

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

baricitinib

OLUMIANT 2 mg et 4 mg,

comprimé pelliculé

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 25 octobre 2023

- Pelade
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM du « traitement de la pelade sévère de l'adulte ».****Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

La Commission considère qu'OLUMIANT (baricitinib) est un **traitement de 1^{ère} intention dans le traitement de la pelade sévère de l'adulte**.

Conformément aux conclusions du PRAC, il est rappelé que les anti-JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez :

- les patients âgés de 65 ans et plus ;
- les patients ayant des antécédents de maladie cardio-vasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires (tels que les fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ;
- les patients ayant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).

Lorsque la prescription d'un anti-JAK est envisagée, il convient de tenir compte de la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques et lipidiques), de la contre-indication des anti-JAK en cas de grossesse, de même que des incertitudes qui persistent en termes de tolérance, notamment celles relatives aux risques d'événements cardio-vasculaires majeurs et thromboemboliques et au risque cancérogène, mentionnés dans le PGR de ces médicaments.

La prescription doit être faite dans le strict respect des recommandations du RCP (voir RCP et paragraphe 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Profil de tolérance).

La Commission souhaite rappeler que les anti-JAK sont contre-indiqués en cas de grossesse du fait des effets tératogènes mis en évidence chez l'animal, et que pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place pendant le traitement et pendant 4 semaines suivant la dernière dose de l'anti-JAK (voir le RCP et <http://lecrat.fr/> et pour plus de précisions).

Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans l'indication de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge de la pelade sévère de l'adulte.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'un besoin médical non couvert dans le traitement de la pelade sévère, - de la démonstration de la supériorité du baricitinib 2 et 4 mg par rapport au placebo, chez des patients adultes ayant une pelade sévère à très sévère dans deux études de phase III de bonne qualité méthodologique, randomisée, en double aveugle : <ul style="list-style-type: none"> • sur un critère de jugement principal cliniquement pertinent évaluant la repousse des cheveux sur plus de 80 % du cuir chevelu (soit un score absolu SALT \leq 20), avec des pourcentages de patients répondeurs SALT \leq 20 à la semaine 36 similaires dans les groupes de traitement dans les deux études (différences versus placebo) : 29,9 % et 16,4 % respectivement pour le dosage 4 mg et 2 mg dans l'étude JAHO et de 29,9 % et 14,7 % dans l'étude JAIR, • sur un critère de jugement plus strict représentant une repousse presque complète du cuir chevelu (SALT \leq 10), dès la semaine 24, dans l'étude JAHO, • sur la repousse des sourcils et des cils appréciée par le clinicien, à la semaine 36 ; - du profil de tolérance du baricitinib marqué principalement par l'augmentation des infections (rhinopharyngite ou une infection des voies aériennes supérieures principalement), des céphalées et une augmentation des CPK plasmatiques ; <p>mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de supériorité démontrée du dosage à 2 mg par rapport au placebo sur de nombreux critères de jugement secondaires hiérarchisés du fait de l'interruption de l'analyse hiérarchique en amont, dans l'étude JAIR, - de l'absence d'impact démontré en termes de qualité de vie alors même que la pelade a un impact psychologique, émotionnel et social important dans la vie des patients et un fort retentissement social, - des risques d'événements cardiovasculaires majeurs, de tumeurs malignes, d'infections graves et de mortalité toute causes confondues liés aux médicaments de la classe des anti-JAK imposant de limiter l'exposition des patients à ces médicaments et de restreindre leur utilisation chez certains patients ; <p>la Commission considère que OLUMIANT 2 mg et 4 mg (baricitinib), comprimé pelliculé, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle du traitement de la pelade sévère.</p>
Population cible	La population cible est estimée à 107 369 patients .

**Recommanda-
tions particu-
lières**

La Commission souhaite réévaluer la spécialité OLUMIANT (baricitinib) dans l'indication de la pelade dans un délai de 5 ans.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etude JAHO (NCT03570749)	10
3.2.2 Etude JAIR (NCT03899259)	14
3.2.3 Résultats d'efficacité combinés des études JAHO et JAIR jusqu'à la semaine 104 (période d'extension ouverte)	17
3.2.4 Qualité de vie	17
3.3 Profil de tolérance	17
3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	21
3.5 Programme d'études	21
4. Discussion	22
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	24
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	24
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	25
5.3 Service Médical Rendu	25
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	25
5.5 Population cible	26
5.6 Autres recommandations de la Commission	27
6. Annexes	27

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Octobre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Précisions dus le contexte	<p>Il s'agit d'une demande d'inscription d'OLUMIANT 2 mg et 4 mg (baricitinib), comprimé pelliculé, dans l'extension d'indication au « traitement de la pelade sévère de l'adulte », sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.</p> <p>Parallèlement à cette demande, la Commission procède à la réévaluation des anti-JAK, dont le baricitinib, dans les autres indications déjà prises en charge pour le remboursement.</p> <p>Le dossier déposé pour l'extension d'indication dans la pelade a pris en compte les conclusions de la réévaluation des anti-JAK par l'EMA qui ont conduit à la modification du RCP, notamment dans les rubriques <i>Posologie</i> et <i>Mises en garde et précautions d'emploi</i>.</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées*	<p>baricitinib (L04AA37)</p> <p>OLUMIANT 2 mg, comprimé pelliculé</p> <ul style="list-style-type: none"> – plaquette thermoformée PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 28 comprimés (CIP : 34009 300 873 6 7) <p>OLUMIANT 4 mg, comprimé pelliculé</p> <ul style="list-style-type: none"> – plaquette thermoformée PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 28 comprimés (CIP : 34009 300 873 9 8)
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	LILLY FRANCE
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement de la pelade sévère de l'adulte ».
AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 13/02/2017 (polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère de l'adulte)</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 19/10/2020 : extension d'indication dans la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte. – 20/06/2022 : extension d'indication dans la pelade sévère de l'adulte.
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <p>Liste I</p> <p>Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle</p> <p>Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : rhumatologie, dermatologie, médecine interne et allergologie.</p> <p>Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé : rhumatologie, dermatologie, médecine interne et allergologie.</p> <p>Statut particulier</p> <p>Médicament d'exception</p>
Posologie dans l'indication évaluée	<p>La dose recommandée de baricitinib est de 4 mg une fois par jour.</p> <p>Une dose de 2 mg une fois par jour est recommandée pour les patients à plus haut risque de thromboembolie veineuse (TEV), d'événements indésirables</p>

	<p>cardiovasculaires majeurs (MACE) et de tumeurs malignes, pour les patients âgés de 65 ans et plus et pour les patients ayant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes.</p> <p>Une dose de 4 mg une fois par jour peut être envisagée pour les patients dont l'activité de la maladie est insuffisamment contrôlée avec la dose de 2 mg une fois par jour.</p> <p>Une dose de 2 mg une fois par jour doit être envisagée pour les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée durablement à la dose de 4 mg une fois par jour et qui sont éligibles à une diminution de la dose.</p> <p>Lorsqu'une réponse stable est obtenue, le traitement doit être poursuivi pendant au moins plusieurs mois, afin d'éviter une rechute. La balance bénéfice/risque du traitement doit être réévaluée à intervalles réguliers pour chaque patient.</p> <p>L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui ne présentent pas de bénéfice thérapeutique après 36 semaines de traitement.</p> <p>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 de baricitinib n'est pas recommandée chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min.</p> <p>L'expérience chez les patients de plus de 75 ans est très limitée.</p> <p>OLUMIANT (baricitinib) ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les patients âgés de 65 ans et plus, – les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (tels que les fumeurs ou les anciens fumeurs de longue durée), – les patients présentant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne). <p>Pour plus de précisions, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	<p>Le baricitinib est un inhibiteur de janus kinase (anti-JAK).</p> <p>Il s'agit du 1^{er} médicament ayant une AMM dans le traitement de la pelade.</p>
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Pour l'Europe, une demande de prise en charge est en cours en Espagne et en Italie.</p> <p>Aux Etats-Unis, OLUMIANT (baricitinib) dispose d'une AMM avec un libellé superposable : « OLUMIANT (baricitinib) is indicated for the treatment of adult patients with severe alopecia areata. ».</p>
Autres indications de l'AMM	<p>OLUMIANT (baricitinib) est également indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde et la dermatite atopique (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 4 octobre 2023. • Date d'adoption : 25 octobre 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie^{1,2,3,4,5,6,7,8}

La pelade est une maladie inflammatoire chronique à médiation auto-immune caractérisée par une perte brutale de cheveux ou de poils sous forme de plaques, allant de petites zones de perte circonscrites sur le cuir chevelu à une perte complète des cheveux, des cils, des sourcils et des poils du corps.

