[0,6 ; 13,0]	[3,3 ; 16,8]
p versus placebo	-	0,020	< 0,001	-	0,026	0,001

► **Critères de jugement secondaires avec gestion de l'inflation du risque α (ITT)**

JABL

Dans l'étude JABL, la dernière hypothèse nulle rejetée a concerné le score EASI 75 à S16 pour le groupe baricitinib 2 mg (voir le schéma du résultat de l'analyse hiérarchisée en Annexe 2 - Figure 8). Par conséquent, il a pu être conclu à la supériorité du baricitinib par rapport au placebo pour l'ensemble des critères de la séquence en amont de ce critère, soit l'ensemble des critères testés pour le baricitinib 4 mg et uniquement les critères IGA 0-1 à S16 et EASI 75 à S16 pour le baricitinib 2 mg.

Par ailleurs, la séquence hiérarchique n'a pas pu être poursuivie pour comparer le groupe baricitinib 1 mg au placebo.

JAHM

Dans l'étude JAHM, la dernière hypothèse nulle rejetée a concerné le score Itch NRS à 2 semaines pour le groupe baricitinib 2 mg (voir le schéma du résultat de l'analyse hiérarchisée en Annexe 2 - Figure 9). Par conséquent, il peut être conclu à la supériorité du baricitinib par rapport au placebo pour l'ensemble des critères de la séquence en amont de ce critère, soit l'ensemble des critères testés pour le baricitinib 4 mg et l'ensemble des critères testés pour le baricitinib 2 mg, à l'exception du critère Itch NRS à S1.

Par ailleurs, la séquence hiérarchique n'a pu être poursuivie pour comparer le groupe baricitinib 1 mg au placebo.

Les résultats, classés par type de critères, sont présentés en détail dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Synthèse des résultats d'efficacité pour les doses de baricitinib 2 mg et 4 mg versus placebo sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés classés par type de critère (ITT) - JAHL et JAHM

Critères de jugement secondaires	JAHL			JAHM		
	Placebo N = 249	Bari 2 mg N = 123	Bari 4 mg N = 125	Placebo N = 244	Bari 2 mg N = 123	Bari 4 mg N = 123
IGA						
IGA 0 ou 1 à S16 (%)	4,8	11,4*	16,8***	4,5	10,6*	13,8***
EASI						
EASI 75 à S16 (%)	8,8	18,7**	24,8***	6,1	17,9***	21,1***
EASI 90 à S16 (%)	4,8	-	16,0***	2,5	8,9**	13,0***
% de variation du score EASI entre l'inclusion et S16 (LSM)	-34,82	-	-59,36***	-28,91	-54,80***	-54,88***
Itch NRS ≥ 4 points						
Réponse à S16 (%)	7,2	-	21,5***	4,7	15,1**	18,7***
Réponse à S4 (%)	2,7	-	22,4***	2,3	11,3***	18,7***
Réponse à S2 (%)	0,0	-	15,9***	0,9	6,6**	10,3***
Réponse à S1 (%)	0,0	-	6,5**	0,5	-	3,7*
SCORAD						
SCORAD 75 à S16 (%)	1,2	-	10,4***	1,6	7,3**	11,4***
ADSS item 2						
Variation de l'item 2 du score ADSS entre inclusion et S16 (LSM)	-0,84	-	-1,42**	-0,50	-1,03**	-1,13***
Variation de l'item 2 du score ADSS entre inclusion et S1 (LSM)	0,11	-	-0,91***	-0,02	-0,37**	-0,58***
Skin Pain NRS						
Variation du score Skin Pain NRS entre l'inclusion et S16 (LSM)	-0,84	-	-1,93**	-0,86	-2,61***	-2,49***

Abréviation : LSM = least squares mean

* p ≤ 0,05 ; ** p ≤ 0,01 ; *** p ≤ 0,001

8.1.2 Etude JAIY (en association aux DC, versus placebo)

Référence	Etude JAIY En association au DC, versus placebo
Clinicaltrials.gov	NCT03733301
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du baricitinib, à la posologie quotidienne de 2 mg et 4 mg, en association avec les DC, par rapport au placebo associé aux DC, chez des patients adultes atteints de DA modéré à sévère avec une réponse inadéquate à un traitement par topique et nécessitant un traitement systémique.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique. Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 entre les groupes placebo et baricitinib 2 mg et 4 mg. La randomisation a été stratifiée selon : - La région géographique (Europe, Japon et reste du monde) ; - Le stade de sévérité de la maladie (IGA 3 et IGA 4).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement : 16/11/2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 29/08/2019 Etude réalisée dans 10 pays (Argentine, Australie, Autriche, Allemagne, Italie, Japon, Corée du Sud, Pologne, Espagne et Taiwan).
Principaux critères d'inclusion	- Âge ≥ 18 ans ; - Diagnostic de DA depuis au moins 12 mois (selon les critères de l'AAD) ; - DA modérée à sévère définie par un score EASI ≥ 16, un score IGA ≥ 3 et une surface corporelle atteinte $\geq 10\%$; - Réponse inadéquate à un traitement par topique définie par au moins un des critères suivants : - Absence de contrôle satisfaisant de la maladie après traitement par un DC d'action modérée pendant au moins 4 semaines ; - Echec à un traitement systémique au cours des 6 mois précédant l'étude (ciclosporine, méthotrexate, azathioprine ou mycophénolate mofétil).
Principaux critères de non-inclusion	- Comorbidités interférant avec l'évaluation de l'effet du traitement ; - Intolérance à un traitement par DC ; - Comorbidités augmentant le risque d'effets indésirables avec les médicaments de l'étude ; - Certaines anomalies biologiques à l'inclusion.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	- Patient participant à une autre étude clinique ou dans un protocole de recherche impliquant un traitement incompatible avec cette étude ; - Décision de l'investigateur ; - Demande du patient de sortir de l'étude.
Schéma de l'étude	L'étude a été divisée en 3 périodes (voir Figure 4) : Période 1 : période allant du 35^{ème} au 8^{ème} jour précédant la semaine 0, au cours de laquelle l'éligibilité des patients a été évaluée. Les patients ne devaient pas être traités par traitement systémiques et traitements topiques respectivement 4 semaines et 2 semaines avant la randomisation ; Période 2 : période en double-aveugle, <i>versus</i> placebo allant de la semaine 0 à la semaine 16. Le critère de jugement principal était évalué à la semaine 16 ; Période 3 : période de suivi de 28 jours prévue pour les patients ne souhaitant pas intégrer l'étude d'extension, ou ceux arrêtant prématurément leur traitement. Figure 4 : Schéma de l'étude JAIY Le schéma illustre le déroulement de l'étude JAIY. La phase de Screening (V1 à V1c) précède la randomisation 1:1:1 à la semaine 0 (W0). Les patients sont répartis en trois groupes : baricitinib 4 mg QD^b plus TCS, baricitinib 2 mg QD plus TCS, et placebo QD plus TCS. La phase de traitement double-aveugle s'étend de la semaine 0 à la semaine 16 (W0 à W16), avec des visites de suivi (V2 à V8) et des semaines de traitement (W1 à W16). La phase de suivi post-traitement (W16 à W20) permet d'évaluer le critère de jugement principal à la semaine 16 (W16) et de surveiller les patients jusqu'à la semaine 20 (W20).

Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés pour recevoir l'un des traitements suivants selon un ratio 1:1:1 : ▪ placebo 1 fois par jour par voie orale ▪ baricitinib 2 mg/jour par voie orale ▪ baricitinib 4 mg/jour par voie orale. En cas d'insuffisance rénale caractérisée par un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé compris entre 40 et 60 ml/min/1,73 m², la posologie de baricitinib était réduite à 2 mg/jour chez les patients randomisés dans le groupe à 4 mg/jour. Les motifs d'arrêt de traitement étaient les suivants : ▪ Grossesse ▪ Comorbidités : cancer, hépatite B, second évènement thrombo-embolique veineux ▪ Traitements concomitants non autorisés ▪ Anomalie des tests biologiques : fonction hépatique et hémogramme <u>Traitements concomitants :</u> Les patients poursuivaient leur traitement quotidien par émollient et par DC (action faible ou modérée), inhibiteur de la calcineurine ou inhibiteur PDE-4 tout au long de l'étude. En cas d'aggravation de la pathologie, les patients avaient la possibilité de recevoir, dès la 3^{ème} semaine, un traitement de secours par DC d'action forte ou très forte ou traitement systémique si l'augmentation de la posologie du traitement par émollient ou l'utilisation de DC d'action faible ou modérée n'était pas suffisante.
Critère de jugement principal	Comparaison au placebo pour les doses de baricitinib 2 mg et 4 mg : Pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points à S16.
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u> ▪ Pourcentage de répondeurs EASI 75 à S16 ▪ Pourcentage de répondeurs EASI 90 à S16 ▪ Pourcentage de variation du score EASI entre l'inclusion et 16 semaines ▪ Pourcentage de répondeurs SCORAD75 à 16 semaines ▪ Proportion de patients atteignant une amélioration d'au moins 4 points du score <i>Itch NRS</i> à 2 jours, S1, S2, S4 et S16 ▪ Variation moyenne de l'item 2 du score ADSS entre l'inclusion et 1 et S16 ▪ Variation moyenne du score <i>Skin Pain NRS</i> entre l'inclusion et S16 <u>Critères de jugement exploratoires :</u> ▪ Pourcentage de répondeurs IGA de 0 ou 1 et une amélioration ≥ 2 points à 4 semaines ▪ Pourcentage de répondeurs EASI 50 à S16 ▪ Pourcentage de répondeurs IGA de 0 à S16 ▪ Variation moyenne du SCORAD entre l'inclusion et S16 ▪ Pourcentage de répondeurs SCORAD 90 à S16 ▪ Variation moyenne de la surface cutanée atteinte entre l'inclusion et 16 semaines ▪ Proportion de patients développant une infection cutanée nécessitant un traitement par antibiotique à 16 semaines ▪ Quantité moyenne d'utilisation de DC après 16 semaines ▪ Variation moyenne du score <i>Itch NRS</i> entre l'inclusion et 2 jours, S1, S4, et S16 ▪ Variation moyenne du score POEM entre l'inclusion et S16 ▪ Variation moyenne du score PGI-S-AD entre l'inclusion et S16 ▪ Variation moyenne du score HADS entre l'inclusion et S16 ▪ Variation moyenne du score DLQI à S16 ▪ Variation moyenne du score WPAI-AD à S16 ▪ Variation moyenne du score EQ-5D-5L à S16 ▪ Nombre moyen de jours sans utilisation de DC après 16 semaines
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon nécessaire a été estimée à 300 patients sur la base des hypothèses suivantes : ▪ Puissance > 89 % pour mettre en évidence une différence absolue de 20 % entre les groupes baricitinib 2 mg ou 4 mg et le groupe placebo ; ▪ Risque d'erreur α de 5 % (α = 2,5 % bilatéral) ; ▪ Réponse attendue dans le groupe placebo de 10 % pour le critère principal.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse des critères de jugement / analyses intermédiaires et finales :</u> Les analyses des critères de jugement ont été effectuées avec des tests bilatéraux et un risque alpha global de 5 % (sauf exception mentionnée). L'analyse de l'objectif principal (supériorité de l'association baricitinib + DC par rapport au DC utilisé en monothérapie, évaluée sur le pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points à S16) a été réalisée sur la population en ITT. Les analyses ont été faites en utilisant un modèle de régression logistique, tenant compte de la région géographique et de la sévérité initiale de la maladie. Les valeurs manquantes ont été imputées avec l'approche NRI (imputation en non-réponse).

Une procédure de tests séquentiels hiérarchisés a été mise en place a priori pour le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires majeurs selon l'approche graphique proposée par Bretz *et al.* (2011)¹⁷. Les séquences sont présentées en Figure 5.

Les critères secondaires ont été évalués en utilisant un modèle de régression logistique et une approche NRI (variables catégorielles) ou en utilisant des modèles mixtes de mesures répétées (variables continues).

En fonction du type de censure, deux types d'analyses ont été réalisés :

- Censure primaire : les patients étaient considérés comme non-répondeurs après traitement de secours ou arrêt définitif du traitement à l'étude (analyse principale)
- Censure secondaire : les patients étaient considérés comme non-répondeurs après arrêt définitif du traitement à l'étude

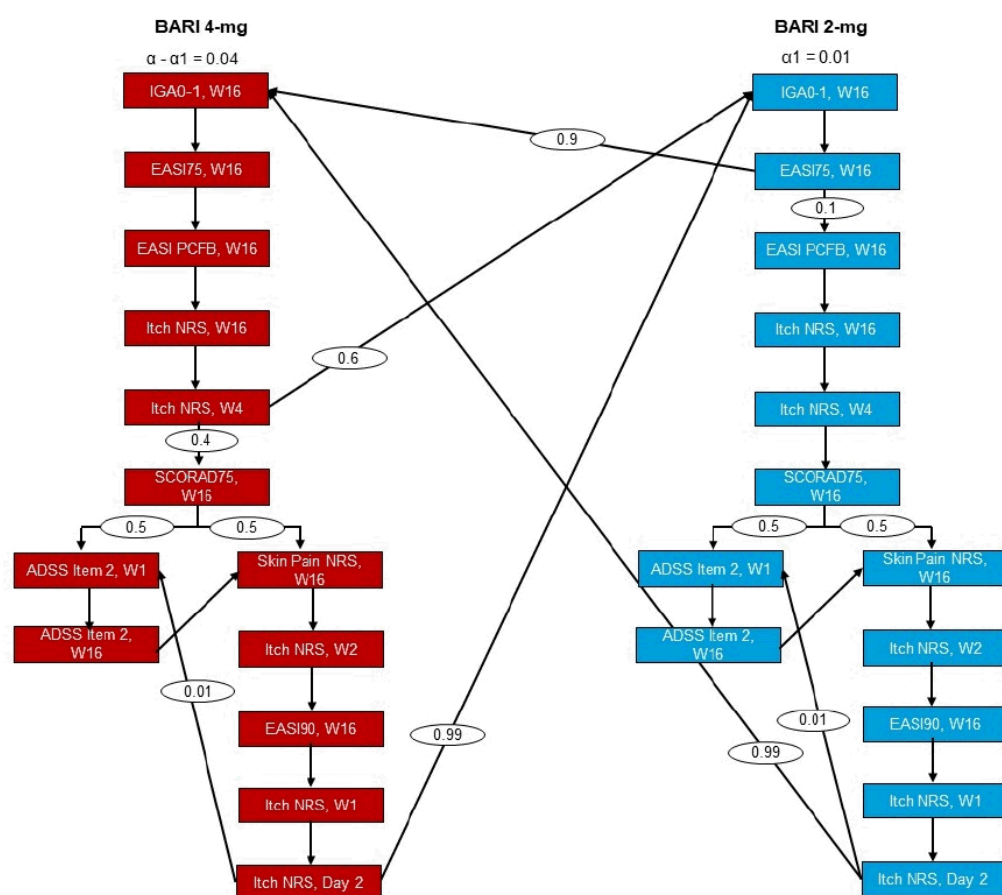
Population d'analyse

Les analyses d'efficacité ont été menées sur la population en ITT pour l'ensemble des patients randomisés en fonction du groupe de randomisation et sur la population en PP constituée de l'ensemble des patients n'ayant pas eu de déviation majeure au protocole.