Selon les zones concernées et l'étendue de la perte de cheveux, la pelade est classée en trois sous-types :

- la pelade en plaques (environ 90 % des patients),
- la pelade totale, caractérisée par une perte quasi-complète ou complète des cheveux,
- la pelade universelle, caractérisée par une perte complète des cheveux et des poils du corps.

L'effondrement du privilège immunitaire au sein du follicule pileux en phase anagène (phase de croissance) est reconnu comme un élément clé de la pathogénèse de la pelade.

Les patients atteints de pelade ont un risque accru d'être atteints ou de développer d'autres maladies auto-immunes ou d'autres maladies à médiation immunitaire.

La sévérité de la pelade est évaluée à l'aide du score de SALT (*Severity of Alopecia Tool*) pour lequel le cuir chevelu est divisé en 4 zones. Le pourcentage de perte de cheveux dans chacune des quatre zones est déterminé par le clinicien et multiplié par le pourcentage de superficie représenté par cette zone. La somme des quatre produits de chaque zone détermine le score SALT.

Trois stades de sévérité ont été définis :

- Pelade légère : SALT \leq 20 %
- Pelade modérée : SALT $>$ 20 et $<$ 50 %
- Pelade sévère : SALT \geq 50 %

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La pelade se manifeste généralement par une apparition spontanée de plaques alopéciques circulaires bien circonscrites au niveau du cuir chevelu et/ou de la barbe pour l'homme, mais toute zone pileuse peut être concernée (cils, sourcils...). Les ongles peuvent devenir striés ou rugueux, ou la demi-lune à la base des ongles (lunule) peut devenir rouge.

¹ Alkhalifah A, Alopecia Areata Update, Dermatologic Clinics, Volume 31, Issue 1, 2013, Pages 93-108, <https://doi.org/10.1016/j.det.2012.08.010>

² Lu Z, Zeng N, Cheng Y, et al. Atopic dermatitis and risk of autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Clin Immunol 2021;17:96.

³ Darwin E, Hirt P, Fertig R, Doliner B, Delcanto G, Jimenez J. Alopecia areata: review of epidemiology, clinical features, pathogenesis, and new treatment options. Int J Trichol. 2018;10:51-60.

⁴ Chelidze K, Lipner SR. Nail changes in alopecia areata: an update and review. Int J Dermatol. 2018 Jul;57(7):776-783

⁵ Yesudian PD, de Berker DAR. Inflammatory nail conditions. Part 2: nail changes in lichen planus and alopecia areata. Clin Exp Dermatol. 2021 Jan;46(1):16-20.

⁶ Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. J Am Acad Dermatol. 2010 Feb;62(2):177-88, quiz 189-90.

⁷ Mesinkovska N, King B, Mirmirani P, Ko J, Cassella J. Burden of Illness in Alopecia Areata: A Cross-Sectional Online Survey Study. J Investig Dermatol Symp Proc. 2020 Nov;20(1):S62-S68.

⁸ Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, Duvic M, King LE Jr, McMichael AJ, Randall VA, Turner ML, Sperling L, Whiting DA, Norris D; National Alopecia Areata Foundation. Alopecia areata investigational assessment guidelines-Part II. National Alopecia Areata Foundation. J Am Acad Dermatol. 2004 Sep;51(3):440-7. doi: 10.1016/j.jaad.2003.09.032. PMID: 15337988.

La pelade peut se présenter sous forme d'un épisode isolé ou d'épisodes récurrents pouvant régresser spontanément ou s'étendre.

Parmi les principales complications généralement associées à la pelade on retrouve :

- une sensibilité accrue à la température et des coups de soleil liés à la perte des cheveux ;
- la présence d'eau, de sueur et de débris dans les yeux chez les patients ayant une perte des sourcils et des cils ;
- des étarnuements et un écoulement nasal fréquent chez les patients souffrant d'une perte des poils du nez.

Au-delà des répercussions physiques, la pelade a également un retentissement sur le bien être psychologique et émotionnel des patients, se traduisant en une baisse de l'estime de soi et un renfermement sur soi avec une diminution des activités personnelles et professionnelles.

Chez certains patients, il peut y avoir un trouble de la thyroïde ou un vitiligo (trouble de la pigmentation cutanée) associé.

Épidémiologie

D'après une étude épidémiologique, la prévalence de la pelade est estimée à environ 2 % dans la population mondiale. L'âge au diagnostic de la pelade est à 32 ans chez les hommes et à 36 ans chez les femmes en moyenne.

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif thérapeutique de la prise en charge de la pelade est d'induire et de maintenir la repousse des cheveux et/ou des poils.

Il n'existe pas de recommandations françaises ou internationales ou de consensus d'experts concernant la prise en charge thérapeutique de la pelade.

En 2020, l'*Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE)* a présenté dans l'*American Academy of Dermatology* les résultats de leurs travaux⁹, dont l'objectif était de faire émerger un consensus d'experts sur la prise en charge de la pelade par la méthode Delphi. Les résultats n'ont pas permis d'identifier un traitement systémique utilisé pour la pelade et ayant démontré son efficacité par des preuves solides provenant d'études comparatives randomisées de haute qualité méthodologique.

Par ailleurs, il est décrit que l'âge du patient, la durée de la maladie et la sévérité, traduite par l'étendue de la maladie, doivent être pris en compte dans le choix du traitement. Aucun consensus n'a été trouvé pour le recours à la photothérapie, aux thérapies alternatives (acupuncture, homéopathie, médecine traditionnelle chinoise, méditation...) ou au traitement systémique par azathioprine.

En pratique, les cliniciens peuvent avoir recours à des traitements topiques, des thérapies intralésionnelles à base de corticoïdes et certaines thérapies systémiques (corticoïdes, methotrexate, ciclosporine). Pour les formes les plus sévères, des bolus de corticoïdes peuvent être proposés aux patients.

⁹ Meah N, Wall D, York K et al. The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study: Results of an international expert opinion on treatments for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 123–30.

Plus récemment une étude académique¹⁰ a démontré la supériorité d'une association méthotrexate et prednisone par rapport au méthotrexate seul sur le critère de jugement SALT < 10, avec une quantité d'effet de l'ordre de 20 % à la semaine 52.

→ Traitements médicamenteux

A ce jour, il n'existe pas de traitements médicamenteux ayant une AMM dans le traitement de la pelade sévère de l'adulte.

Bien que des traitements (corticoïdes, dermocorticoïdes, méthotrexate, ciclosporine...) soient utilisés en pratique pour le traitement de la pelade sévère, il convient de noter que la démonstration clinique à l'appui de l'utilisation de ces médicaments dans cette indication est mal établie et principalement basée sur des données de faible niveau de preuve : études ouvertes, sur de faibles effectifs, études rétrospectives, non randomisées et sur des profils de patients hétérogènes.

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

La prise en charge actuelle de la pelade sévère comporte uniquement des traitements utilisés hors AMM et dont la prescription ne repose, en l'absence de données suffisantes, sur aucune recommandation de sociétés savantes ou de consensus d'experts. Par conséquent, dans le traitement de la pelade sévère de l'adulte, le besoin médical peut être considéré comme non couvert.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d'OLUMIANT (baricitinib) dans la pelade repose sur 2 études cliniques de supériorité, randomisées, en double aveugle, multicentriques ayant évalué son efficacité et sa tolérance versus placebo pendant 36 semaines avec des phases d'extension allant jusqu'à 200 semaines. Ces études ont été réalisées chez des adultes atteints de pelade sévère (score SALT¹¹ ≥ 50) :

- une étude de phase II/III (étude JAHO - BRAVE-AA1 ; NCT03570749),
- une étude de phase III (étude JAIR - BRAVE-AA2 ; NCT03899259).

Le laboratoire a également fourni les résultats de la phase II de l'étude JAIR qui ne seront pas détaillés car l'objectif était la sélection du choix de dosage de baricitinib à utiliser pour la phase III de l'étude.

¹⁰ Joly P, Lafon A, Houivet E, et al. Efficacy of Methotrexate Alone vs Methotrexate Plus Low-Dose Prednisone in Patients With Alopecia Areata Totalis or Universalis: A 2-Step Double-Blind Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2023;159(4):403-410. doi:10.1001/jamadermatol.2022.6687.

¹¹ **Le score SALT (Severity of Alopecia Tool)** permet la classification de la sévérité de la pelade et est calculé grâce à une aide visuelle divisant le cuir chevelu en 4 zones (côté gauche, côté droit, haut et postérieur). Le pourcentage de perte de cheveux dans chacune des quatre zones est déterminé par le clinicien et multiplié par le pourcentage de superficie représenté par cette zone. La somme des quatre produits de chaque zone détermine le score SALT. Le score SALT est compris entre 0 % (aucune perte de cheveux) à 100 % (perte complète des cheveux). Un score SALT plus élevé traduit une atteinte plus importante. Un score absolu SALT < X correspond à une repousse sur plus de (1 - X) % du cuir chevelu soit une atteinte de X % du cuir chevelu. Voir en annexe l'outil d'aide visuel pour le calcul du score SALT.

A ce jour, on dispose des résultats combinés des 2 études JAHO et JAIR jusqu'à 104 semaines de suivi (2 ans).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude JAHO ([NCT03570749](#))

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II/III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du baricitinib par rapport au placebo en termes de pourcentage de patients avec un score SALT absolu ≤ 20 après 36 semaines de traitement chez des adultes (18 à 60 ans pour les hommes, et de 18 à 70 ans pour les femmes), ayant un épisode actuel de pelade sévère à très sévère.

Une pelade sévère à très sévère était définie par :

- un épisode actuel évoluant depuis plus de 6 mois avec un score SALT > 50 ;
- aucune amélioration spontanée au cours des 6 derniers mois (pas de réduction de plus de 10 points du score SALT) ;
- un épisode actuel durant depuis moins de 8 ans (les patients ayant une pelade sévère ou très sévère depuis plus de 8 ans pouvaient être inclus si des épisodes de repousses spontanées ou sous traitement avaient été observés sur les zones affectées du cuir chevelu au cours des 8 dernières années).

Après la phase randomisée en double-aveugle de 36 semaines, les patients sont entrés dans une phase ouverte de suivi de l'efficacité et de la tolérance à long terme (200 semaines) selon le schéma suivant (voir le schéma de l'étude en annexe 2) :

- les patients des groupes baricitinib 2 mg et 4 mg ont poursuivi leur traitement,
- les patients non répondeurs du groupe placebo ont été randomisés pour recevoir le baricitinib 2 mg ou 4 mg ou le placebo et les patients répondeurs ont poursuivi la prise du placebo.

A la semaine 52 :

- les patients répondeurs¹² des groupes baricitinib 2 mg et 4 mg ont été randomisés pour poursuivre leur traitement ou recevoir le placebo (ratio d'allocation 3 :1),
- les patients non répondeurs du groupe baricitinib 2 mg ont été mis sous baricitinib 4 mg,
- les patients non répondeurs du groupe baricitinib 4 mg ont poursuivi le baricitinib 4 mg,
- les patients jamais répondeurs¹³ du groupe baricitinib 4 mg ont été mis sous placebo,
- les patients du groupe placebo répondeurs à la semaine 36 et ayant poursuivi la prise du placebo, ont continué de prendre le placebo après la semaine 52 et ceux qui n'étaient pas répondeurs et randomisés à la semaine 36 pour recevoir le baricitinib 2 mg ou 4 mg ont poursuivi leur traitement après la semaine 52.

Seuls les résultats à la semaine 104 sont disponibles (gel des données au 19/02/2021).

¹² Patients répondeurs : patients avec un score absolu SALT ≤ 20 qui sont restés sous baricitinib 2 mg ou 4 mg depuis la randomisation initiale à S0.

¹³ Les patients « jamais répondeurs », correspondaient aux patients randomisés dans le groupe baricitinib 4 mg à S0 qui n'avaient jamais atteint un score absolu SALT ≤ 20 à S52 et qui n'avaient pas d'amélioration ≥ 2 points du score rapporté par le clinicien pour la perte des sourcils et des cils à S52 ont été automatiquement transférés au placebo.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 2 : 3) pour recevoir :

- **groupe placebo** : placebo, par voie orale sous forme de comprimé, en 1 dose journalière,
- **groupe baricitinib 2 mg**¹⁴ : 2 mg de baricitinib, par voie orale sous forme de comprimé, en 1 dose journalière,
- **groupe baricitinib 4 mg**¹⁴ : 4 mg de baricitinib, par voie orale sous forme de comprimé, en 1 dose journalière.

Les seuls traitements concomitants de la pelade autorisés étaient les corticoïdes nasaux, ophtalmiques ou inhalés, le finastéride (ou d'autres inhibiteurs de la 5 alpha réductase), le minoxidil oral ou topique et la solution ophtalmique de bimatoprost pour les cils, si la dose était stable à l'inclusion de l'étude.

La randomisation a été stratifiée selon la durée de l'épisode de pelade actuel à l'inclusion (< 4 ans versus ≥ 4 ans) et la région géographique (Amérique du Nord, Asie et reste du monde).

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal était le **pourcentage de patients ayant atteint un score SALT ≤ 20 à la semaine 36 définie** par une repousse sur plus de 80 % du cuir chevelu.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha ont été analysés selon une procédure mixte (séquentielle avec répartition et réallocation du risque alpha) (voir le schéma en Annexe) :

- pourcentage de patients avec un score d'évaluation rapporté par le patient relatif à la surface atteinte du cuir chevelu de 0 ou 1 à la semaine 36¹⁵ ;
- pourcentage de patients avec un score d'évaluation rapporté par le clinicien relatif à la perte des sourcils de 0 [les sourcils ont une couverture complète et aucune zone de perte] ou 1 [il y a des espaces minimes entre les sourcils et ils sont uniformément distribués] à la semaine 36¹⁶ ;
- pourcentage de patients avec un score d'évaluation rapporté par le clinicien relatif à la perte des cils de 0 [les cils forment une ligne continue le long des paupières sur les deux yeux] ou 1 [espaces minimes et les cils sont uniformément distribués le long des paupières des deux yeux] à la semaine 36¹⁷,
- variation du score SALT à la semaine 36 par rapport à l'inclusion,
- pourcentage de patients ayant atteint un score absolu SALT ≤ 10 à la semaine 36,
- pourcentage de patients avec amélioration du score SALT d'au moins 90 % (SALT90) par rapport au score SALT à l'inclusion à la semaine 36,
- pourcentage de patients avec un score absolu SALT ≤ 20 à la semaine 24,
- pourcentage de patients avec un score absolu SALT ≤ 10 à la semaine 24,
- pourcentage de patients avec amélioration du score SALT d'au moins 50 % (SALT50) par rapport au score SALT à l'inclusion à la semaine 12
- pourcentage de patients avec un score absolu SALT ≤ 20 à la semaine 16.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont, par conséquent, pas décrits dans cet avis.

¹⁴ Les comprimés de baricitinib 2 mg et 4 mg ont une forme et une couleur distinctes. Ainsi, pour chaque dosage un placebo correspondant à l'autre dosage a été administré.

Gestion des données manquantes :

- Pour les variables catégorielles : les patients ayant arrêté l'étude pour toutes causes confondues, ayant des données manquantes, ou ayant eu recours au traitement de secours, ont été définis comme non répondeurs (analyse NRI, imputation en non-réponse).
- Pour les variables continues : la méthode mLOCF (Méthode de la dernière observation modifiée reportée) a été utilisée comme méthode principale de gestion des données manquantes des variables continues.

Effectifs et principales caractéristiques des patients inclus

Un total de 654 patients a été randomisé, dont 189 patients dans le groupe placebo, 184 patients dans le groupe baricitinib 2 mg et 281 patients dans le groupe baricitinib 4 mg.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion ont été comparables entre les 3 groupes de traitement.