Principaux amendements au protocole

- Suppression des inhibiteurs de leucotriène de la liste des traitements devant être interrompus pendant la phase de sélection de patients
- Suppression de l'hyperéosinophilie de la liste des anomalies biologiques devant conduire à un arrêt définitif du traitement à l'étude

Figure 5 : Séquence d'analyse hiérarchisée (JAIY)



Résultats :

Effectifs

Au total, 378 patients ont été inclus dans l'étude JAIY et 329 ont été randomisés entre les différents groupes de traitement :

- placebo + DC : 109 patients
- baricitinib 2 mg + DC : 109 patients
- baricitinib 4 mg + DC : 111 patients

Parmi l'ensemble des patients randomisés, 93,9 % ont poursuivi l'étude jusqu'à son terme. Les principales raisons d'arrêt de traitement ont été l'abandon par le patient (2,7 %) et le manque d'efficacité (1,5 %). Au total, 88,8 % (n = 292) des patients sont entrés dans l'étude d'extension à long terme (JAHN).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les différents groupes de traitement. Les patients étaient en majorité des hommes (66 %), âgés de 34 ans en moyenne (voir Tableau 6).

Les caractéristiques de la maladie étaient également comparables entre les différents groupes de traitement (voir Tableau 7). Les patients avaient une maladie sévère (IGA = 3) dans 55 % des cas et une maladie très sévère (IGA = 4) dans 45 % des cas. Le score de sévérité EASI moyen était de 30 (échelle de 0 à 72) et celui du SCORAD moyen était de 57 (échelle de 0 à 103).

La quasi-totalité des patients avait reçu des traitements topiques et 64 % avaient reçu un traitement systémique, principalement des corticoïdes (47 %) et des traitements systémiques non biologiques (37 %) (voir Tableau 8). Le traitement systémique était la ciclosporine chez 33 % des patients. Un faible pourcentage de patients (7 %) avait reçu précédemment un traitement systémique biologique.

Tableau 6 : Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion (JAIIY)

	Placebo + DC N = 109	Bari 2 mg + DC N = 109	Bari 4 mg + DC N = 111	Total N = 329
Sexe, n (%)				
Femme	38 (34,9)	39 (35,8)	36 (32,4)	113 (34,3)
Homme	71 (65,1)	70 (64,2)	75 (67,6)	216 (65,7)
Age, ans				
Moyenne	33,7	33,8	33,9	33,8
Ecart-type	13,2	12,8	11,4	12,4
IMC, kg/m²				
Moyenne	25,548	25,151	25,060	25,251
Ecart-type	4,618	4,693	5,122	4,808

Tableau 7 : Caractéristiques de la maladie à l'inclusion (JAIIY)

	Placebo + DC N = 109	Bari 2 mg + DC N = 109	Bari 4 mg + DC N = 111	Total N = 329
Age au diagnostic, ans				
Moyenne	11,90	9,50	8,74	10,04
Ecart-type	15,585	11,849	10,168	12,755
Durée de la maladie, ans				
Moyenne	22,03	24,57	25,50	24,04
Ecart-type	12,198	14,755	13,198	13,463
EASI				
Moyenne	28,53	29,34	30,94	29,61
Ecart-type	12,277	11,919	12,604	12,275
SCORAD				
Moyenne	66,57	66,81	68,32	67,24
Ecart-type	13,774	14,048	13,239	13,669
IGA, n (%)				
3	60 (55,6)	59 (54,1)	61 (55,0)	180 (54,9)
4	48 (44,4)	50 (45,9)	50 (45,0)	148 (45,1)
Itch NRS				
Moyenne	7,41	6,97	6,99	7,12
Ecart-type	1,684	2,137	2,027	1,964

Itch NRS, n (%)				
≥ 4	104 (96,3)	97 (89,8)	100 (92,6)	301 (92,9)
ADSS (item 2)				
Moyenne	1,77	1,93	1,79	1,83
Ecart-type	1,996	2,260	2,303	2,185
Skin Pain NRS				
Moyenne	6,80	6,31	6,00	6,37
Ecart-type	2,342	2,547	2,526	2,488

Tableau 8 : Traitements antérieurs reçus (JAIIY)

	Placebo + DC N = 109	Bari 2 mg + DC N = 109	Bari 4 mg + DC N = 111	Total N = 329
Tout traitement	109 (100)	109 (100)	110 (99,1)	328 (99,7)
Topiques	107 (98,2)	106 (97,2)	108 (97,3)	321 (97,6)
Corticoïdes	101 (92,7)	100 (91,7)	103 (92,8)	304 (92,4)
TCNI	63 (57,8)	60 (55,0)	64 (57,7)	187 (56,8)
Crisaborole	0	0	0	0
Systémiques	75 (68,8)	69 (63,3)	68 (61,3)	212 (64,4)
Corticoïdes	59 (54,1)	50 (45,9)	47 (42,3)	156 (47,4)
Immunosuppresseurs	43 (39,4)	40 (36,7)	37 (33,3)	120 (36,5)
Biologiques	6 (5,5)	10 (9,2)	7 (6,3)	23 (7,0)
Traitement antérieur par ciclosporine				
Oui	39 (35,8)	35 (32,1)	33 (29,7)	107 (32,5)

► **Critères de jugement principal (ITT) : réponse IGA = 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points à S16 (baricitinib 2 mg et 4 mg versus placebo)**

En association aux DC, le baricitinib a été supérieur au placebo en termes de réponse IGA = 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points à S16, uniquement pour la dose 4 mg : 30,6 % versus 14,7 % (p = 0,004) (voir Tableau 9).

Tableau 9 : Pourcentage de répondeurs IGA de 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 à S16 (ITT) - JAIIY

IGA 0 ou 1 avec amélioration ≥ 2 à S16	Placebo + DC N = 109	Bari 2 mg + DC N = 109	Bari 4 mg + DC N = 111
Réponse, n (%)	16 (14,7)	26 (23,9)	34 (30,6)
Δ vs. Placebo, %	-	9,2	16,0
IC _{95%}	-	[-1,4 ; 19,5]	[4,9 ; 26,6]
p versus Placebo	-	0,082 (NS)	0,004

► **Critères de jugement secondaires avec gestion de l'inflation du risque α (ITT)**

La dernière hypothèse nulle rejetée a concerné le score Itch NRS à 4 semaines pour le groupe baricitinib 4 mg (voir le schéma des résultats de l'analyse hiérarchisée en Annexe 2 - Figure 10). Par conséquent, il a pu être conclu à la supériorité du baricitinib par rapport au placebo uniquement pour la dose 4 mg pour l'ensemble des critères de la séquence en amont, soit les critères IGA = 0 ou 1 à S16, EASI 75 à S16, EASI PCFB à S16, Itch NRS à S16 et Itch NRS à S4. Aucune différence significative n'a donc pu être démontrée sur aucun des critères de jugement secondaires pour la dose 2 mg (voir le détail des résultats dans le Tableau 10).

Tableau 10 : Synthèse des résultats d'efficacité sur le critère principal et les critères secondaires hiérarchisés classés par type de critère (ITT) - JAIIY

	Placebo + DC N = 109	Baricitinib 2 mg + DC N = 109	Baricitinib 4 mg + DC N = 111
IGA			
IGA 0 ou 1 à S16 (%)	14,7	23,9 (NS)	30,6**
EASI			

EASI 75 à S16 (%)	22,9	-	47,7***
EASI 90 à S16 (%)	13,8	-	NS
Variation du score EASI entre l'inclusion et S16 (LSM) (%)	-45,08	-	-67,21***
Itch NRS ≥ 4 points			
Réponse à S16 (%)	20,2	-	44,0***
Réponse à S4 (%)	10,6	-	52,0***
Réponse à S2 (%)	15,4	-	-
Réponse à S1 (%)	3,8	-	-
Réponse à J2 (%)	1,9	-	-
SCORAD			
SCORAD 75 à S16 (%)	7,3	-	-
ADSS item 2			
Variation de l'item 2 du score ADSS entre inclusion et S16 (LSM)	-0,51	-	-
Variation de l'item 2 du score ADSS entre inclusion et S1 (LSM)	-0,50	-	-
Skin Pain NRS			
Variation du score Skin Pain NRS entre l'inclusion et S16 (LSM)	-2,06	-	-

Abréviation : LSM = least squares mean

* p ≤ 0,05 ; ** p ≤ 0,01 ; *** p ≤ 0,001

8.1.3 Etude JAIN (en association aux DC, patients en échec de la ciclosporine)

	Etude JAIN En association aux DC, patients en échec de la ciclosporine (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication) Résultats à la semaine 16
Clinicaltrials.gov	NCT03428100
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du baricitinib, à la posologie quotidienne de 2 mg ou 4 mg, en association aux DC, par rapport au placebo associé aux DC, chez des patients adultes atteints de DA modérée à sévère en situation d'échec de la ciclosporine (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication).
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique. Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1:2:1 entre les groupes placebo et les groupes baricitinib 1 mg, 2 mg et 4 mg. La randomisation a été stratifiée selon : - La région géographique (en fonction de la répartition par pays) ; - Et le stade de sévérité de la maladie (IGA 3 et IGA 4).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement : 15/05/2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire : 28/11/2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse finale : en attente Etude réalisée dans 14 pays (Autriche, Belgique, Brésil, Finlande, France, Allemagne, Italie, Japon, Pays-Bas, Pologne, Russie, Espagne, Suisse et Royaume-Uni). Au total, 39 patients français ont été randomisés.
Principaux critères d'inclusion	▪ Âge ≥ 18 ans ; ▪ Diagnostic de DA depuis au moins 12 mois (selon les critères de l'AAD) ; ▪ DA modérée à sévère définie par un score EASI ≥ 16, un score IGA ≥ 3 et une surface corporelle atteinte ≥ 10 % ; ▪ Absence de contrôle satisfaisant de la maladie (défini par un score IGA ≤ 2) après traitement par DC (au moins 4 semaines par un DC d'action modérée ou durée de traitement maximale pour un DC d'action forte ou très forte) ; ▪ <u>Patients en échec de la ciclosporine</u> selon les critères suivants : - Contre-indication à un traitement par ciclosporine ; - Antécédent d'intolérance ou de toxicité non acceptable ; - Réponse inadéquate à un traitement par ciclosporine définie par l'échec de contrôle de la maladie au cours d'un traitement de 6 semaines à une dose allant de 2,5 à 5 mg/kg/jour ou nécessitant une dose supérieure à 5 mg/kg/jour ou une durée supérieure à la durée de prescription (> 1 an).

Principaux critères de non-inclusion	- Comorbidités interférant avec l'évaluation de l'effet du traitement ; - Intolérance à un traitement par DC ; - Comorbidités augmentant le risque d'effets indésirables avec les médicaments de l'étude ; - Certaines anomalies biologiques à l'inclusion.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	- Patient participant à une autre étude clinique ou dans un protocole de recherche impliquant un traitement incompatible avec cette étude ; - Décision de l'investigateur ; - Retrait du consentement du patient.
	L'étude a été divisée en 4 périodes (voir Figure 6) : <u>Période 1</u> : période allant du 35^{ème} au 8^{ème} jour précédant la semaine 0, au cours de laquelle l'éligibilité des patients a été évaluée. Les patients ne devaient pas être traités par traitement systémiques et traitements topiques respectivement 4 semaines et 2 semaines avant la randomisation ; <u>Période 2</u> : période en double-aveugle, versus placebo allant de la semaine 0 à la semaine 52. Le critère principal était évalué à la semaine 16 ; <u>Période 3</u> : période en double-aveugle, d'extension à long terme allant de la semaine 52 à la semaine 104 (résultats non disponibles à ce jour). Les patients des groupes baricitinib 4 mg et 2 mg considérés comme répondeurs/répondeurs partiels (IGA 0, 1 ou 2) étaient à nouveau randomisés (1:1) pour évaluer l'effet de la diminution de dose. Les patients du groupe baricitinib 4 mg pouvaient recevoir la dose de 4 mg ou 2 mg et les patients du groupe baricitinib 2 mg pouvaient recevoir la dose de 2 mg ou 1 mg. Patients non éligibles à la sous-étude : - Les patients des groupes baricitinib 2 mg et 1 mg et placebo considérés comme non-répondeurs (IGA ≥ 3) étaient à nouveau randomisés (1:1) pour recevoir le baricitinib 4 mg ou 2 mg. - Les patients des groupes baricitinib 1 mg et placebo considérés comme répondeurs poursuivaient leur traitement - Les patients des groupes baricitinib 4 mg et 2 mg considérés comme non-répondeurs, poursuivaient leur traitement ; <u>Période 4</u> : période de relai de la phase d'extension allant de la semaine 104 à la semaine 200. Au cours de cette période, les patients poursuivaient le traitement reçu au cours de la période 3. Les patients ayant participé à l'étude de diminution de dose pouvaient recevoir le traitement préalablement reçu en cas de score IGA ≥ 3. Les patients considérés comme répondeurs à la semaine 52 (IGA 0, 1 ou 2) mais non éligibles à la diminution de dose étaient à nouveaux randomisés entre les groupes baricitinib 2 mg et 4 mg (1:1) en cas de de score IGA ≥ 3. Les patients traités par baricitinib 4 mg restaient traités par la dose de 4 mg. <u>Période 5</u> : période de suivi de 28 jours.