L'âge moyen à l'inclusion était de 37,1 ans et 58,6 % des patients étaient des femmes. La durée moyenne depuis l'apparition de la pelade et la durée moyenne de l'épisode actuel de perte de cheveux étaient respectivement de 12,1 ans et 3,6 ans. Le score SALT moyen était de 85,5 (ce qui correspond à une perte de cheveux de 85,5 % du cuir chevelu). A l'inclusion, 69 % des patients avaient une perte significative ou totale des sourcils et 58 % avaient une perte significative ou totale des cils, mesurée par des scores de 2 ou de 3 dans les échelles ClinRO pour les sourcils et les cils.

Résultats sur le critère de jugement principal

Le baricitinib aux dosages de 4 mg et 2 mg a été supérieur au placebo sur le pourcentage de patients ayant atteint un score SALT ≤ 20 à la semaine 36 : 35,2 % et 21,7 % respectivement dans les groupes baricitinib 4 mg et 2 mg versus 5,3 % dans le groupe placebo, soit des différences respectives de **29,9 %** (IC_{95%} = [23,2 ; 36,2] ; p < 0,001) et **16,4 %** (IC_{95%} = [9,7 ; 23,4] ; p < 0,001).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (population ITT)

Le baricitinib 4 mg a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés et le baricitinib 2 mg a été supérieur au placebo sur les 7 premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude JAHO.

Critère de jugement	placebo (N = 189)	baricitinib 2 mg (N = 184)	baricitinib 4 mg (N = 281)
Critère n°1 : pourcentage de patients avec un score d'évaluation rapporté par le patient relatif à l'atteinte du cuir chevelu de 0 ou 1 à la semaine 36			
n, (% répondeurs)	9 (5,0)	28 (16,0)	91 (33,1)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	NA	11,0 [4,7 ; 17,6] ; p < 0,001	28,1 [21,4 ; 34,3] ; p < 0,001
Critère n°2 : pourcentage de patients avec un score d'évaluation rapporté par le clinicien relatif à la perte des sourcils de 0 à 1 à la semaine 36			
n (% répondeurs)	4 (3,2)	26 (19,1)	59 (31,4)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	NA	15,9 [8,4 ; 23,6] ; p < 0,001	28,2 [20,3 ; 35,4] ; p < 0,001
Critère n°3 : variation du score SALT à la semaine 36 par rapport au score SALT à l'inclusion			
Moyenne, (écart type)	-8,13 (3,1)	-31,23 (3,16)	-45,79 (2,66)

Différence vs PBO [IC _{95%}]; p	NA	-23,10 (3,81) ; p < 0,001	- 37,65 (3,45) ; p < 0,001
---	----	---------------------------	----------------------------

Critère n°4 : pourcentage de patients ayant atteint un score absolu SALT ≤ 10 à la semaine 36

n (% répondeurs)	7 (3,7)	23 (12,5)	73 (26,0)
Différence vs PBO [IC _{95%}]; p	NA	8,8 [3,3 ; 14,7] ; p = 0,002	22,3 [16,2 ; 28,0] ; p < 0,001

Critère n°5 : pourcentage de patients avec amélioration du score SALT d'au moins 90 % (SALT90) par rapport au score SALT à l'inclusion à la semaine 36

n (% répondeurs)	6 (3,2)	21 (11,4)	63 (22,4)
Différence vs PBO [IC _{95%}]; p	NA	8,2 [3,0 ; 13,9] ; p = 0,003	19,2 [13,5 ; 24,7] ; p < 0,001

Critère n°6 : pourcentage de patients avec un score absolu SALT ≤ 20 à la semaine 24

n (% répondeurs)	9 (4,8)	21 (11,4)	75 (26,7)
Différence vs PBO [IC _{95%}]; p	NA	6,7 [1,1 ; 12,5] ; p = 0,013	21,9 [15,6 ; 27,8] ; p < 0,001

Critère n°7 : pourcentage de patients avec un score absolu SALT ≤ 10 à la semaine 24

n (% répondeurs)	5 (2,6)	14 (7,6)	51 (18,1)
Différence vs PBO [IC _{95%}]; p	NA	5,0 [0,4 ; 10,0] ; p = 0,027	15,5 [10,2 ; 20,7] ; p < 0,001

Critère n°8 : pourcentage de patients avec amélioration du score SALT d'au moins 50 % (SALT50) par rapport au score SALT à l'inclusion à la semaine 12

n (% répondeurs)	9 (4,8)	18 (9,8)	61 (21,7)
Différence vs PBO [IC _{95%}]; p	NA	5,0 [-0,3 ; 10,6] ; p = 0,047 (NS)*	16,9 [11,0 ; 22,6] ; p < 0,001

Critère n°9 : pourcentage de patients avec un score d'évaluation rapporté par le clinicien relatif à la perte des cils de 0 à 1 à la semaine 36

n (% répondeurs)	3 (3,1)	15 (13,5)	56 (33,5)
Différence vs PBO [IC _{95%}]; p	NA	10,4 [2,7 ; 18,3]**	30,4 [21,6 ; 38,1] ; p < 0,001

Critère n°10 : pourcentage de patients avec un score absolu SALT ≤ 20 à la semaine 16

n (% répondeurs)	8 (4,2)	12 (6,5)	52 (18,5)
Différence vs PBO [IC _{95%}]; p	NA	2,3 [-2,5 ; 7,3]**	14,3 [8,6 ; 19,6] ; p < 0,001

* NS = non significatif et interruption de la suite de la séquence hiérarchique prédéfinie.

** résultats exploratoires

Résultats à long termes (période d'extension ouverte, données exploratoires)

→ Résultats à la semaine 52

A la semaine 52, les pourcentages de patients ayant atteint un score SALT ≤ 20 ont été respectivement dans les groupes baricitinib 4 mg et 2 mg de 40,9 % (n = 115/281) et de 21,2 % (n = 39/184).

→ Résultats à la semaines 104

A la semaine 52, les patients répondeurs SALT ≤ 20 et qui étaient restés dans leur groupe de traitement baricitinib 2 mg ou 4 mg depuis la randomisation initiale à S0, ont été à nouveau randomisés (3:1), soit pour rester sous leur dose actuelle de baricitinib, soit pour recevoir le placebo (retrait du traitement).

De la semaine 52 à la semaine 104 :

- 83,5 % (71/85) des patients à nouveau randomisés recevant du baricitinib 4 mg ont maintenu un score absolu SALT ≤ 20, versus 20,0 % (6/30) des patients randomisés dans le groupe placebo,

- 72,4 % (21/29) des patients à nouveau randomisés recevant du baricitinib 2 mg ont maintenu un score absolu SALT \leq 20, versus 10,0 % (1/10) des patients randomisés dans le groupe placebo.

3.2.2 Etude JAIR (NCT03899259)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du baricitinib par rapport au placebo en termes de pourcentage de patients avec un score SALT absolu \leq 20 après 36 semaines de traitement chez des adultes atteints de pelade sévère à très sévère selon la même définition que dans l'étude JAHO.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude a été de 36 semaines avec un suivi ouvert de l'efficacité et de la tolérance jusqu'à la semaine 200 (résultats jusqu'à la semaine 104 disponible à ce jour).

Après la phase randomisée en double-aveugle de 36 semaines, les patients sont entrés dans une phase ouverte de suivi de l'efficacité et de la tolérance à long terme (200 semaines) selon le schéma suivant (voir le schéma de l'étude en annexe 3) :

- les patients des groupes baricitinib 2 mg et 4 mg ont poursuivi leur traitement,
- les patients non répondeurs du groupe placebo ont été randomisés pour recevoir le baricitinib 2 mg ou 4 mg et les patients répondeurs ont poursuivi le placebo.

A la semaine 52 :

- les patients répondeurs¹⁸ des groupes baricitinib 2 mg et 4 mg ont poursuivi leur traitement,
- les patients non répondeurs du groupe baricitinib 2 mg ont été mis sous baricitinib 4 mg,
- les patients non répondeurs du groupe baricitinib 4 mg ont poursuivi le baricitinib 4 mg,
- les patients jamais répondeurs¹⁹ du groupe baricitinib 4 mg ont été mis sous placebo,
- les patients initialement sous placebo, non répondeurs à la semaine 36 et à nouveau randomisés pour recevoir le baricitinib 2 mg ou 4 mg ont poursuivi ce traitement après la semaine 52,
- les patients du groupe placebo répondeurs à la semaine 36 ont poursuivi le placebo après la semaine 36 puis après la semaine 52. A partir de la semaine 52, ces patients recevaient le baricitinib 2 mg en cas de perte de réponse.

Seuls les résultats à la semaine 104 sont disponibles (gel des données au 19/02/2021).

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 2 : 3) pour recevoir :

- **groupe placebo** : placebo, par voie orale sous forme de comprimé, en 1 dose journalière,
- **groupe baricitinib 2 mg**²⁰ : 2 mg de baricitinib, par voie orale sous forme de comprimé, en 1 dose journalière,

¹⁸ Patients répondeurs : patients avec un score absolu SALT \leq 20 qui sont restés sous baricitinib 2 mg ou 4 mg depuis la randomisation initiale à S0.

¹⁹ Les patients « jamais répondeurs », correspondaient aux patients randomisés dans le groupe baricitinib 4 mg à S0 qui n'avaient jamais atteint un score absolu SALT \leq 20 à S52 et qui n'avaient pas d'amélioration \geq 2 points du score rapporté par le clinicien pour la perte des sourcils et des cils à S52 ont été automatiquement transférés au placebo.

²⁰ Les comprimés de baricitinib 2 mg et 4 mg ont une forme et une couleur distinctes. Ainsi, pour chaque dosage un placebo correspondant à l'autre dosage a été administré.

- **groupe baricitinib 4 mg** : 4 mg de baricitinib, par voie orale sous forme de comprimé, en 1 dose journalière,

Les seuls traitements concomitants de la pelade autorisés étaient les corticoïdes nasaux, ophtalmiques ou inhalés, le finastéride (ou d'autres inhibiteurs de la 5 alpha réductase), le minoxidil oral ou topique et la solution ophtalmique de bimatoprost pour les cils, si la dose était stable à l'inclusion de l'étude.

La randomisation a été stratifiée selon la durée de l'épisode actuel de départ (< 4 ans versus ≥ 4 ans) et la région géographique (Amérique du Nord, Asie et reste du monde).

Critère de jugement

Le critère d'évaluation principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés sont identiques à ceux de l'étude JAHO.

Effectifs et principales caractéristiques des patients inclus

Les patients éligibles étaient des adultes âgés de 18 à 60 ans pour les hommes, et de 18 à 70 ans pour les femmes, ayant un épisode actuel de plus de 6 mois de pelade sévère (score SALT ≥ 50 : perte de cheveux d'au moins 50 % du cuir chevelu). Les patients qui avaient un épisode actuel de plus de 8 ans n'étaient pas éligibles, sauf si des épisodes de repousse avaient été observés sur les zones affectées du cuir chevelu au cours des 8 dernières années.

Un total de 546 patients a été randomisé dont 156 patients dans le groupe placebo, 156 patients dans le groupe baricitinib 2 mg et 234 patients dans le groupe baricitinib 4 mg.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 3 groupes de traitement.

L'âge moyen à l'inclusion était de 38,0 ans et 63,2 % des patients étaient de sexe féminin. La durée moyenne de la pelade depuis son apparition et la durée moyenne de l'épisode actuel de perte de cheveux étaient respectivement de 12,2 ans et 4,3 ans. Le score SALT moyen était de 85,1 (ce qui correspond à une perte de cheveux de 85 % du cuir chevelu). Dans l'étude, à l'inclusion, 70 % des patients présentaient une perte significative ou totale des sourcils et 59 % présentaient une perte significative ou totale des cils, mesurées par des scores de 2 ou de 3 dans les échelles ClinRO pour les sourcils et les cils.

Résultats sur le critère de jugement principal (ITT)

Le baricitinib aux dosages 4 mg et 2 mg a été supérieur au placebo en termes de pourcentage de patients ayant atteint un score SALT ≤ 20 à la semaine 36 : 32,5 % et 17,3 % respectivement dans les groupes baricitinib 4 mg et 2 mg versus 2,6 % dans le groupe placebo, soit des différences respectives de **29,9 %** (IC_{95%} = [23,1 ; 36,3] ; p < 0,001) et **14,7 %** (IC_{95%} = [8,3 ; 21,6] ; p < 0,001).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (population ITT)

Le baricitinib 4 mg a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Pour le dosage à 2 mg, conformément au protocole, l'analyse hiérarchique a été interrompue en raison de l'absence de démonstration de supériorité du baricitinib 2 mg sur le 2^{ème} critère de jugement secondaire de la hiérarchie prédéfinie (pourcentage de patients avec un score d'évaluation relatif à la perte des sourcils de 0 ou 1 évalué par le clinicien). Les analyses suivantes de la séquence hiérarchique n'ont ainsi pas pu être réalisées (voir Tableau 1).

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude JAIR.

Critère de jugement	Placebo (N = 156)	baricitinib 2 mg (N = 156)	baricitinib 4 mg (N = 234)
Critère n°1 : pourcentage de patients avec un score d'évaluation rapporté par le patient relatif à l'atteinte du cuir chevelu de 0 ou 1 à la semaine 36			
n, (% répondeurs)	6 (4,0)	24 (16,1)	74 (34,4)
Différence vs PBO [IC _{95%}]; p	NA	12,1 [5,4 ; 19,2] ; p = 0,001	30,4 [23,0 ; 37,4] ; p < 0,001
Critère n°2 : pourcentage de patients avec un score d'évaluation rapporté par le clinicien relatif à la perte des sourcils de 0 à 1 à la semaine 36			
n (%)	5 (4,5)	12 (11,5)	56 (34,8)
Différence vs PBO [IC _{95%}]; p	NA	7,1 [-0,3 ; 15,0] ; p = 0,076 (NS)*	30,3 [21,4 ; 38,4] ; p < 0,001
Critère n°3 : pourcentage de patients avec un score d'évaluation rapporté par le clinicien relatif à la perte des cils de 0 à 1 à la semaine 36			
n, (% répondeurs)	5 (5,6)	9 (10,1)	48 (34,3)
Différence vs PBO [IC _{95%}]; p	NA	4,6 [-3,7 ; 13,2]**	28,7 [18,7 ; 37,5] ; p < 0,001
Critère n°4 : variation du score SALT à la semaine 36 par rapport au score SALT à l'inclusion			
Moyenne, (écart type)	-2,96 (2,72)	-28,21 (2,77)	-47,45 (2,23)
Différence vs PBO [IC _{95%}]; p	NA	-25,25 [-32,78 ; -17,72]**	-44,49 [-51,33 ; -37,65] ; p < 0,001
Critère n°5 : pourcentage de patients ayant atteint un score absolu SALT ≤ 10 à la semaine 36			
n, (% répondeurs)	1 (0,6)	17 (10,9)	55 (23,5)
Différence vs PBO [IC _{95%}]; p	NA	10,3 [5,3 ; 16,1]**	22,9 [17,1 ; 28,7] ; p < 0,001
Critère n°6 : pourcentage de patients avec amélioration du score SALT d'au moins 90 % (SALT90) par rapport au score SALT à l'inclusion à la semaine 36			
n, (% répondeurs)	1 (0,6)	13 (8,3)	50 (21,4)
Différence vs PBO [IC _{95%}]; p	NA	7,7 [3,2 ; 13,1]**	20,7 [15,1 ; 26,4] ; p < 0,001
Critère n°7 : pourcentage de patients avec un score absolu SALT ≤ 20 à la semaine 24			
n, (% répondeurs)	2 (1,3)	17 (10,9)	66 (28,2)
Différence vs PBO [IC _{95%}]; p	NA	9,6 [4,5 ; 15,5]**	26,9 [20,6 ; 33,1] ; p < 0,001
Critère n°8 : pourcentage de patients avec un score absolu SALT ≤ 10 à la semaine 24			
n, (% répondeurs)	1 (0,6)	12 (7,7)	44 (18,8)
Différence vs PBO [IC _{95%}]; p	NA	7,1 [2,7 ; 12,3]**	18,2 [12,8 ; 23,7] p < 0,001
Critère n°9 : pourcentage de patients avec amélioration du score SALT d'au moins 50 % (SALT50) par rapport au score SALT à l'inclusion à la semaine 12			
n, (% répondeurs)	4 (2,6)	17 (10,9)	55 (23,5)
Différence vs PBO [IC _{95%}]; p	NA	8,3 [2,8 ; 14,4]**	20,9 [14,7 ; 27,0] p < 0,001
Critère n°10 : pourcentage de patients avec un score absolu SALT ≤ 20 à la semaine 16			
n, (% répondeurs)	2 (1,3)	13 (8,3)	41 (17,5)
Différence vs PBO [IC _{95%}]; p	NA	7,1 [2,3 ; 12,5]**	16,2 [10,8 ; 21,7] p < 0,001

* NS = non significatif

** Résultats exploratoires

Résultats à long terme (période d'extension ouverte, données exploratoires)

→ Résultats à la semaine 52

À la semaine 52, les pourcentages de patients ayant atteint un score SALT ≤ 20 ont été respectivement dans les groupes baricitinib 4 mg et 2 mg de 36,8 % (n = 86/234) et de 24,4 % (n = 38/156).