Schéma de l'étude

Figure 6 : Schéma de l'étude JAIN

Screening Period 1	Double-blind Treatment Period 2	Long Term Extension Period 3	Bridging Extension Period 4	Post-Treatment Follow Up	
	Background Topical Corticosteroids ^d				
Washout All Patients ^a	baricitinib 4-mg QD ^b	Responder/Partial Responder Downtitration Substudy ^e			
		1:1 baricitinib 4-mg QD ^b / baricitinib 2-mg QD			
		baricitinib 4-mg QD ^{b,f}			
		Responder/Partial Responder Downtitration Substudy ^e			
	baricitinib 2-mg QD	1:1 baricitinib 2-mg QD / baricitinib 1-mg QD			
		baricitinib 2-mg QD ^f			
		Nonresponder Rerandomization ^g			
		1:1 baricitinib 4-mg QD ^b / baricitinib 2-mg QD			
	baricitinib 1 mg QD	baricitinib 1-mg QD ^f			
		placebo ^f			
	placebo QD				
-35 to -8 days	W0	W16	W52	W104	W200 ≤ W204
V1 ^c	V2 ^d	V8	V14 ^{e,f,g}	V22	V28/ET V801 ^h
	Primary Endpoint				
	Randomization 1:2:1:1		Substudy Rerandomization Nonresponder Rerandomization		

Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés pour recevoir l'un des traitement suivants selon un ratio 1:1:2:1: ▪ placebo : 1 fois par jour par voie orale ▪ baricitinib 1 mg/jour par voie orale ▪ baricitinib 2 mg/jour par voie orale ▪ baricitinib 4 mg/jour par voie orale. En cas d'insuffisance rénale caractérisée par un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé compris entre 40 et 60 ml/min/1,73 m², la posologie du baricitinib était réduite à 2 mg/jour chez les patients randomisés dans le groupe à 4 mg/jour. Les motifs d'arrêt de traitement étaient les suivants : ▪ Grossesse ▪ Comorbidités : cancer, hépatite B, évènement thrombo-embolique veineux ▪ Traitements concomitants non autorisés ▪ Anomalie des tests biologiques : fonction hépatique et hémogramme <u>Traitements concomitants :</u> Les patients poursuivaient leur traitement quotidien par émollient et par DC (action faible ou modérée) jusqu'à la semaine 104. En cas d'aggravation de la pathologie, les patients avaient la possibilité de recevoir, dès le 1^{er} jour, un traitement de secours par DC d'action forte ou très forte (ne nécessitant pas l'arrêt du traitement à l'étude), photothérapie (nécessitant une interruption du traitement à l'étude) ou traitement systémique (nécessitant un arrêt du traitement à l'étude) si l'augmentation de la posologie du traitement par émollient ou l'utilisation de DC d'action faible ou modérée n'était pas suffisante.
Critère de jugement principal	<u>Comparaison baricitinib 2 mg et 4 mg versus placebo :</u> Pourcentage de répondeurs EASI 75 à S16.
Critères de jugement secondaires	<u>Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient :</u> ▪ Pourcentage de répondeurs EASI 75 à S16 (baricitinib 1 mg) ▪ Pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points à S16 ▪ Pourcentage de répondeurs EASI 90 à S16 ▪ Pourcentage de variation du score EASI entre l'inclusion et S16 ▪ Pourcentage de répondeurs SCORAD 75 à S16 ▪ Pourcentage de répondeurs <i>Itch NRS</i> ≥ 4 à S1, S2, S4 et S16 ▪ Variation moyenne de l'item 2 du score ADSS entre l'inclusion et S1 et S16 ▪ Variation moyenne du score <i>Skin Pain NRS</i> entre l'inclusion et S16 ▪ Pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points à S24 ▪ Pourcentage de répondeurs EASI 75 à S24 <u>Autres critères de jugement exploratoires :</u> ▪ Pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points à S4 et S52 ▪ Pourcentage de répondeurs EASI 75 à S4 et S52 ▪ Pourcentage de répondeurs EASI 50 à S16 ▪ Pourcentage de répondeurs IGA = 0 à S16 ▪ Variation moyenne du SCORAD entre l'inclusion et S16 ▪ Proportion de patients atteignant une réponse SCORAD90 à S16 ▪ Variation moyenne de la surface cutanée atteinte entre l'inclusion et S16 ▪ Proportion de patients développant une infection cutanée nécessitant un traitement par antibiotique à S16 ▪ Nombre moyen de jours sans utilisation de DC après 16 semaines ▪ Quantité moyenne d'utilisation de DC après 16 semaines ▪ Variation moyenne du score <i>Itch NRS</i> entre l'inclusion et S1, S4, S16, S24 et S52 ▪ Proportion de patients avec une amélioration d'au moins 4 points du score <i>Itch NRS</i> à S24 ▪ Variation moyenne du score POEM entre l'inclusion et S16 ▪ Variation moyenne du score PGI-S-AD entre l'inclusion et S16 ▪ Variation moyenne du score HADS entre l'inclusion et S16 ▪ Variation moyenne du score DLQI entre l'inclusion et S16 ▪ Variation moyenne du score WPAI-AD entre l'inclusion et S16 ▪ Variation moyenne du score EQ-5D-5L entre l'inclusion et S16 <u>Patients entrant dans la sous-étude de diminution de dose :</u> ▪ Pourcentage de répondeurs IGA = 0,1 ou 2 évalué 16 semaines après la seconde randomisation (semaine 68) et à S104 ▪ Pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 évalué 16 semaines après la seconde randomisation (semaine 68) et à S104 ▪ Pourcentage de répondeurs EASI 75 depuis l'inclusion évalué 16 semaines après la seconde randomisation (semaine 68) et à S104 ▪ Temps jusqu'à retraitement (temps jusqu'à IGA ≥ 3) <u>Patients ne pouvant pas entrer dans la sous-étude de diminution de dose :</u>

	■ Pourcentage de répondeurs IGA = 0, 1 ou 2 à S68 et S104 ■ Pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 à S68 et S104 ■ Pourcentage de répondeurs EASI 75 à S68 et S104
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon nécessaire a été estimée à 500 patients sur la base des hypothèses suivantes : ■ Puissance > 90 % pour mettre en évidence une différence absolue de 25 % entre les groupes baricitinib 2 mg et 4 mg et le groupe placebo ; ■ Risque d'erreur α de 5 % ($\alpha = 2,5$ % bilatéral) ; ■ Réponse attendue dans le bras placebo de 20 % pour le critère principal.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse des critères de jugement / analyses intermédiaires et finales :</u> L'ensemble des analyses des critères de jugement a été effectué avec des tests bilatéraux et un risque alpha global de 5 % (sauf exception mentionnée). L'analyse de l'objectif principal (supériorité de baricitinib par rapport au placebo, évaluée sur le pourcentage de répondeurs EASI 75 à S16 a été réalisée sur la population en ITT. Les analyses ont été effectuées en utilisant un modèle de régression logistique, tenant compte de la région géographique et de la sévérité initiale de la maladie. Les valeurs manquantes ont été imputées avec l'approche NRI (imputation en non-réponse). Pour l'analyse principale, les patients recevant un traitement de secours ont été considérés comme non-répondeurs. Une procédure de tests séquentiels hiérarchisés a été mise en place a priori pour le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires majeurs selon l'approche graphique proposée par Bretz <i>et al.</i> (2011). Les séquences sont présentées en Figure 7. Les critères secondaires ont été évalués en utilisant un modèle de régression logistique et une approche NRI (variables catégorielles) ou en utilisant des modèles mixtes de mesures répétées (variables continues). En fonction du type de censure, deux types d'analyses ont été réalisés : - Censure primaire : les patients étaient considérés comme non-répondeurs après traitement de secours ou arrêt définitif du traitement à l'étude (analyse principale) - Censure secondaire : les patients étaient considérés comme non-répondeurs après arrêt définitif du traitement à l'étude <u>Population d'analyse</u> Les analyses d'efficacité ont été menées sur la population en ITT pour l'ensemble des patients randomisés en fonction du groupe de randomisation et sur la population en PP constituée de l'ensemble des patients n'ayant pas eu de déviation majeure au protocole. Au total, 40 patients ont présenté une déviation majeure au protocole et 21 patients ont été exclus de la population PP. Les motifs ont été : - EASI < 16 au moment de la sélection (9 patients) ; - Non observance significative (5 patients) ; - BSA < 10% au moment de la sélection et erreur de randomisation (4 patients) ; Concernant les analyses de tolérance, la population prise en compte était celle constituée de l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. <u>Principaux amendements au protocole</u> - Ajout d'une période de relai de la phase d'extension allant de la semaine 104 à la semaine 200 - Modification du critère principal de jugement (EASI 75 à 16 semaines au lieu de IGA de 0 ou 1 et amélioration ≥ 2 points à 16 semaines) Figure 7 : Séquence d'analyse hiérarchisée (JAIN)

Résultats :

Effectifs

Au total, 566 patients ont été inclus dans l'étude JAIY et 463 ont été randomisés entre les différents groupes de traitement :

- placebo + DC : 93 patients
- baricitinib 1 mg + DC : 93 patients
- baricitinib 2 mg + DC : 185 patients
- baricitinib 4 mg + DC : 92 patients

Parmi l'ensemble des patients randomisés, 88,6 % ont poursuivi l'étude jusqu'à la semaine 16 (évaluation du critère de jugement principal). La principale raison d'arrêt de traitement a été le manque d'efficacité (8,4 %).

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'exception du sexe, les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les différents groupes de traitement (voir Tableau 11). Sur l'ensemble de la population, le pourcentage d'hommes était de 64 % (52,7 % dans le groupe placebo, 62,4 % dans le groupe baricitinib 1 mg, 71,9 % pour la dose 2 mg et 62,0 % pour la dose 4 mg). L'âge moyen des patients était de 38,2 ans.

Les caractéristiques de la maladie étaient également comparables entre les différents groupes de traitement (voir Tableau 12). Les patients avaient une maladie sévère (IGA = 3) dans 48,7 % des cas et une maladie très sévère (IGA = 4) dans 51,3 % des cas. Le score de sévérité EASI moyen était de 32 (échelle de 0 à 72) et celui du SCORAD moyen était de 69 (échelle de 0 à 103).

La quasi-totalité des patients avait reçu des traitements topiques (93,3 %) et 79 % avaient reçu un traitement systémique, principalement des immunosuppresseurs non-biologiques (70 %), principalement la ciclosporine (66 %) (voir Tableau 13). Un faible pourcentage de patients (10 %) avait reçu précédemment un traitement systémique biologique.

Les patients inclus étaient en échec de la ciclosporine (Tableau 14). Il s'agissait d'une réponse insuffisante, d'une intolérance ou d'une contre-indication pré-existante ou survenue pendant le traitement par ciclosporine.

- parmi les patients antérieurement traités par ciclosporine (66,3 %), 37,4 % avait eu une réponse inadéquate, 16,2 % une intolérance, 6,7 % avaient eu la survenue d'une contre-indication et 6,0 % étaient en échec pour un autre motif.
- parmi les patients sans antécédent de traitement par ciclosporine (31,7 %), 20,5 % avaient une contre-indication, 10,6 % n'ont pas été traités sur décision du patient ou du soignant et 0,6 % pour un autre motif.

Tableau 11 : Caractéristiques des patients à l'inclusion - JAIN

	Placebo + DC N = 93	Bari 1 mg + DC N = 93	Bari 2 mg + DC N = 185	Bari 4 mg + DC N = 92	Total N = 463
Sexe, n (%)					
Femme	44 (47,3)	35 (37,6)	52 (28,1)	35 (38,0)	166 (35,9)
Homme	49 (52,7)	58 (62,4)	133 (71,9)	57 (62,0)	297 (64,1)
Age, ans					
Moyenne	38,7	38,9	37,3	38,7	38,2
Ecart-type	13,6	14,0	13,6	13,3	13,6
IMC, kg/m²					
Moyenne	25,861	25,028	26,024	26,272	25,840
Ecart-type	5,405	4,659	5,519	5,725	5,377

Tableau 12 : Caractéristiques de la maladie à l'inclusion - JAIN

	Placebo + DC N = 93	Bari 1 mg + DC N = 93	Bari 2 mg + DC N = 185	Bari 4 mg + DC N = 92	Total N = 463
Age au diagnostic, ans					
Moyenne	11,46	13,54	12,06	11,43	12,10
Ecart-type	15,056	18,403	17,013	15,644	16,626
Durée de la maladie, ans					
Moyenne	27,21	25,13	25,25	27,46	26,06
Ecart-type	15,584	15,943	13,652	16,183	15,019
IGA, n (%)					
3	43 (46,2)	46 (49,5)	91 (49,5)	45 (48,9)	225 (48,7)
4	50 (53,8)	47 (50,5)	93 (50,5)	47 (51,1)	237 (51,3)
EASI					
Moyenne	30,94	34,30	30,55	32,69	31,81
Ecart-type	11,637	13,538	12,363	13,654	12,779
SCORAD					
Moyenne	69,05	70,91	67,76	68,21	68,75
Ecart-type	12,983	14,098	13,376	12,988	13,382
Itch NRS					
Moyenne	7,05	6,73	6,69	6,73	6,78
Ecart-type	1,914	2,262	1,925	2,297	2,069
ADSS (item 2)					
Moyenne	1,63	2,16	1,92	2,13	1,95
Ecart-type	1,627	2,661	3,070	1,794	2,522
Skin Pain NRS					
Moyenne	6,49	6,26	6,12	6,13	6,22
Ecart-type	2,308	2,685	2,402	2,616	2,482

Tableau 13 : Traitements antérieurs reçus - JAIN

	Placebo + DC N = 93	Bari 1 mg + DC N = 93	Bari 2 mg + DC N = 185	Bari 4 mg + DC N = 92	Total N = 463
Topiques	90 (96,8)	86 (92,5)	173 (93,5)	83 (90,2)	432 (93,3)
Corticoïdes	72 (77,4)	74 (79,6)	148 (80,0)	74 (80,4)	368 (79,5)
TCNI	63 (67,7)	64 (68,8)	122 (65,9)	56 (60,9)	305 (65,9)
Crisaborole	1 (1,1)	0	0	0	1 (0,2)
Systémiques	76 (81,7)	72 (77,4)	146 (78,9)	71 (77,2)	365 (78,8)
Corticoïdes	39 (41,9)	35 (37,6)	70 (37,8)	35 (38,0)	179 (38,7)
Immunosuppresseurs	60 (64,5)	64 (68,8)	134 (72,4)	64 (69,6)	322 (69,5)
Ciclosporine	58 (62,4)	60 (64,5)	129 (69,7)	60 (65,2)	307 (66,3)
Biologiques	10 (10,8)	11 (11,8)	16 (8,6)	8 (8,7)	45 (9,7)
Photothérapie	46 (49,5)	46 (49,5)	90 (48,6)	48 (52,2)	230 (49,7)

Tableau 14 : Historique de traitement par ciclosporine - JAIN

	Placebo + DC N = 93	Bari 1 mg + DC N = 93	Bari 2 mg + DC N = 185	Bari 4 mg + DC N = 92	Total N = 463
Traitement antérieur par ciclosporine	58 (62,4)	60 (64,5)	129 (69,7)	60 (65,2)	307 (66,3)
Réponse inadéquate	29 (31,2)	32 (34,4)	76 (41,1)	36 (39,1)	173 (37,4)
Intolérance	17 (18,3)	15 (16,1)	31 (16,8)	12 (13,0)	75 (16,2)
Développement de CI	7 (7,5)	9 (9,7)	8 (4,3)	7 (7,6)	31 (6,7)
Autre motif	5 (8,6)	4 (6,7)	14 (10,9)	5 (8,3)	28 (6,0)

Pas de traitement antérieur par ciclosporine	31 (33,3)	33 (35,5)	52 (28,1)	31 (33,7)	147 (31,7)
CI	22 (23,7)	22 (23,7)	31 (16,8)	20 (21,7)	95 (20,5)
Décision du patient ou du soignant	8 (8,6)	10 (10,8)	21 (11,4)	10 (10,9)	49 (10,6)
Autre motif	1 (1,1)	1 (1,1)	0	1 (1,1)	3 (0,6)
Pas de réponse	4 (4,3)	0	4 (2,2)	1 (1,1)	9 (1,9)

► Critère de jugement principal : pourcentage de répondeurs EASI 75 à S16 (ITT)

Le pourcentage de répondeurs EASI 75 à S16 a été plus important dans le groupe baricitinib 4 mg + DC (31,5 %) que dans le groupe placebo + DC (17,2 %) soit une différence de 14,3 % (IC_{95%} = [1,9 ; 26,2], p = 0,031).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe baricitinib 2 mg + DC et le groupe placebo + DC (17,2 %, p = 0,071, NS). L'arrêt de la séquence hiérarchique n'a pas permis pas de poursuivre les analyses dans le groupe baricitinib 1 mg.

► Critères de jugements secondaires avec gestion de l'inflation du risque α (ITT)

La dernière hypothèse nulle rejetée a concerné le score Itch NRS à S16 pour le groupe baricitinib 4 mg (voir le schéma des résultats de l'analyse hiérarchique en Annexe 2 – Figure 11). Ainsi, il a pu être conclu à la supériorité du baricitinib par rapport au placebo uniquement pour la dose 4 mg pour l'ensemble des critères de la séquence en amont, soit les critères EASI 75 à S16, EASI PCFB à S16, Pain NRS à S16, Itch NRS à S4, Itch NRS à S2, ADSS2 à S16 et Itch NRS à S16 (voir le détail des résultats dans le Tableau 15).

En l'absence de supériorité démontrée sur le critère de jugement principal pour le baricitinib 2 mg, l'analyse des critères de jugement secondaires n'a pu être poursuivie dans ce groupe.

Tableau 15 : Synthèse des résultats d'efficacité pour le baricitinib 4 mg sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés classés par type de critère (ITT) - JAIN

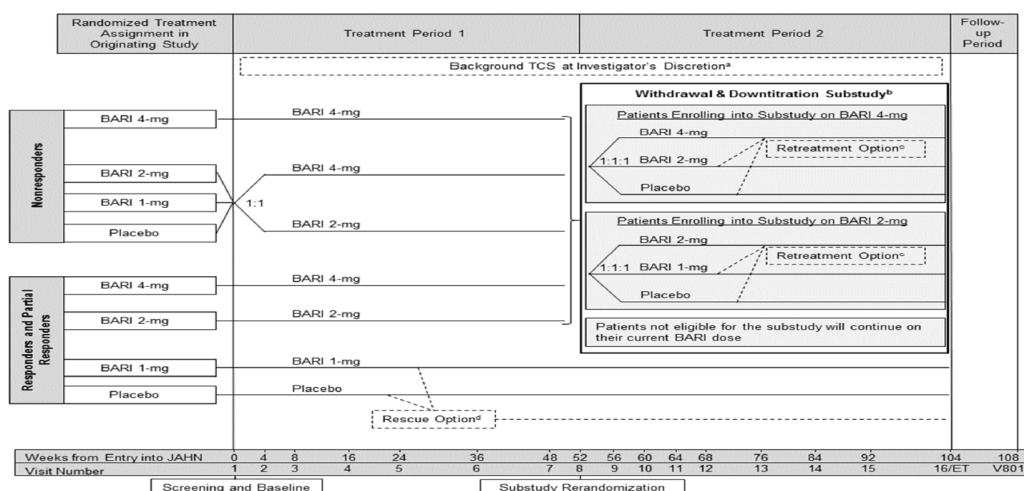
	Placebo + DC N = 93	Bari 4 mg + DC N = 92
Pourcentage de variation du score EASI entre l'inclusion et S16		
LSM	-42,69	-63,31
p versus placebo	-	< 0,001
Itch NRS $\geq$ 4 points		
Réponse à S16, %	8,2	38,2
p versus placebo	-	< 0,0001
Réponse à S4, %	8,2	40,8
p versus placebo	-	< 0,00001
Réponse à S2, %	4,7	22,4
p versus placebo	-	< 0,01
Variation moyenne du score Skin Pain NRS entre l'inclusion et S16		
LSM	-1,56	-3,02
p versus placebo	-	< 0,001
Variation moyenne de l'item 2 du score ADSS entre l'inclusion et S16		
LSM	-0,63	-1,42
p versus placebo	-	0,0001

8.1.4 Etude JAHN (phase d'extension des études JAHN, JAHN et JAIY)

	Etude JAHN Phase d'extension des études JAHN, JAHN et JAIY Résultats à la semaine 52
Clinicaltrials.gov	NCT03334435
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité à long terme du baricitinib chez les patients considérés comme répondeurs ou répondeurs partiels à l'entrée dans l'étude.
Type de l'étude	Etude de phase III, versus placebo, en double-aveugle multicentrique. Les patients éligibles avaient participé aux études JAHN, JAHM et JAIY. Une étude addendum ouverte a également inclus des patients qui n'avaient pas participé aux études JAHN, JAHM ou JAIY.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement : 28/03/2018 Date de l'extraction des données intermédiaires : 13/12/2019 Etude conduite dans 19 pays (Argentine, Australie, Autriche, République Tchèque, France, Allemagne, Hongrie, Inde, Israël, Italie, Japon, Corée du Sud, Mexique, Pologne, Russie, Espagne, Suisse et Taïwan). Au total, 4 patients français ont été randomisés.
Principaux critères d'inclusion	Pour être inclus dans cette étude, les patients devaient avoir effectué la dernière visite de traitement (visite n°8 à la semaine 16) des études JAHN, JAHM ou JAIY. Les patients ayant participé à l'étude addendum devaient satisfaire aux critères d'inclusion des études JAHN et JAHM.
Principaux critères de non-inclusion	Les principaux critères de non-inclusion étaient identiques à ceux des études JAHN et JAHM.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	- Inclusion dans une autre étude ou au sein d'un protocole de recherche jugé non scientifiquement ou médicalement compatible avec cette étude ; - Raisons médicales, de tolérance ou réglementaires en lien avec les lois, réglementations et bonnes pratiques cliniques ; - Décision de l'investigateur ; - Demande du patient de sortir de l'étude.
Schéma de l'étude	A l'entrée dans l'étude, les patients étaient répartis en 3 groupes en fonction de la réponse obtenue dans les études initiales : - Répondeurs : IGA 0 ou 1 n'ayant jamais reçu de traitement de secours ; - Répondeurs partiels : IGA 2 n'ayant jamais reçu de traitement de secours ; - Non-répondeurs : IGA 3 ou 4 ou ayant reçu de traitement de secours quel que soit le score IGA. L'étude a été divisée en 3 périodes : Période 1 (S0 à S52) : Patients répondeurs ou répondeurs partiels à S0 : poursuite du traitement initial Patients non-répondeurs à S0 dans les groupes placebo, baricitinib 1 et 2 mg : nouvelle randomisation (1:1) pour recevoir baricitinib 2 mg ou 4 mg. Patients non-répondeurs dans le groupe baricitinib 4 mg : poursuite du traitement Les patients avaient la possibilité de recevoir un traitement de secours. Période 2 (S52 à S104) : Répondeurs chez les patients traités par baricitinib 2 ou 4 mg : inclusion dans une étude de diminution de dose / arrêt de traitement : - les patients traités par 4 mg étaient à nouveau randomisés (1:1:1) pour recevoir baricitinib 4 mg ou 2 mg ou placebo ; - les patients traités par 2 mg étaient à nouveau randomisés (1:1:1) pour recevoir baricitinib 2 mg ou 1 mg ou placebo. En cas d'aggravation de la pathologie (IGA ≥ 3), les patients pouvaient être retraités par leur traitement initial. Les patients non-éligibles à cette étude de diminution de dose / arrêt de traitement poursuivaient le traitement reçu au cours de la période 1. En cas d'aggravation de la pathologie (IGA ≥ 3), les patients traités par baricitinib 1 mg pouvaient recevoir du baricitinib 2 ou 4 mg (1:1) et ceux traités par baricitinib 2 ou 4 mg restaient sous leur traitement initial. Période 3 : période de suivi de 28 jours. <u>Etude addendum ouverte pour le baricitinib 2 mg</u> Tous les patients ont été traités par baricitinib 2 mg pendant 52 semaines. Après 52 semaines, les patients avaient la possibilité de participer à l'étude de diminution de dose / arrêt de traitement s'ils

satisfaisaient les critères d'éligibilité. Les patients non éligibles poursuivaient le traitement par baricitinib 2 mg.

Figure 8 : Schéma de l'étude JAHN



Traitements étudiés

Les patients pouvaient recevoir les traitements suivant en fonction des éléments expliqués dans le schéma de l'étude ci-dessus :

- placebo 1 fois par jour par voie orale
- baricitinib 1 mg/jour par voie orale
- baricitinib 2 mg/jour par voie orale
- baricitinib 4 mg/jour par voie orale.

En cas d'insuffisance rénale caractérisée par un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé inférieur à 60 ml/min/1,73 m², la posologie du baricitinib était réduite à 2 mg/jour chez les patients qui devaient être traités par 4 mg/jour.

Les motifs d'arrêt de traitement étaient les suivants :

- Grossesse
- Comorbidités : cancer, hépatite B, second évènement thrombo-embolique veineux
- Traitements concomitants non autorisés
- Anomalie des tests biologiques : fonction hépatique et hémogramme

Critères de jugement principaux

Pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 évaluée à 16, 36 et 52 semaines parmi les patients considérés comme répondeurs ou répondeurs partiels à l'entrée dans l'étude.

Critères de jugement secondaires

Critères de jugement secondaires (semaines 0 à 52)

Patients traités par baricitinib à l'entrée dans l'étude

- Pourcentage de répondeurs IGA = 0, 1 ou 2 à S16, S36 et S52
- Pourcentage de répondeurs IGA = 0, ou 1 à S16, S36 et S52 (non-répondeurs)
- Pourcentage de répondeurs EASI75 depuis l'inclusion dans l'étude originale à S16, S36 et S52
- Pourcentage de répondeurs *Itch NRS* ≥ 4 depuis l'inclusion dans l'étude originale à S16

Patients non-répondeurs au placebo à l'entrée dans l'étude

- Pourcentage de répondeurs IGA = 0, 1 ou 2 à S4, S16, S24 et S52
- Pourcentage de répondeurs IGA de 0 ou 1 à S4, S16, S24 et S52
- Pourcentage de répondeurs EASI 75 depuis l'inclusion dans l'étude originale à S4, S16, S24 et S52
- Pourcentage de répondeurs *Itch NRS* ≥ 4 depuis l'inclusion dans l'étude originale à S16

Taille de l'échantillon

Il était attendu que 95 % des patients ayant complété les études JAHN, JAHM et JAIY allaient être inclus dans l'étude JAHN soit approximativement 1 425 patients.

Méthode d'analyse des résultats

Populations d'analyses

Sauf exception mentionnées, les analyses d'efficacité ont été effectuées sur la population en mITT définie comme l'ensemble des patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement dans l'étude et les analyses de tolérance ont été effectuées sur la population en PP définie comme l'ensemble des patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement et qui n'ont pas arrêté l'étude pour perte de vue au moment de la 1^{ère} visite après l'inclusion.

Analyse des critères de jugement

Les résultats des variables sont présentés sous forme de fréquences et de pourcentages dans chaque groupe de traitement. Les analyses ont été conduites en utilisant un modèle de régression logistique, tenant compte de la sévérité initiale de la maladie. Les valeurs manquantes ont été imputées avec l'approche NRI (imputation en non-réponse).

Note : En l'absence d'hypothèses statistiques, ces résultats sont purement exploratoires. Seuls les résultats sur le critère de jugement principal concernant les patients répondeurs/répondeurs partiels qui ont poursuivi leur traitement initial seront présentés à titre indicatif.
--

Résultats :

► Effectifs

Au 13 décembre 2019 (données intermédiaires), 1 373 patients ont été inclus dans l'étude JAHN.

A l'entrée dans l'étude JAHN, 371 patients étaient considérés comme répondeurs (IGA 0 ou 1 n'ayant jamais reçu de traitement de secours) ou répondeurs partiels (IGA 2 n'ayant jamais reçu de traitement de secours) et ont poursuivi le traitement reçu initialement :

- placebo : 86 patients
- baricitinib 1 mg : 45 patients
- baricitinib 2 mg : 107 patients
- baricitinib 4 mg : 133 patients

A l'entrée dans l'étude JAHN, 1 002 patients étaient considérés comme non-répondeurs (IGA 3 ou 4 ou ayant reçu de traitement de secours quel que soit le score IGA) :

- placebo : 436 patients
- baricitinib 1 mg : 168 patients
- baricitinib 2 mg : 203 patients
- baricitinib 4 mg : 195 patients

Les patients ayant été randomisés dans les études initiales dans les groupes placebo, baricitinib 1 mg et baricitinib 2 mg ont été randomisés (1:1) pour recevoir :

- baricitinib 2 mg : 214 (placebo), 87 (baricitinib 1 mg) et 104 (baricitinib 2 mg) soit 405 patients
- baricitinib 4 mg : 222 (placebo), 81 (baricitinib 1 mg) et 99 (baricitinib 2 mg) soit 402 patients

Les patients initialement randomisés dans le groupe baricitinib 4 mg ont poursuivi ce traitement (195 patients).

A la date du 13 décembre 2019, l'ensemble des patients inclus dans les études JAHN et JAHM avaient poursuivi l'étude jusqu'à la semaine 52 ou arrêté le traitement et l'ensemble des patients de l'étude JAIY avait poursuivi l'étude jusqu'à la semaine 16 ou arrêté le traitement.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients répondeurs/répondeurs partiels à l'entrée dans l'étude d'extension étaient globalement similaires entre les différents groupes de traitements.

Les patients âgés de 34 ans en moyenne étaient majoritairement de sexe masculin (60 %).

Les patients avaient une maladie sévère (IGA = 3) dans 69 % des cas et une maladie très sévère (IGA = 4) dans 31 % des cas. Le score de sévérité EASI moyen était de 27 (échelle de 0 à 72) et celui du SCORAD moyen était de 63 (échelle de 0 à 103). Un quart des patients (25 %) avaient eu un traitement antérieur par ciclosporine.

► Critère de jugement principal : réponse IGA = 0 ou 1 évaluée à S16, S36 et S52 chez les répondeurs/répondeurs partiels à l'entrée dans l'étude (résultats exploratoires)

Les résultats sont présentés en distinguant les patients traités en monothérapie (patients issus des études JAHN et JAHM : Tableau 16) et les patients traités en association avec les DC (patients issus de l'étude JAIY : Tableau 17).