→ Résultats à la semaine 104

Les patients ayant reçu du baricitinib 4 mg depuis la randomisation initiale et ayant atteint un score SALT ≤ 20 à la semaine 52 ont été de nouveau randomisés (1 :1) en double aveugle pour continuer à prendre une dose de 4 mg une fois par jour ou pour diminuer leur dose à 2 mg une fois par jour. Ainsi, à la semaine 104, les pourcentages de patients toujours répondeurs SALT ≤ 20 ont été de 52,4 % (n = 22/42) chez les patients dont la dose a été réduite à 2 mg baricitinib et de 84,1 % (n = 37/44) chez les patients restés à la dose de 4 mg de baricitinib.

3.2.3 Résultats d'efficacité combinés des études JAHO et JAIR jusqu'à la semaine 104 (période d'extension ouverte)

À la semaine 104, parmi les patients traités respectivement par baricitinib 4 mg et 2 mg et répondeurs SALT ≤ 20 à la S52, 90,7 % (117/129) et 89,2 % (58/65) étaient toujours répondeurs SALT ≤ 20 à la semaine 104 (2 ans de traitement).

3.2.4 Qualité de vie

Dans les études JAHO et JAIR, la qualité de vie a été appréciée à l'aide des questionnaires génériques HADS²¹ et SF-36 et du score Skindex-16²² adapté pour évaluer les conséquences des dermatoses sur la qualité de vie, modifié par le laboratoire Lilly pour une utilisation chez les adultes atteints de pelade en changeant « votre pathologie cutanée » par « votre alopecie / votre cuir chevelu » (modification validée par l'auteur original et les détenteurs de licence).

Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

3.3 Profil de tolérance

Le baricitinib est commercialisé en France depuis 2017 et a une AMM dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la dermatite atopique dans plus de 65 pays. Depuis sa commercialisation, l'exposition mondiale cumulée des patients au 31 janvier 2023 à OLUMIANT (baricitinib) était d'environ 363 500 années-patients.

²¹ HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) : score d'auto-évaluation évaluant 14 items au cours de la dernière semaine écoulée, regroupés sous 2 domaines : l'anxiété (7 items) et la dépression (7 items).

²² Skindex-16 : score composé de 16 items regroupés, sous 3 domaines : Symptômes (4 items), Emotions (7 items) et Fonctionnel (5 items).

Etude JAHO

Au cours des 36 premières semaines de traitement (période en double aveugle), le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) a été de 56,2 % dans le groupe baricitinib 2 mg ou 4 mg (numériquement supérieur dans le groupe 4 mg) versus 51,3 % dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés dans les groupes baricitinib 2 mg ou 4 mg (n = 463) versus placebo (n = 189) ont été :

- les rhinopharyngites : 7,1 % versus 6,3 % ;
- les infections des voies respiratoires supérieures : 6,5 % versus 5,3 % ;
- l'acné : 5,6 % versus 0,5 % ;
- l'augmentation des CPK plasmatiques : 4,1 % versus 1,6 %.

Durant la même période, le pourcentage de patients ayant eu un EI grave (EIG) a été de 2,2 % (10/463) dans le groupe baricitinib et de 1,6 % (3/189) dans le groupe placebo. La majorité des EIG dans le groupe baricitinib ont été des fractures diverses, des troubles cardiaques (une tachycardie ventriculaire et un infarctus du myocarde) alors que dans le groupe placebo, les EIG ont été principalement une rhabdomyolyse, une néphrolithiase ou une fracture de l'humérus.

A la semaine 36, 8 patients (1,7 %) des groupes baricitinib ont eu un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement lors de la période en double aveugle.

A la semaine 52, les EI les plus fréquemment rapportés sous baricitinib ont été similaires à ceux observés à la semaine 36.

Le pourcentage de patients ayant eu un EIG a été de 3,9 % (11/280) et 2,7 % (5/183) dans les groupes baricitinib 4 mg et 2 mg, incluant essentiellement des fractures diverses ou des troubles cardiaques.

Etude JAIR

Au cours des 36 premières semaines de traitement (période en double aveugle), le pourcentage de patients ayant rapporté un EI a été de 67,0 % dans le groupe baricitinib 2 mg ou 4 mg versus 63,0 % dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés dans les groupes baricitinib 2 mg ou 4 mg (n = 388) versus placebo (n = 154) ont été :

- les maux de tête : 8,5 % versus 6,5 % ;
- les rhinopharyngites : 4,4 % versus 4,5 % ;
- les infections des voies respiratoires supérieures : 7,0 % versus 7,1 % ;
- l'acné : 5,2 % versus 1,9 % dans le groupe placebo.

Durant la même période, le pourcentage de patients ayant eu un EIG a été de 3,1 % (12/388) dans le groupe baricitinib et de 1,9 % (3/154) dans le groupe placebo.

A la semaine 36, 10 patients (2,6 %) des groupes baricitinib ont eu un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement lors de la période en double aveugle.

A la semaine 52, le pourcentage de patients ayant rapporté un EI a été de 77,3 % (180/233) et 74,2 % dans les groupes baricitinib 4 mg et 2 mg. Les EI les plus fréquemment rapportés sous baricitinib ont été similaires à ceux observés à la semaine 36.

Le pourcentage de patients ayant eu un EIG a été de 5,6 % (13/233) et 2,6 % (4/155) dans les groupes baricitinib 4 mg et 2 mg. Dans les groupes baricitinib, les principaux EIG ont été des troubles hépatobiliaires, des infections ou des traumatismes de type fracture.

Résultats combinés des études JAHO et JAIR jusqu'à la semaine 104 (période d'extension ouverte)

Concernant les données combinées de tolérance à 104 semaines des études JAHO et JAIR, le pourcentage de patients ayant rapporté un EI a été respectivement de 77,5 % (438/565), 70,8 % (271/383) et de 59,0 % (229/388) dans les groupes baricitinib 4 mg, 2 mg et placebo.

Le pourcentage de patients ayant eu un EIG a été de 5,1 % (29/565), 2,9 % (11/383) et 1,5 % (6/388) dans les groupes baricitinib 4 mg, 2 mg et placebo. Les EIG les plus fréquents dans les groupes baricitinib ont été principalement des infections (1,1 % et 0,5 % dans les baricitinib 4 mg et 2 mg respectivement) et des fractures (1,2 % et 1,0 %).

A la semaine 104, 21 patients (3,7 %) et 12 patients (3,1 %) respectivement des groupes baricitinib 4 mg et 2 mg ont eu un EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement.

Événements et effets indésirables d'intérêt

Risques sérieux d'effets indésirables : événements cardiovasculaires, cancer, thrombo-embolie veineuse, surmortalité chez certains patients.

Pour donner suite aux résultats de tolérance des études de surveillance ORAL post-commercialisation du tofacitinib (XELJANZ, Pfizer) et de l'étude observationnelle I4V-MC-B023 pour le baricitinib (OLUMIANT, Lilly), une réévaluation des inhibiteurs de JAK (anti-JAK) par le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC²³ - *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) a été faite à la demande de l'EMA. La réévaluation a concerné également CIBINQO (abrocitinib, Pfizer), JYSELECA (filgotinib, Galapagos/Gilead) et RINVOQ (upadacitinib, AbbVie). JAKAVI (ruxolitinib, Novartis) et INREBIC (fédratinib, Bristol-Myers Squibb, BMS), utilisés dans le traitement des myélofibroses, n'ont pas été examinés.