Tableau 16 : Pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 à S16, S36 et S52 chez les patients traités par baricitinib en monothérapie et répondeurs/répondeurs partiels à l'inclusion dans l'étude JAHN.

IGA 0 ou 1	Placebo N = 52	Bari 1 mg N = 45	Bari 2 mg N = 54	Bari 4 mg N = 70
Semaine 0 (16 semaines de traitement au total)				
Réponse, n (%)	18 (34,6)	25 (55,6)	25 (46,3)	32 (45,7)
IC _{95%}	[23,2 ; 48,2]	[41,2 ; 69,1]	[33,7 ; 59,4]	[34,6 ; 57,3]
Semaine 16 (32 semaines de traitement au total)				
Réponse, n (%)	19 (36,5)	21 (46,7)	32 (59,3)	34 (48,6)
IC _{95%}	[24,8 ; 50,1]	[32,9 ; 60,9]	[46,0 ; 71,3]	[37,2 ; 60,0]
Semaine 36 (52 semaines de traitement au total)				
Réponse, n (%)	12 (23,1)	14 (31,1)	34 (63,0)	26 (37,1)
IC _{95%}	[13,7 ; 36,1]	[19,5 ; 45,7]	[49,6 ; 74,6]	[26,8 ; 48,9]
Semaine 52 (68 semaines de traitement au total)				
Réponse, n (%)	15 (28,8)	16 (35,6)	27 (50,0)	28 (40,0)
IC _{95%}	[18,3 ; 42,3]	[23,2 ; 50,2]	[37,1 ; 62,9]	[29,3 ; 51,7]

Tableau 17 : Pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 à S16 chez les patients traités par baricitinib en association aux DC et répondeurs/répondeurs partiels à l'inclusion dans l'étude JAHN.

IGA 0 ou 1	Placebo N = 34	Bari 2 mg N = 53	Bari 4 mg N = 63
Semaine 0 (16 semaines de traitement au total)			
Réponse, n (%)	12 (35,3)	21 (39,6)	31 (49,2)
IC _{95%}	[21,5 ; 52,1]	[27,6 ; 53,1]	[37,3 ; 61,2]
Semaine 16 (32 semaines de traitement au total)			
IC _{95%}	16 (47,1)	24 (45,3)	20 (31,7)
Réponse, n (%)	[31,5 ; 63,3]	[32,7 ; 58,5]	[21,6 ; 44,0]

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études JAHL, JAHM, JAIY et JAIN à l'aide de 7 questionnaires :

- ADSS (Atopic Dermatitis Sleep Scale), item 2
- DLQI (Dermatology Life Quality Index)
- HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)
- POEM (Patient Oriented Eczema Measure)
- PGI-S AD (Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis)
- EQ-5D-5L (European Quality of Life–5 Dimensions – 5 Levels)
- WPAI-AD (Work Productivity and Activity Impairment-Atopic Dermatitis)

Seuls les résultats concernant les scores faisant partie de l'analyse hiérarchisée peuvent être pris en compte, soit le score ADSS item 2. Ce score évalue la fréquence des réveils nocturne, il est coté de 0 à 29.

Le baricitinib en monothérapie a montré sa supériorité au placebo sur la variation de l'item 2 du score ADSS par rapport à l'inclusion à S1 et S16 pour la dose 4 mg dans l'étude JAHL et à S1 et S16 pour les doses 2 mg et 4 mg dans l'étude JAHM (voir Tableau 5).

Chez les patients en échec (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication) de la ciclosporine (étude JAIN), le baricitinib en association aux DC a démontré sa supériorité au placebo sur la variation de l'item 2 du score ADSS à S16 par rapport à l'inclusion uniquement pour la dose de 4 mg (voir Tableau 15).

Toutefois, les différences observées ne sont pas cliniquement pertinentes car inférieures à 1 point sur une échelle de 0 à 29 points, alors que le seuil de pertinence clinique a été estimé à 1,5 point.

En association aux DC (étude JAIY), aucune analyse n'a pu être faite sur ce critère du fait de l'arrêt de l'analyse hiérarchisée plus en amont.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etudes des JAHM (monothérapie) : données à S16

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) à S16 a été de :

- Placebo : 54,2 %
- Baricitinib 1 mg : 54,3 %
- Baricitinib 2 mg : 57,7 %
- Baricitinib 4 mg : 58,4 %
- Baricitinib doses combinées : 56,8 %.

L'imputabilité des EI au traitement reçu n'a pas été étudiée.

Les EI les plus fréquents ont été :

- des infections (33,1 % dans le groupe baricitinib doses combinées versus 29,3 % dans le groupe placebo), principalement une rhinopharyngite (9,6 % à 17,3 % dans les groupes baricitinib versus 10,4 % dans le groupe placebo) ;
- une diarrhée (0 à 7,1 % dans les groupes baricitinib versus 2,8 % dans le groupe placebo) ;
- des céphalées (5,5 % à 11,4 % dans les groupes baricitinib versus 6,4 % dans le groupe placebo).

Les EI ont majoritairement été légers (33,3 % dans le groupe baricitinib doses combinées versus 26,9 % dans le groupe placebo) ou modérés (20,8 % dans le groupe baricitinib doses combinées versus 24,5 % dans le groupe placebo). Les EI sévères ont concerné 2,7 % des patients dans le groupe baricitinib doses combinées versus 2,8 % dans le groupe placebo.

Des EI graves ont été rapportés chez 0 à 1,6 % des patients dans les groupes baricitinib versus 2,4 % dans le groupe placebo. Dans les groupes baricitinib, il s'agissait d'une intoxication alcoolique (n = 1) et de dermatite atopique (n = 2),

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Aucun cas de tuberculose ou d'infection opportuniste n'a été rapporté dans les groupes baricitinib. A noter la survenue d'un cas de zona (0,3 %) et de 20 cas (5,3 %) d'herpès simplex, dont 8 cas (2,1 %) modéré et 1 cas (0,3 %) sévère dans les groupes baricitinib, versus 3 cas (1,2 %), dont 2 cas (0,8 %) modérés, dans le groupe placebo.

Une élévation de la créatine phosphokinase (CPK) a été rapportée chez 23,1 % des patients du groupe baricitinib doses combinées versus 11,8 % dans le groupe placebo. Dans les deux groupes, cette augmentation était majoritairement de grade 1.

8.3.1.1 Etudes des JAHM (monothérapie) : données à S16

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) à S16 a été de :

- Placebo : 56,1 %
- Baricitinib 1 mg : 53,2 %
- Baricitinib 2 mg : 57,7 %
- Baricitinib 4 mg : 53,7 %
- Baricitinib doses combinées : 54,9 %.

L'imputabilité des EI au traitement reçu n'a pas été étudiée.

Les EI les plus fréquents ont été :

- des infections (32,4 % dans le groupe baricitinib doses combinées versus 31,6 % dans le groupe placebo), principalement une rhinopharyngite (10,5 % dans le groupe baricitinib doses combinées versus 12,3 % dans le groupe placebo) ;
- une infection des voies aériennes supérieures (4,1 % dans le groupe baricitinib doses combinées versus 2,0 % dans le groupe placebo) ;
- une céphalée (4,8 % à 8,9 % dans les groupes baricitinib versus 2,9 % dans le groupe placebo) ;
- une douleur abdominale haute (3,0 % dans le groupe baricitinib doses combinées versus 2,9 % dans le groupe placebo).

Les EI ont majoritairement légers (34,6 % dans le groupe baricitinib doses combinées versus 37,3 % dans le groupe placebo) ou modérés (16,5 % dans le groupe baricitinib doses combinées versus 15,2 % dans le groupe placebo). Les EI sévères ont concerné 3,8 % des patients dans le groupe baricitinib doses combinées versus 3,7 % dans le groupe placebo.

Des EI graves ont été rapportés chez 0,8 à 7,3 % des patients dans les groupes baricitinib versus 3,7 % dans le groupe placebo. Dans les groupes baricitinib, il s'agissait d'une amygdalite (n = 1), d'une périamygdalite (n = 1), d'un eczéma herpeticum (n = 2), d'une encéphalite virale (n = 1), d'une lymphadénopathie (n = 1), d'une cataracte (n = 1), de diverticules (n = 1), d'une dépression (n = 1), d'une attaque de panique (n = 1), d'un asthme (n = 1), d'un angioedème (n = 1) et d'une dermatite atopique (n = 2).

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Aucun cas de tuberculose ou d'infection opportuniste n'a été rapporté dans les groupes baricitinib. A noter la survenue d'un cas de zona (0,3 %) et de 18 cas (4,9 %) d'herpès simplex, dont 8 cas (2,2 %) modéré et 1 cas (0,3 %) sévère dans les groupes baricitinib, versus 11 cas (4,5 %), dont 4 cas (1,6 %) modérés et aucun cas sévère, dans le groupe placebo.

Une élévation de la créatine phosphokinase (CPK) a été rapportée chez 16,4 % des patients du groupe baricitinib doses combinées versus 9,2 % dans le groupe placebo. Dans les deux groupes, cette augmentation était majoritairement de grade 1.

8.3.1.2 Etude JAIY (en association aux DC, données à S16)

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) à S16 a été de :

- Placebo : 38,0 %
- Baricitinib 2 mg : 56,0 %
- Baricitinib 4 mg : 57,7 %
- Baricitinib doses combinées : 56,8 %.

L'imputabilité des EI au traitement reçu n'a pas été étudiée.

Les EI les plus fréquents ont été des infections (35,5 % dans le groupe baricitinib doses combinées versus 24,1 % dans le groupe placebo), principalement :

- une rhinopharyngite (13,2 % dans le groupe baricitinib doses combinées versus 12,0 % dans le groupe placebo),
- une folliculite (4,5 % versus 0 % respectivement),
- une infection des voies aériennes supérieures (5,0 % versus 1,9 % respectivement),
- un herpès oral (3,6 % versus 0 %).

Les EI ont majoritairement légers (30,5 % dans le groupe baricitinib doses combinées versus 18,5 % dans le groupe placebo) ou modérés (20,9 % dans le groupe baricitinib doses combinées versus 16,7 % dans le groupe placebo). Les EI sévères ont concerné 5,5 % des patients dans le groupe baricitinib doses combinées versus 2,8 % dans le groupe placebo.

Des EI graves ont été rapportés chez 2,7 % des patients dans le groupe baricitinib doses combinées versus 3,7 % dans le groupe placebo. Dans les groupes baricitinib, il s'agissait d'un asthme (n = 1), d'une embolie pulmonaire (n = 1), d'une cataracte (n = 1), d'une douleur dorsale (n = 1), d'une lacération de la peau (n = 1), et d'une dermatite atopique (n = 1).

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Aucun cas de tuberculose ou d'infection opportuniste n'a été rapporté dans les groupes baricitinib. A noter la survenue d'un cas de zona (0,5 %) et de 12 cas (5,5 %) d'herpès simplex, dont 7 cas (3,2 %) modéré et 5 cas (2,3 %) sévère dans les groupes baricitinib, versus 3 cas (2,8 %), dont 1 cas (0,9 %) léger et 2 cas (1,9 %) modérés, dans le groupe placebo.

Une élévation de la créatine phosphokinase (CPK) a été rapportée chez 18,3 % des patients du groupe baricitinib doses combinées versus 7,5 % dans le groupe placebo. Dans les deux groupes, cette augmentation était majoritairement de grade 1.

8.3.1.3 Etude JAIN (en association aux DC, patients en échec de la ciclosporine, données à S16)

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) à S16 a été de :

- Placebo + DC : 53,8 %
- Baricitinib 1 mg + DC : 62,4 %
- Baricitinib 2 mg + DC : 67,9 %
- Baricitinib 4 mg + DC : 75,0 %
- Baricitinib + DC doses combinées : 68,3 %.

L'imputabilité des EI au traitement reçu n'a pas été étudiée.

Les EI les plus fréquents ont été :

- des infections (37,6 % à 52,2 % dans les groupes baricitinib versus 31,2 % dans le groupe placebo), principalement :
 - une rhinopharyngite (10,8 % à 26,1 % dans les groupes baricitinib versus 12,9 % dans le groupe placebo),
 - un rhume (4,6 % dans le groupe baricitinib doses combinées versus 2,2 % dans le groupe placebo),
 - une folliculite (0 % à 6,5 % dans les groupes baricitinib versus 1,1 % dans le groupe placebo)
 - un herpès oral (3,3 % dans le groupe baricitinib doses combinées versus 3,2 % dans le groupe placebo),
- une céphalée (7,0 % dans le groupe baricitinib doses combinées versus 6,5 % dans le groupe placebo).

Les EI ont majoritairement légers (36,3 % dans le groupe baricitinib doses combinées versus 36,6 % dans le groupe placebo) ou modérés (27,9 % dans le groupe baricitinib doses combinées versus 12,9 % dans le groupe placebo). Les EI sévères ont concerné 4,1 % des patients dans le groupe baricitinib doses combinées versus 4,3 % dans le groupe placebo.

Des EI graves ont été rapportés chez 1,6 % à 6,5 % des patients dans les groupes baricitinib versus 2,2 % dans le groupe placebo. Dans les groupes baricitinib, il s'agissait d'une dermatite atopique (n = 4), d'une pyélite (n = 1), d'une infection à staphylocoque (n = 1), d'un furoncle (n = 1), d'un eczéma dyshidrosique (n = 1), d'une conjonctivite allergique (n = 1), d'une inflammation des tissus mous (n = 1), d'une rupture des ligaments (n = 1), d'une maladie coronaire (n = 1), d'une bursite (n = 1), d'une dégénérescente de disque intervertébral (n = 1) et d'un asthme (n = 1).

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Aucun cas de tuberculose n'a été rapporté dans les groupes baricitinib mais 1 cas d'infection opportuniste a été rapporté dans le groupe baricitinib 2 mg + DC. A noter la survenue de 3 cas de zona (0,8 %) et de 26 cas (7,0 %) d'herpès simplex, dont 17 cas (4,6 %) légers et 9 cas (2,4 %) modérés dans les groupes baricitinib, versus 5 cas (5,4 %) léger dans le groupe placebo + DC.

Une élévation de la créatine phosphokinase (CPK) a été rapportée chez 17,2 % des patients du groupe baricitinib doses combinées versus 9,9 % dans le groupe placebo. Dans les deux groupes, cette augmentation était majoritairement de grade 1.

8.3.1.4 Etude JAHN (extension des études JAHL, JAHM et JAIY, données à S52)

Les patients inclus dans l'étude JAHN sont issus des études JAHL et JAHM ayant évalué le baricitinib aux doses de 1 mg, 2 mg et 4 mg versus placebo et de l'étude JAIY ayant évalué le baricitinib aux doses de 2 mg et 4 mg, en association aux DC, versus placebo.

Au cours des 52 premières semaines de l'étude d'extension (soit une exposition totale de 68 semaines), le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de :

- Placebo (n = 86) : 45,3 %
- Baricitinib 1 mg (n = 45) : 57,8 %
- Baricitinib 2 mg (n = 759) : 61,0 %
- Baricitinib 4 mg (n = 730) : 64,1 %
- Baricitinib doses combinées (n = 1534) : 62,4 %.

L'imputabilité des EI au traitement reçu n'a pas été étudiée.

Les EI les plus fréquents ont été des infections (44,7 % dans le groupe baricitinib doses combinées versus 32,6 % dans le groupe placebo), principalement :

- une rhinopharyngite (12,6 % à 20,0 % dans les groupes baricitinib versus 9,3 % dans le groupe placebo),
- une infection des voies aériennes supérieures (0 % à 5,3 % dans les groupes baricitinib versus 1,2 % dans le groupe placebo),
- un herpès oral (0 à 4,9 % dans les groupes baricitinib versus 2,3 % dans le groupe placebo),
- une céphalée (2,2 % à 5,8 % dans les groupes baricitinib versus 7,0 % dans le groupe placebo)

A noter également, la survenue de 28 cas (1,8 %) de zona dans les groupes baricitinib combinés.

EI ont majoritairement légers (32,7 % dans le groupe baricitinib doses combinées versus 25,6 % dans le groupe placebo) ou modérés (25,3 % dans le groupe baricitinib doses combinées versus 16,3 % dans le groupe placebo). Les EI sévères ont concerné 4,4 % des patients dans le groupe baricitinib doses combinées versus 3,5 % dans le groupe placebo.

Des EI graves ont été rapportés chez 4,4 % des patients dans le groupe baricitinib doses combinées versus 4,7 % dans le groupe placebo. Dans les groupes baricitinib, il s'agissait d'une dermatite atopique (n = 19), d'un eczéma herpétique (n = 8), d'une cellulite (n = 2), d'une infection bactérienne cutanée (n = 2), d'une superinfection bactérienne (n = 2), d'une tumeur bénigne ou maligne (n = 3), d'une thrombophlébite (n = 2), d'un trouble cardiaque (n = 2), d'un trouble rénal ou urinaire (n = 2).

Un décès a été rapporté chez un patient traité par baricitinib, toutefois, la cause du décès (hémorragie gastro-intestinale) n'a pas été considérée comme liée au traitement par baricitinib.

Aucun cas de tuberculose n'a été rapporté dans les groupes baricitinib mais un cas d'infection opportuniste a été rapporté dans le groupe baricitinib 4 mg. A noter la survenue de 124 cas (8,1 %) d'herpès simplex, versus 3 cas (3,5 %) dans le groupe placebo.

Il n'a pas été observé de modifications substantielles sur les paramètres biologiques.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

OLUMIANT (baricitinib) fait l'objet d'un plan de gestion des risques dont la dernière version (9.2, date du 08/04/2020) a défini les risques importants identifiés et potentiels et les données manquantes suivants :

Risques importants identifiés	Zona
Risques importants potentiels	Tumeurs malignes (incluant les lymphomes et les tumeurs malignes induites par des virus tel que les cancers du col utérin et de nombreux cancers oropharyngés)

	Infections graves et opportunistes (incluant la tuberculose, les infections à <i>Candida</i> et la leucoencéphalopathie multifocale progressive) Myélosuppression (agranulocytose) Myopathie incluant les rhabdomyolyses Potentiel à induire des atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse Perforation gastro-intestinale Evènements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE) consécutifs à une hyperlipidémie Malformations fœtales après exposition <i>in utero</i> Evènement thrombo-embolique veineux
Informations manquantes	Tolérance à long-terme Utilisation dans la population très âgée (≥ 75 ans) Utilisation chez les patients présentant des signes d'hépatite B ou d'hépatite C Utilisation chez les patients ayant des antécédents ou des symptômes de maladie lymphoproliférative Utilisation chez les patients ayant une pathologie maligne active, récente ou en rechute Utilisation dans la population pédiatrique

Source : EU Risk Management Plan (Version 9.2)

Depuis la dernière soumission à la HAS lors de la demande de prise en charge d'OLUMIANT (baricitinib) dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) :

- Le risque d'évènement thrombo-embolique veineux a été ajouté aux risques importants potentiels ;
- Le risque d'hyperlipidémie a été reclassé comme un risque important potentiel (initialement classé comme risque important identifié) compte-tenu :
 - de la publication d'une étude sur l'impact de l'hyperlipidémie à long-terme chez des patients traités par tocilizumab (Actemra®) pour leur PR qui a exclu une augmentation du risque de d'évènement cardiovasculaire majeur (MACE) associée ;
 - et de la mise à jour du module 5 des bonnes pratiques de pharmacovigilance européennes GVP « *Risk management systems – revision 2* » (EMA 2017) qui a été à l'origine d'un nouveau format des PGR effective depuis le 31 mars 2017.

8.3.3 Données issues des PSUR

Au 13 février 2020, la surveillance et l'analyse continues des données de tolérance issues des études cliniques (10 034 patients et volontaires sains) et de la notification post-commercialisation (150 000 patients) au niveau mondial, ont globalement confirmé le profil de sécurité du baricitinib tel qu'il avait été défini lors de sa mise sur le marché dans l'indication polyarthrite rhumatoïde.

8.3.4 Données issues du RCP

Selon le RCP, dans les études cliniques versus placebo portant sur la dermatite atopique jusqu'à 16 semaines, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés qui sont survenus chez au moins 2 % des patients traités par OLUMIANT (baricitinib) en monothérapie ou en association avec des corticoïdes topiques, ont été similaires à ceux observés dans la polyarthrite rhumatoïde, sauf pour l'augmentation du LDL-cholestérol (13,2 %) et pour l'Herpès simplex (6,1 %). Chez les patients traités par baricitinib dans les études cliniques sur la dermatite atopique, la fréquence du zona a été très rare.

Les effets indésirables les plus fréquents, quelle que soit l'indication, sont :

- très fréquents (≥ 1/10) : infections des voies aériennes supérieures, hypercholestérolémie,
- fréquents (≥ 1/100 à < 1/10) : zona, herpès simplex, gastroentérite, infections urinaires, thrombocytose, céphalées, nausées, douleurs abdominales, élévation ALAT, élévation de la créatine phosphatase, éruption cutanée, acné.

08.4 Résumé & discussion

► Efficacité

Le baricitinib (OLUMIANT) a été évalué principalement dans 4 études cliniques de phase III comparatives versus placebo randomisées, en double-aveugle, multicentriques. Le baricitinib a été évalué soit en monothérapie dans les études JAHL et JAHM, soit en association aux dermocorticoïdes (DC) dans les études JAIY et JAIN. Ces études ont été réalisées chez des patients ayant une dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique. Dans l'étude JAIN, les patients étaient en échec de la ciclosporine. Dans l'ensemble de ces études, la multiplicité des tests (critère de jugement principal et critères de jugement secondaires) a été prise en compte par une méthode mixte de hiérarchisation des tests et d'ajustement du risque α avec réallocation prédéfinie du risque α non consommé. Le baricitinib a été utilisé aux doses de 1 mg (non retenu par l'AMM), 2 mg et 4 mg. La hiérarchisation des tests n'a pas permis de tenir compte des analyses concernant la dose de 1 mg et seules les doses de 2 mg et 4 mg ont été retenues par l'AMM.

Dans les études JAHL (n = 757) et JAHM (n = 728), de méthodologie similaire, d'une durée de 16 semaines, les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1:1:1 pour recevoir le placebo et les doses de baricitinib en monothérapie 1 mg, 2 mg et 4 mg. A l'inclusion, la quasi-totalité des patients avait déjà reçu un traitement topique et un peu plus de la moitié des patients (54 % dans JAHL et 66 % dans JAHM) avait reçu un traitement systémique. Il s'agissait de la ciclosporine pour 23 % des patients dans l'étude JAHL et de 40 % des patients dans l'étude JAHM.

Dans les deux études, le baricitinib 2 mg et 4 mg a démontré sa supériorité au placebo en termes de pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points à S16 (critère de jugement principal) :

JAHL : 11,4 % et 16,8 % respectivement dans les groupes baricitinib 2 mg et 4 mg versus 4,8 % dans le groupe placebo, soit une différence de 6,6 % ($p = 0,020$) et 12,0 % ($p < 0,001$) respectivement.

JAHM : 10,6 % et 13,8 % respectivement dans les groupes baricitinib 2 mg et 4 mg versus 4,5 % dans le groupe placebo, soit une différence de 6,1 % ($p = 0,026$) et 9,3 % ($p = 0,001$) respectivement. Concernant les critères de jugement secondaires, la supériorité du baricitinib par rapport au placebo a été démontrée pour l'ensemble des critères de jugement pour les doses 2 mg et 4 mg dans l'étude JAHM et uniquement pour la dose 4 mg dans l'étude JAHL. Ces critères comprenaient notamment les réponses EASI 75, EASI 90, SCORAD 75 et amélioration du score de prurit Itch NRS ≥ 4 points à S16. Dans l'étude JAHL, la supériorité du baricitinib 2 mg par rapport au placebo a été démontrée uniquement pour la réponse EASI 75 à S16.

Dans l'ensemble, l'amplitude des réponses obtenues avec le baricitinib sur ces scores, a été modeste (de l'ordre de 10 à 25 %) et peu différente de celle obtenue avec le placebo (de l'ordre de 5 à 10 %).

L'étude JAIY (n = 378) est une étude de 16 semaines qui a évalué le baricitinib à la dose quotidienne de 2 mg et 4 mg par voie orale, en association aux DC, par rapport à au placebo plus DC. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1:1. La quasi-totalité des patients avaient reçu des traitements topiques et 64 % avaient reçu un traitement systémique. Il s'agissait de la ciclosporine pour 33 % des patients.

Le baricitinib 4 mg + DC a été supérieur au placebo + DC en termes de réponse IGA = 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points à S16 (critère de jugement principal) : 30,6 % versus 14,7 % soit une différence de 15,9 % ($p = 0,004$). Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur ce critère pour la dose 2 mg.

Concernant les critères de jugement secondaires, le baricitinib 4 mg + DC a été supérieur au placebo + DC pour 4 des 12 critères hiérarchisés : réponses EASI 75 et EASI 90 à S16, variation du score EASI entre l'inclusion et S16 et réponses Itch NRS ≥ 4 points à S16 et S4. Comme dans les deux études précédentes, l'amplitude des réponses obtenues a été modeste.

L'étude JAIN (n = 566), est une étude de 104 semaines toujours en cours, évaluant le baricitinib, à la dose quotidienne de 1 mg, 2 mg et 4 mg, en association aux DC, par rapport au placebo plus DC, chez des patients en échec (réponse insuffisance, intolérance ou contre-indication) de la

ciclosporine. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1:2:1 pour le placebo et le baricitinib 1 mg (non retenu par l'AMM), 2 mg et 4 mg.

La quasi-totalité des patients avait reçu des traitements topiques (93,3 %) et 79 % avait reçu un traitement systémique, dont la ciclosporine pour 66,3 % des patients. Chez ces patients, 37,4 % avaient eu une réponse inadéquate au traitement, 16,2 % une intolérance et 6,7 % le développement d'une contre-indication. Parmi les patients non précédemment traités par ciclosporine (31,7 %), la raison était une contre-indication (20,5 %) ou la décision du patient ou du médecin (10,6 %).

La supériorité du baricitinib en association aux DC par rapport au placebo + DC en termes de pourcentage de répondeurs EASI 75 à S16 (critère de jugement principal) a été démontrée uniquement pour la dose 4 mg.

Concernant les critères de jugement secondaires, le baricitinib 4 mg + DC a été supérieur au placebo + DC sur 6 des 13 critères hiérarchisés : pourcentage de variation du score EASI entre l'inclusion et S16, réponse Itch NRS ≥ 4 points à S2, S4 et S16, variation du score Skin Pain NRS entre l'inclusion et S16 et la variation moyenne de l'item 2 du score ADSS entre l'inclusion et S16.

De plus, une étude d'extension (JAHN) des études JABL et JAHM chez les patients traités en monothérapie et de l'étude JAIY chez les patients traités en association avec les DC a permis d'obtenir des données jusqu'à 68 semaines, toutefois, ces données purement descriptives ne peuvent être prises en compte.

Qualité de vie :

Les critères hiérarchisés de ces études ont comporté un critère permettant d'apprécier la qualité de vie, l'item 2 du score ADSS qui évalue la fréquence des réveils nocturnes.

Le baricitinib en monothérapie a montré sa supériorité au placebo sur la variation de l'item 2 du score ADSS à S1 et S16 par rapport à l'inclusion pour la dose 4 mg dans l'étude JABL et à S1 et S16 par rapport à l'inclusion pour les doses 2 mg et 4 mg dans l'étude JAHM.

Dans l'étude JAIN, chez les patients en échec (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication) de la ciclosporine, le baricitinib en association aux DC a démontré sa supériorité au placebo + DC sur la variation de l'item 2 du score ADSS à S16 par rapport à l'inclusion uniquement pour la dose de 4 mg.

Toutefois, les différences observées ne sont pas cliniquement pertinentes car inférieures à 1 point sur une échelle de 0 à 29 points, alors que le seuil de pertinence clinique a été estimé à 1,5 point.

Dans l'étude JAIY, en association aux DC, aucune analyse n'a pu être faite sur ce critère du fait de l'arrêt de l'analyse hiérarchisée plus en amont.

► **Tolérance**

Dans les études de phase III ayant évalué le baricitinib dans la dermatite atopique, le profil de tolérance a été similaire à celui observé dans la polyarthrite rhumatoïde. On note cependant une différence concernant la survenue d'herpès simplex qui apparaît plus fréquente chez les patients atteints de dermatite atopique (jusqu'à 7 %). Les EI les plus fréquents ont été des infections (rhinopharyngite ou une infection des voies aériennes supérieures principalement) et une céphalée. Il convient de noter qu'aucune analyse d'imputabilité des EI au traitement reçu n'a été faite.

Aucun cas de tuberculose n'a été rapporté et seul un cas de réaction opportuniste a été observé dans l'ensemble des études.

Le plan de gestion des risques a identifié le zona comme risque important et le développement de tumeurs et la survenue d'infections graves ou opportunistes font partie des risques potentiels importants.

► **Discussion**

L'efficacité et la tolérance du baricitinib dans la dermatite atopique ont été évaluées dans quatre études de bonnes qualité méthodologiques (comparatives, randomisées, en double aveugle, multicentriques) avec gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests pour le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires.

La supériorité du baricitinib 4 mg par rapport au placebo a été démontrée, en association ou non aux DC, dans la dermatite atopique modérée à sévère chez des patients en échec des traitements topiques. Cette supériorité a également été démontrée, en association aux DC, chez des patients

qui étaient en échec de la ciclosporine en raison d'une efficacité insuffisante, principalement, d'une intolérance ou d'une contre-indication (pré-existante ou survenue au cours du traitement par ciclosporine).