Le PRAC a conclu que les anti-JAK ont un surrisque d'effets secondaires (octobre 2022 et janvier 2023)²⁴ :

- La réévaluation « a confirmé que **XELJANZ augmente le risque de problèmes cardiovasculaires majeurs, de cancer, de thrombo-embolie veineuse, d'infections graves et de décès toutes causes confondues par rapport aux inhibiteurs du TNF-alpha** ».
- Le PRAC a conclu que « ces résultats de sécurité s'appliquent à toutes les utilisations approuvées des inhibiteurs de JAK dans les maladies inflammatoires chroniques », donc dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, l'arthrite idiopathique juvénile, la spondylarthrite axiale, la rectocolite hémorragique, la dermatite atopique et la pelade (ou alopecia areata). **Il recommande de n'utiliser les anti-JAK « que si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible » chez les plus de 65 ans, les patients à risque accru de problèmes cardiovasculaires majeurs, les fumeurs actuels ou anciens, et les patients à risque accru de cancer.**
- Il suggère **d'utiliser les inhibiteurs de JAK « avec prudence » chez les patients présentant des facteurs de risque thrombo-emboliques veineux autres que ceux énumérés ci-dessus.** Les doses doivent être réduites dans certains groupes de patients qui ont un risque de thrombo-embolies veineuses, de cancer ou de problèmes cardiovasculaires majeurs.

Le CHMP s'est approprié les nouvelles recommandations du PRAC le 23 janvier 2023 et une décision de la Commission Européenne a été rendue le 10 mars 2023. Pour plus de précisions concernant la

²³ Il s'agit d'une demande de réévaluation faite par la Commission Européenne (CE dans le cadre d'une procédure d'arbitrage d'Article 20 initiée en date du 11/02/2022. Communiqué de presse de l'EMA du 28/10/2022.

²⁴ [Janus kinase inhibitors \(JAKi\) | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.europa.eu)

réévaluation de classe des anti-JAK, se référer à l'avis du 04/10/2023 de la Commission de la Transparence.

Le RCP de l'ensemble des produits concernés par la procédure a été actualisé en conséquence avec de nouvelles recommandations posologiques chez certains patients à risque et le renforcement des mises en gardes et précautions d'emploi notamment avec l'ajout d'un encadré en début de rubrique 4.4 du RCP.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le baricitinib sont l'augmentation du LDL cholestérol (26,0 %), les infections des voies respiratoires supérieures (16,9 %), les céphalées (5,2 %), l'*Herpès simplex* (3,2 %) et les infections des voies urinaires (2,9 %).

De nombreuses précautions d'emploi ont été intégrées au RCP concernant :

- **l'utilisation d'inhibiteurs de JAK chez les patients âgés de 65 ans et plus** : le baricitinib ne doit être utilisé chez ces patients qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée ;
- **les infections** : en cas de survenue d'une infection, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite, le traitement doit être temporairement interrompu si le patient ne répond pas à un traitement standard et le traitement ne doit pas être réinstauré avant guérison de l'infection ;
- **les anomalies hématologiques** : 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 inférieur 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 :
 - la réactivation virale :
 - la vaccination :
 - les paramètres lipidiques :
 - l'élévation des transaminases hépatiques ;
 - les tumeurs malignes :
 - les thrombo-embolies veineuses :
 - les événements cardiovasculaires majeurs :
 - la surveillance des paramètres biologiques :
 - les médicaments immunosuppresseurs :
 - l'hypersensibilité :
 - la diverticulite.

Par ailleurs, compte tenu des études toxicologiques chez l'animal ayant montré un effet tératogène et des données pharmacodynamiques/pharmacocinétiques chez l'animal ayant montré un passage dans le lait maternel, le baricitinib est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

Se référer au RCP pour plus de détails.

Le résumé des risques du PGR d'OLUMIANT (baricitinib) (version 18.2, 22/01/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Zona Evènements thrombo-emboliques veineux ²⁵
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)

²⁵ Auparavant classé en tant que risque important potentiel.

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

3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

OLUMIANT (baricitinib) est présenté sous forme de comprimé à prise orale journalière. C'est le premier médicament ayant une AMM dans la pelade.

3.5 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
JAHO (BRAVE-AA1 ²⁶)	Une étude phase II/III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du baricitinib chez les patients adultes atteints d'alopécie sévère ou très sévère.	Etude en cours <i>Disponibilité des données finales prévue Q3 2024</i>
JAIR (BRAVE-AA2 ²⁷)	Une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du baricitinib chez les patients adultes atteints d'alopécie sévère ou très sévère.	Etude en cours <i>Disponibilité des données finales prévue Q3 2024</i>

→ Dans d'autres indications

Des études sont en cours ou programmées dans l'arthrite juvénile idiopathique (AJI), la dermatite atopique, la polyarthrite rhumatoïde et la COVID-19.

²⁶ [A Study of Baricitinib \(LY3009104\) in Participants With Severe or Very Severe Alopecia Areata - Full Text View - ClinicalTrials.gov](#)

²⁷ [A Study of Baricitinib \(LY3009104\) in Adults With Severe or Very Severe Alopecia Areata - Full Text View - ClinicalTrials.gov](#)

4. Discussion

OLUMIANT (baricitinib), en comprimé dosé 4 mg ou 2 mg, administré une fois par jour, a été supérieur au placebo dans 2 études de phase III (JAHO et JAIR), randomisées, en double aveugle, chez des adultes atteints de pelade sévère à très sévère (perte ≥ 50 % de cheveux au niveau du cuir chevelu, sans amélioration spontanée au cours des 6 derniers mois) sur le critère de jugement principal qui était le pourcentage de patients ayant atteint un score SALT ≤ 20 à la semaine 36. Le score SALT est compris entre 0 % (aucune perte de cheveux) et 100 % (perte complète des cheveux).

Les pourcentages de patients répondeurs SALT ≤ 20 à la semaine 36 dans les groupes de traitement ont été comparables dans les deux études avec des différences versus placebo de 29,9 % et 16,4 % respectivement pour le dosage 4 mg et 2 mg dans l'étude JAHO et de 29,9 % et 14,7 % dans l'étude JAIR.

Dans la mesure où dans la prise en charge actuelle de la pelade, il existe actuellement uniquement des traitements utilisés hors AMM, dont on ne connaît pas les performances cliniques et sans que des recommandations ou un consensus d'experts n'aient pu être élaborés, le choix du placebo comme comparateur est justifié.

Concernant les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- dans l'étude **JAHO** :
 - **la supériorité du baricitinib 4 mg par rapport au placebo** a été démontrée sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés, évaluant notamment l'atteinte des sourcils et des cils appréciée par le clinicien, l'amélioration d'au moins 90 % de l'atteinte du cuir chevelu (critère plus strict, représentant une couverture presque complète du cuir chevelu par les cheveux) par rapport à l'inclusion et l'atteinte du cuir chevelu appréciée par le patient, à la semaine 36,
 - **la supériorité du baricitinib 2 mg par rapport au placebo** a été démontrée sur 7 des 10 critères de jugement secondaires hiérarchisés selon l'ordre de la séquence prédéfinie, notamment l'atteinte des sourcils appréciée par le clinicien, l'amélioration d'au moins 90 % de son score SALT par rapport au score SALT à l'inclusion et l'atteinte du cuir chevelu appréciée par le patient ;
- dans l'étude **JAIR** :
 - **la supériorité du baricitinib 4 mg par rapport au placebo** a été démontrée sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés évaluant notamment l'atteinte des sourcils et des cils appréciée par le clinicien, une repousse des cheveux sur plus de 90 % du cuir chevelu (critère plus strict, représentant une couverture presque complète du cuir chevelu par les cheveux) et l'atteinte du cuir chevelu appréciée par le patient, à la semaine 36,
 - **la supériorité du baricitinib 2 mg par rapport au placebo** a été démontrée uniquement sur le 1^{er} critère de jugement secondaire hiérarchisé évaluant l'atteinte du cuir chevelu appréciée par le patient à la semaine 36.