En revanche, le baricitinib 2 mg a été supérieur au placebo uniquement en monothérapie chez des patients qui étaient en échec des traitements topiques mais dont la moitié avaient reçu précédemment des traitements systémiques (20 à 40 % par ciclosporine). Aucune différence significative versus placebo n'a été démontrée dans l'étude JAIN qui a inclus uniquement des patients en échec (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication) de la ciclosporine.

Dans l'AMM, la dose de 4 mg a été retenue mais une dose de 2 mg une fois par jour peut être également envisagée pour les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée durablement avec la dose de 4 mg une fois par jour et qui sont éligibles à une diminution de la dose.

Les réponses cliniques observées sur les critères de jugement principaux et secondaires ont été modestes. Les différences observées sur le critère de jugement principal des différentes études ont été de l'ordre de 5 à 15 % versus placebo alors que les hypothèses de ces études prévoyaient des différences de 20 à 25 %. Par ailleurs, les différences observées en termes de qualité de vie, appréciée par l'item 2 du score ADSS à S16 (évaluation de la qualité du sommeil), bien que statistiquement significatives, n'ont pas été cliniquement pertinentes.

On ne dispose pas de données robustes en termes de qualité de vie sur une échelle évaluant plusieurs dimensions de la qualité de vie, tel que le score DLQI classiquement utilisé dans les maladies dermatologiques, démontrant la supériorité du dupilumab par rapport au placebo. En effet, plusieurs échelles ont été utilisées dans les études mais uniquement à des fins exploratoires.

Le profil de tolérance, établi avec un recul de 68 semaines d'exposition, a été similaire à celui observé dans la polyarthrite rhumatoïde avec principalement des infections (rhinopharyngite ou une infection des voies aériennes supérieures majoritairement) et une céphalée, cependant une différence concernant la survenue d'herpès simplex apparaît plus fréquente chez les patients atteints de dermatite atopique (jusqu'à 7 %). A noter également, le risque important de zona qui a été ajouté au RCP. Etant donné l'activité immunosuppressive du baricitinib, des données de tolérance à plus long terme sont nécessaires pour évaluer les risques immunogènes et tumoraux.

Dans l'état actuel des données, on ne dispose pas de données d'efficacité comparatives au-delà de 16 semaines dans une maladie chronique pouvant nécessiter un traitement de longue durée.

On peut regretter également l'absence de comparaison avec le dupilumab (DUPIXENT), notamment en cas d'échec de la ciclosporine, alors qu'elle était possible (AMM de DUPIXENT octroyée le 26/09/2017). De même dans les 3 études n'ayant pas inclus de patients réfractaires à la ciclosporine, on peut regretter l'absence de comparaison à celle-ci.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats et en l'absence de données comparatives par rapport à la ciclosporine et au dupilumab, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'OLUMIANT (baricitinib) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie.

En conséquence, OLUMIANT (baricitinib) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié, en l'état actuel des données.

08.5 Programme d'études

8.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude BREEZE-AD-PEDS NCT03952559	Etude de phase III, multicentrique, en double aveugle, randomisée, versus placebo dont l'objectif est d'évaluer à 16 semaines chez des patients âgés de 2 à 17 ans atteints de DA modérée à sévère le pourcentage de patients atteignant un score IGA 0 ou 1 et une amélioration ≥ 2 points.	2021

8.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Pelade		
Etude BRAVE-AA1 NCT03570749	Etude de phase II/III, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle, dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de baricitinib en comparaison au placebo.	2021
Etude BRAVE-AA2 NCT03899259	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle, dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de baricitinib en comparaison au placebo.	2021
Lupus érythémateux systémique		
Etude BRAVE I NCT03616912	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle, dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de baricitinib 4 mg en comparaison au placebo.	2021
Etude BRAVE II NCT03616964	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle, dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de baricitinib 4 mg par rapport au placebo.	2021
Arthrite juvénile idiopathique		
Etude JUVE-BASIS NCT03773978	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle chez des patients âgés de 2 à 17 ans (<18 ans) dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de baricitinib par rapport au placebo.	2021
Arthrite juvénile idiopathique associée à une uvéite		
Etude JUVE-BRIGHT NCT04088409	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, menée en ouvert chez des patients âgés de 2 à 17 ans (<18 ans) dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité de baricitinib par rapport à l'adalimumab.	2022
Arthrite juvénile systémique		
Etude JUVE-BALM NCT04088396	Etude de phase III, multicentrique, avec retrait randomisé mené en double aveugle chez des patients âgés de 1 à 17 ans (<18 ans) dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de baricitinib par rapport au placebo.	2023

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif de la prise en charge est globalement d'améliorer la qualité de vie des patients en traitant les lésions cutanées, en prévenant le risque de surinfection lors des poussées, de rechutes précoces et de xérodermie. Il convient de traiter tous les patients hors poussées inflammatoires par des mesures adjuvantes (hygiène, émollients) et de traiter précocement les rechutes.

Selon les recommandations internationales^{19,20,21}, la prise en charge des poussées aiguës repose dans un premier temps sur l'utilisation de traitements topiques (dermocorticoïdes ou en cas d'échec/contre-indication, un inhibiteur de la calcineurine), très efficaces à court terme et bien tolérés, bien que l'adhésion au traitement soit perfectible compte tenu de la corticophobie des patients.

La photothérapie est principalement recommandée dans la prise en charge de la phase chronique mais peut être utilisée en deuxième ligne dans les poussées aiguës en cas d'échec des traitements locaux bien que son accessibilité limite son utilisation.

Les traitements systémiques sont réservés aux DA chroniques, sévères et résistantes aux dermocorticoïdes ou à la photothérapie sans qu'il n'existe de données suffisantes pour recommander un schéma optimal de traitement. Le choix du traitement systémique dépend de différents facteurs, notamment les comorbidités, l'âge, l'expérience clinique ou un éventuel désir de grossesse. On dispose actuellement de traitements systémiques non-biologiques, parmi lesquels la

¹⁹ Wollenberg A. *et al.* ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2016;30:729–47.

²⁰ Simpson EL. *et al.* When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:623–33.

²¹ Sidbury R. *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:327–49

ciclosporine utilisée en première intention, et deux médicaments utilisés hors-AMM, le méthotrexate et l'azathioprine. L'utilisation de ces traitements repose sur un niveau de preuves scientifiques insuffisant et doit être limitée dans le temps en raison de leur toxicité.

Depuis 2017, on dispose également d'un traitement systémique biologique, le dupilumab, utilisé en cas d'échec d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

L'alitrétinoïne, un rétinoïde systémique, a une AMM uniquement dans le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains après échec des dermocorticoïdes puissants.

Place de la spécialité OLUMIANT (baricitinib) 2 mg et 4 mg, comprimé pelliculé dans la stratégie thérapeutique :

► Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

En l'état actuel des données, en l'absence de comparaison directe du baricitinib (anti-JAK) à la ciclosporine orale après échec des traitements topiques, alors que cette comparaison était réalisable, sa place par rapport à la ciclosporine ne peut être établie.

► Dans le périmètre du remboursement :

En conséquence, OLUMIANT (baricitinib) est un traitement systémique de deuxième intention à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

On ne dispose pas de données comparatives versus DUPIXENT (dupilumab).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► La dermatite atopique n'est pas une maladie grave mais dans ses formes modérées à sévères, elle a un impact important sur la qualité de vie des patients et un fort retentissement social.

► OLUMIANT 2 mg et 4 mg (baricitinib), comprimé pelliculé a un effet symptomatique suspensif.

► Compte tenu d'une efficacité très modeste versus placebo en monothérapie ou en association aux dermocorticoïdes chez des patients ayant une dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique, ou en association aux dermocorticoïdes chez les patients en échec de la ciclosporine, et d'un profil de tolérance similaire au profil connu du baricitinib, marqué principalement par des infections des voies aériennes supérieures, mais aussi des infections à herpès ou un zona, et comportant des risques importants à long terme (immunogènes et cancérogènes), le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

Chez les adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en échec des traitements topiques et naïfs de ciclosporine, faute de comparaison directe à la ciclosporine, le rapport efficacité/effets indésirables d'OLUMIANT (baricitinib) n'est pas établi.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► En l'état actuel des données, en l'absence de comparaison directe du baricitinib à la ciclosporine, alors que cette comparaison était réalisable, la place d'OLUMIANT (baricitinib) est réservée au traitement systémique de deuxième intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine (cf. rubrique 09).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'impact de la dermatite atopique modérée à sévère sur la qualité de vie des patients,
- de la forte prévalence de la maladie (entre 2 et 5 % de la population adulte),
- du besoin médical qui est partiellement couvert chez les patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié en raison d'un impact faible en termes de morbidité versus placebo, de l'absence de données versus comparateur actif et l'absence d'impact démontré en termes de qualité de vie,
- une absence d'impact démontré sur le parcours de soins ou de vie, bien que ce traitement permette une administration orale, et une absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

les spécialités OLUMIANT 2 mg et 4 mg (baricitinib) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités OLUMIANT 2 mg et 4 mg (baricitinib), comprimé pelliculé, est :

- **faible** dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique uniquement en cas d'échec, d'intolérance, de contre-indication à la ciclosporine ;
- **insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles chez les patients en échec des traitements topiques et **naïfs de ciclosporine**, faute de données comparatives.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les patients en échec des traitements topiques et **naïfs de ciclosporine**, faute de données comparatives.

► **Taux de remboursement proposé : 15 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

► **Dans le périmètre du remboursement :**

Compte tenu :

- des effets très modestes observés avec le baricitinib versus placebo, dans l'ensemble des études (en monothérapie ou en association aux dermocorticoïdes, en particulier chez les patients en échec de la ciclosporine) et sur l'ensemble des critères de jugement,
- de l'absence d'impact démontré en termes de qualité de vie,
- de l'absence de comparaison au dupilumab après échec de la ciclosporine, alors qu'elle était réalisable,

les spécialités OLUMIANT 2 mg et 4 mg (baricitinib), comprimé pelliculé, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. A ce stade de la stratégie, on dispose de DUPIXENT (dupilumab) et de deux immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM (méthotrexate, azathioprine).

► **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**
Sans objet.

010.3 Population cible

► **Dans le périmètre du remboursement**

La population cible d'OLUMIANT (baricitinib) est définie par les patients adultes atteints de DA modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à la ciclosporine.

Une étude observationnelle transversale (EPI AWARE, avis DUPIXENT du 11 juillet 2018) a été réalisée en 2016 chez les adultes atteints de DA dans plusieurs pays, notamment en France (n = 9 964). Elle a permis d'estimer la prévalence de la DA chez l'adulte à 3,6 %. Cette estimation est cohérente avec les données de la littérature estimant la prévalence de la DA en Europe entre 2 et 5 % de la population adulte. Après extrapolation à la population adulte française, le nombre de patients adultes atteints de DA peut être estimé en France à 2,1 millions en 2019.

Dans une seconde étude transversale (Global AWARE, avis DUPIXENT du 11 juillet 2018) réalisée chez 764 patients atteints de DA vus en consultation par des médecins généralistes, dermatologues ou allergologues exerçant en ville ou à l'hôpital, le pourcentage des formes modérées et sévères a été estimé à 43 % (35,7 % de formes modérées et 7,2 % de formes sévères) selon le score IGA et 52 % (40,2 % de formes modérées et 12,5 % de formes sévères) selon le SCORAD, soit une population de patients atteints de DA modérée à sévère de l'ordre de **900 000 patients à 1,1 million de patients**.

Parmi ces patients, 37,4 % ayant une forme sévère et 5,9 % ayant une forme modérée ont reçu un traitement systémique dans les 12 mois précédant l'étude. Il peut donc être estimé qu'entre **101 933 et 149 674 patients** ont une DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique.

Dans l'étude Global AWARE, le pourcentage de patients ayant arrêté leur traitement systémique au cours des 12 mois précédant l'étude a été de 0,8 % pour les formes modérées et 13,4 % pour les formes sévères.

Par conséquent, la population cible d'OLUMIANT (baricitinib) peut être estimée entre **26 500 et 42 500 patients**.

Toutefois, tenant compte du fait que le traitement par ciclosporine est limité dans le temps (environ 1 an) en raison de sa mauvaise tolérance, cette population est très certainement sous-estimée à terme.

► **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**
Sans objet.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Les spécialités OLUMIANT (baricitinib) sont présentées en boîtes de 28 et 84 comprimés, ce qui permet des traitements de 28 jours (4 semaines) et de 84 jours (12 semaines), respectivement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande que le statut de médicament d'exception d'OLUMIANT (baricitinib) soit étendu à cette indication.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 22 octobre 2020 Date d'examen et d'adoption : 3 février 2020
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui : Association Française Eczéma
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>OLUMIANT 2 mg, comprimé pelliculé</u> Boîte de 28 (CIP : 34009 300 873 6 7) Boîte de 84 (CIP : 34009 550 307 5 1) <u>OLUMIANT 4 mg, comprimé pelliculé</u> Boîte de 28 (CIP : 34009 300 873 9 8) Boîte de 84 (CIP : 34009 550 308 0 5)
Demandeur	LILLY FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 13 février 2017 (polyarthrite rhumatoïde de l'adulte). Date des rectificatifs et teneur : 19 octobre 2020 : extension d'indication dans la dermatite atopique de l'adulte.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie ou en dermatologie. Médicament d'exception
Code ATC	L04AA37

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

ANNEXE 1 : Définition des critères de jugement utilisés

Scores évaluant l'inflammation cutanée

VIgA-AD (Validated Investigator's Global Assessment for Atopic Dermatitis)

Le score VIgA-AD évalue la sévérité des lésions cutanées, de façon globale, à un moment donné. Il permet au médecin de classer le niveau de sévérité en cinq catégories grâce à une échelle numérique allant de 0 (absence de lésions cutanées) à 4 (atteinte cutanée très sévère). Il prend en compte le degré de sévérité des symptômes cliniques suivants : érythème, induration / papule, suintement, formation de croûte et lichénification.

EASI (Eczema Area and Severity Index)

Le score EASI est évalué par le médecin et combine, pour chacune des quatre régions anatomiques du corps (tête et cou, tronc, membre supérieur et membre inférieur), une évaluation de l'étendue allant de 0 à 6 (surface corporelle atteinte) et de la sévérité des lésions allant de 0 à 3 (érythème, œdème / papule, excoriation et lichénification), aboutissant à un score allant de 0 à 72 (état le plus sévère).

SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)

Le SCORAD permet également d'évaluer la sévérité de la pathologie. Il se présente sous la forme d'un questionnaire prenant en compte l'étendue des lésions (surface corporelle atteinte), l'intensité des signes cutanés (allant de 0 à 3) sur les critères suivants : érythème, œdème/papule, suintement / formation de croûte, excoriation, lichénification et sécheresse cutanée. Il prend également en compte l'intensité du prurit et des troubles du sommeil évalués par une échelle visuelle analogique. Le calcul du SCORAD abouti à un score allant de 0 à 103 (état le plus sévère).

Score évaluant le prurit

Itch NRS (Itch Numeric Rating Scale)

Itch NRS est un auto-questionnaire complété par le patient évaluant le niveau maximal du prurit ressenti au cours des 24 dernières heures. Il se présente sous la forme d'un score allant de 0 (absence de prurit) à 10 (prurit maximal imaginable). Un score de 8 points ou plus est considéré comme sévère, un score de 4 à 7 points est considéré comme modéré, un score de 1 à 3 points est considéré comme léger et un score de 0 ne représente aucune démangeaison (*Jenkins 2009*). Une amélioration de 4 points de ce score par rapport au score évalué lors de l'initiation du traitement est considérée comme la différence minimale importante cliniquement pertinente.

Score évaluant l'impact du prurit sur le sommeil

ADSS (Atopic Dermatitis Sleep Scale)

ADSS est un auto-questionnaire complété par le patient évaluant l'impact du prurit sur le sommeil de la nuit précédente en termes de difficulté d'endormissement et de ré-endormissement (item 1 et 3) grâce à une échelle à 5 niveaux allant de 0 (aucune difficulté) à 4 (très difficile) et de fréquence des réveils nocturnes (de 0 à 29) correspondant à l'item 2. La différence minimale importante cliniquement pertinente a été estimée à 1,5 pour l'item 2 du score ADSS, selon les analyses psychométriques réalisées dans le cadre du développement de ce score. En d'autres termes, cela signifie qu'une réduction moyenne de 1,5 réveil par nuit est considérée comme cliniquement significatif pour les patients.

Score évaluant la douleur cutanée

Skin Pain NRS (Skin Pain Rating Scale)

Skin Pain NRS est un auto-questionnaire complété par le patient évaluant le niveau maximal de douleur cutanée ressentie au cours des 24 dernières heures allant de 0 (pas de douleur) à 10 (pire douleur imaginable).

Scores évaluant la qualité de vie

DLQI (Dermatology Life Quality Index)

Le score DLQI mesure l'impact de la DA sur la qualité de vie. Il s'agit d'une échelle basée sur un questionnaire comportant 10 questions sur l'impact de la DA sur différents domaines de la vie quotidienne au cours de la semaine précédente (activités quotidiennes, émotions, travail, loisirs, couple, vie sociale...). Le résultat se situe entre 0 et 30. Plus le score est élevé, plus l'impact sur la qualité de vie est sévère. La maladie est considérée comme sévère pour des scores ≥ 10 .

POEM (Patient-Oriented Eczema Measures)

Le score POEM est un auto-questionnaire complété par le patient évaluant l'impact de la DA sur 7 domaines (prurit, trouble du sommeil, saignement, suintement, craquement, desquamation et sécheresse cutanée) et la fréquence sur la dernière semaine : aucun jour (0 point), 1 à 2 jours (1 point), 3 à 4 jours (2 points), 5 à 6 jours (3 points) et chaque jour (4 points). Le résultat se situe entre 0 et 28.

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)

HADS est une échelle de 14 items ayant pour objectif de déterminer le niveau d'anxiété (7 items) et de dépression (7 items) du patient au cours de la semaine précédente. Il existe 4 niveaux de sévérité par item allant de 0 à 3. Le résultat pour chaque domaine (anxiété ou dépression) est compris entre 0 et 21. Plus le score est élevé, plus le niveau de d'anxiété et/ou de dépression est important.

Score évaluant la productivité et le handicap

WPAI (Work Productivity and Activity Impairment)

Le questionnaire WPAI mesure l'impact de la pathologie sur la productivité au travail et sur les activités au cours des 7 derniers jours sur 4 items : absentéisme, présentéisme, perte de productivité au travail et impact sur les activités. Le score est exprimé sous forme de pourcentage. Plus le pourcentage est élevé, plus l'impact de la pathologie est important.

ANNEXE 2 : Schémas des résultats des analyses hiérarchisées des études JAHL, JAHM, JAIY et JAIN

Figure 9 : Etude JAHL

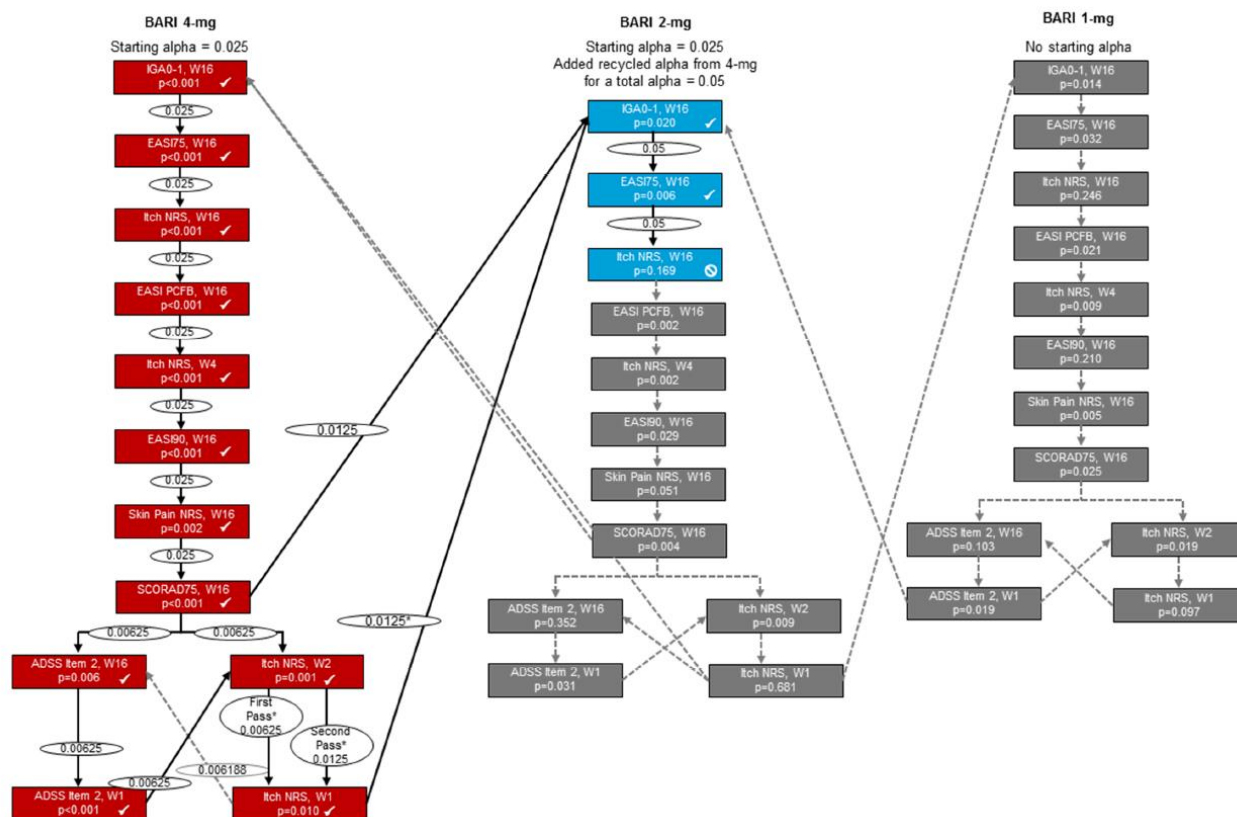


Figure 10 : Etude JAHM

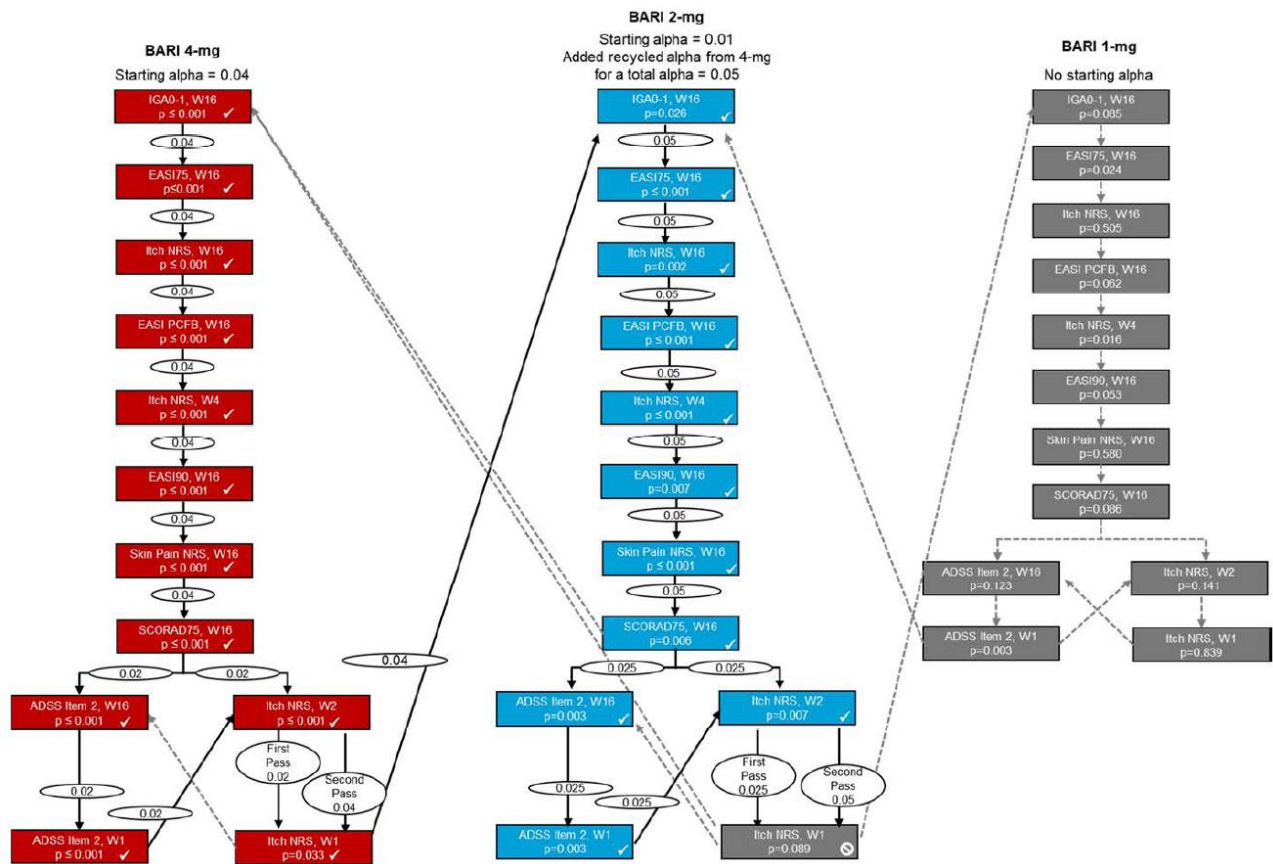


Figure 11 : Etude JAIY

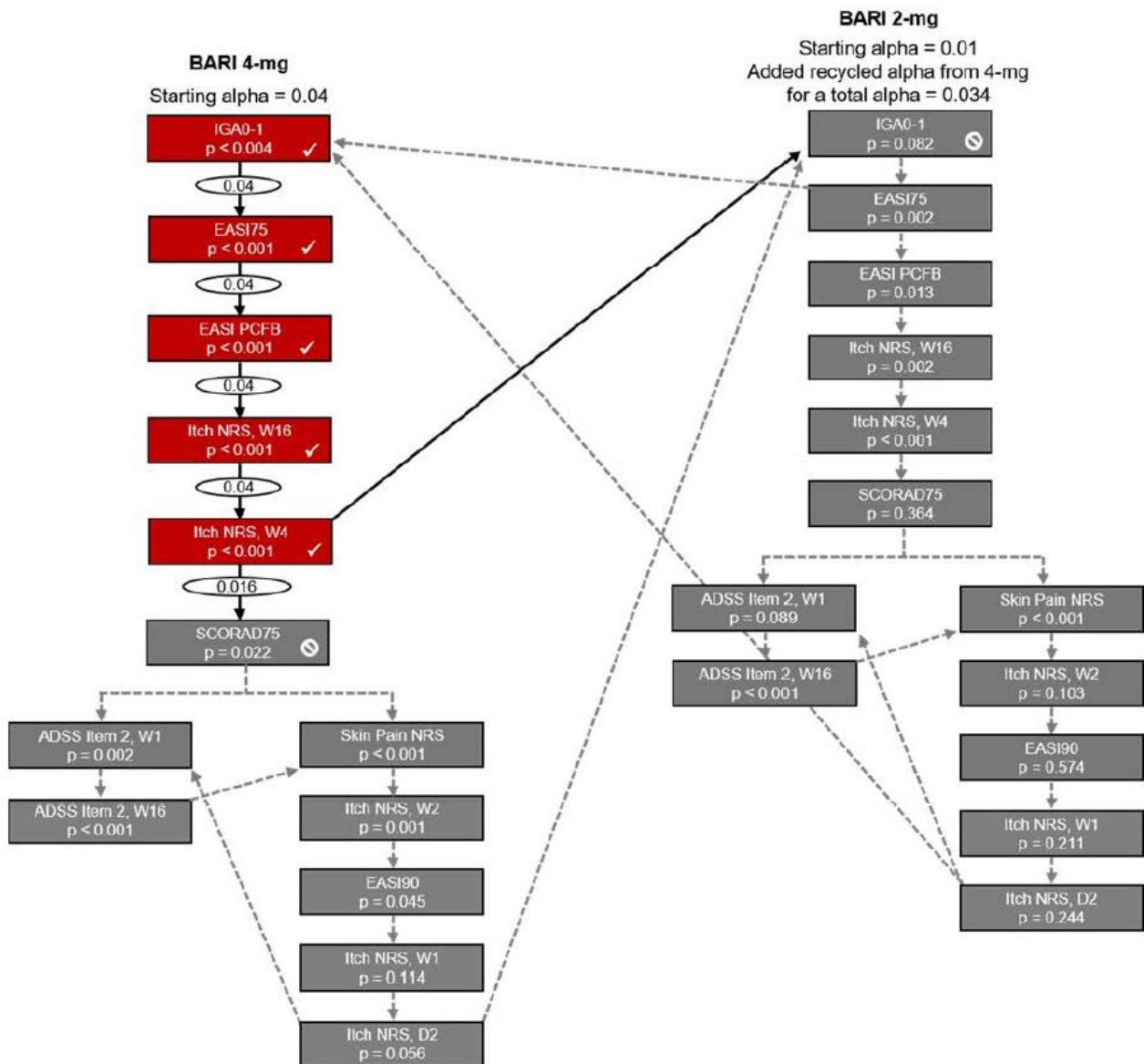


Figure 12 : Etude JAIN