Durant ces deux études, les traitements concomitants à base de corticoïdes intra-articulaires ou topiques (sauf sur le cuir chevelu, les sourcils et les cils) ont été autorisés. Seuls 4,3 % des patients ont eu recours à un traitement concomitant au cours des études et la répartition était équilibrée entre les groupes de traitement.

A ce jour, on dispose des résultats à la semaine 104 (2 ans), montrant que chez les patients traités par baricitinib 4 mg et répondeurs SALT ≤ 20 à la semaine 52 ($n = 129$), 90,7 % étaient toujours répondeurs SALT ≤ 20 à la semaine 104. De plus, chez les patients traités par baricitinib 2 mg et répondeurs SALT ≤ 20 à la semaine 52 ($n = 65$), 89,2 % étaient toujours répondeurs SALT ≤ 20 à la semaine 104.

La qualité de vie a été appréciée à l'aide d'échelles validées et pertinentes, SF-36, Skindex-16 et HADS, permettant l'appréciation globale de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et l'impact plus spécifique en termes d'anxiété et de dépression. Cependant, ces analyses effectuées sans contrôle de l'inflation du risque alpha, sont exploratoires et ne permettent pas de conclure sur ces critères. Ceci est regrettable compte tenu de l'impact important de cette maladie sur la qualité de vie des patients avec notamment un retentissement sur leur bien être psychologique et émotionnel, ce qui conduit à une diminution de leurs activités personnelles et professionnelles.

Les données de tolérance du baricitinib dans les études dans la pelade n'apportent pas de nouveaux éléments par rapport au profil de tolérance connu dans les autres indications dans la dermatite atopique ou la polyarthrite rhumatoïde. On retrouve notamment l'augmentation des infections (rhinopharyngite ou une infection des voies aériennes supérieures principalement), les céphalées et l'augmentation des CPK plasmatiques. Il convient de noter cependant, que le risque d'augmentation du LDL cholestérol (observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) n'a pas été retrouvé dans les études ayant évalué le baricitinib dans la dermatite atopique et la pelade.

Cependant, la Commission Européenne a rendu une décision le 10 mars 2023 basée sur les recommandations du PRAC européen (et la FDA, USA) récentes (octobre 2022 et janvier 2023) confirmant que XELJANZ (tofacitinb) augmentait le risque de troubles cardiovasculaires majeurs, de cancer, de thromboembolies veineuses, d'infections graves et de décès toutes causes confondues par rapport aux inhibiteurs du TNF-alpha. Ces résultats de sécurité s'appliquent à toutes les utilisations validées des inhibiteurs de JAK dans les maladies inflammatoires chroniques », donc dans la pelade. Le PRAC recommande de n'utiliser les anti-JAK « que si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible » chez les plus de 65 ans, les patients à risque accru de problèmes cardiovasculaires majeurs, les fumeurs actuels ou anciens, et les patients à risque accru de cancer. Il suggère d'utiliser les anti-JAK « avec prudence » chez les patients ayant des facteurs de risque d'autres thrombo-embolies veineuses et que « les doses doivent être réduites dans certains groupes de patients qui ont un risque de thrombo-embolies veineuses, de cancer ou de problèmes cardiovasculaires majeurs. »

Il convient de noter que dans les études cliniques dans la pelade, le profil des patients (âge moyen de 38 ans) en termes d'antécédents médicaux, de comorbidités et de traitements concomitants est différent de celui des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, notamment ceux inclus dans l'étude ORAL Surveillance évaluée par le PRAC (étude de tolérance de phase IIIb/IV ayant comparé le tofacitinib aux anti-TNF α) ayant mis en évidence ces différents surrisques chez les patients de plus de 65 ans. En effet, les données sont très limitées chez les plus de 65 ans car la limite d'âge d'inclusion des patients était de 60 ans chez l'homme et 70 ans chez la femme afin d'éviter la confusion avec la calvitie fréquente chez les patients âgés.

L'efficacité du baricitinib a été démontrée versus placebo sur le critère de jugement principal avec les doses de 2 mg et 4 mg mais l'efficacité a été démontrée sur une majorité de critères de jugement secondaires hiérarchisés avec la dose de 4 mg contrairement à la dose de 2 mg qui, en revanche, a été mieux tolérée. Les deux doses ont été validées par l'AMM selon les recommandations suivantes afin de réduire l'exposition au baricitinib :

- la dose recommandée de baricitinib est de 4 mg une fois par jour ;
- une dose de 2 mg une fois par est recommandée pour les patients à plus haut risque de thrombo-embolies veineuses, d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE) et de tumeurs malignes, pour les patients âgés de 65 ans et plus et pour les patients ayant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes ;
- une dose de 2 mg une fois par jour doit être 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 ;

- 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 et le traitement peut être instauré une fois que ces valeurs se sont améliorées au-delà de ces limites ;
- lorsqu'une réponse stable est obtenue, le traitement doit être poursuivi pendant au moins plusieurs mois, afin d'éviter une rechute et la balance bénéfique/risque du traitement doit être réévaluée à intervalles réguliers pour chaque patient ;
- l'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui n'ont pas de bénéfice thérapeutique après 36 semaines de traitement ;
- 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 et l'administration de baricitinib n'est pas recommandée chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de OLUMIANT (baricitinib) sur la morbidité dans le stricte respect des recommandations du RCP. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

OLUMIANT (baricitinib) est la 1^{re} spécialité indiquée dans le traitement de la pelade sévère de l'adulte.

La Commission considère que OLUMIANT (baricitinib) est un traitement de 1^{ère} intention dans le traitement de la pelade sévère de l'adulte.

La prescription doit être faite dans le stricte respect des recommandations du RCP (voir RCP et paragraphe 3.3 Profil de tolérance).

Lorsque la prescription d'un anti-JAK est envisagée, il convient de tenir compte de la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques et lipidiques), de la contre-indication des anti-JAK en cas de grossesse, de même que des incertitudes qui persistent en termes de tolérance, notamment celles relatives aux risques d'événements cardio-vasculaires majeurs et thromboemboliques et au risque cancérigène, mentionnés dans le PGR.

De plus, conformément aux conclusions du PRAC, il est rappelé que les anti-JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les :

- patients âgés de 65 ans et plus ;
- patients ayant des antécédents de maladie cardio-vasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires (fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ;
- patients ayant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).

La Commission souhaite rappeler que les anti-JAK sont contre-indiqués en cas de grossesse du fait des effets tératogènes mis en évidence chez l'animal, et que pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place pendant le traitement et pendant 4 semaines suivant la dernière dose de l'anti-JAK (voir le RCP et <http://lecrat.fr/> et pour plus de précisions).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

OLUMIANT (baricitinib) étant le 1^{er} traitement médicamenteux à obtenir une AMM dans le traitement de la pelade sévère et que les performances des traitements utilisés hors AMM cités dans le paragraphe 2.2, sont inconnues ou modestes avec un niveau de preuve faible, la Commission considère qu'il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication évaluée.

5.3 Service Médical Rendu

- La pelade est une maladie inflammatoire caractérisée par une perte brutale de cheveux ou de poils sous forme de plaques, allant d'un épisode isolé à des épisodes récurrents à l'évolution imprévisible et pouvant avoir un fort retentissement sur le bien être psychologique et émotionnel des patients se traduisant en une baisse de l'estime de soi et un renfermement sur soi.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention de la pelade sévère de l'adulte.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des formes sévères à très sévères de la pelade du fait de leur impact important sur la qualité de vie des patients,
- de la prévalence de l'affection qui touche environ 2 % de la population adulte,
- du besoin médical non couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié :
 - un impact supplémentaire démontré sur la morbidité mais pas sur la qualité de vie,
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,

OLUMIANT (baricitinib) n'est pas susceptible 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 OLUMIANT 2 mg et 4 mg (baricitinib), comprimé pelliculé, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de OLUMIANT 2 mg et 4 mg (baricitinib), comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'un besoin médical non couvert dans le traitement de la pelade sévère ;

- de la démonstration de la supériorité du baricitinib 2 et 4 mg par rapport au placebo, chez des patients adultes ayant une pelade sévère à très sévère dans deux études de phase III de bonne qualité méthodologique, randomisée, en double aveugle :
 - sur un critère de jugement principal cliniquement pertinent évaluant la repousse des cheveux sur plus de 80 % du cuir chevelu (soit un score absolu SALT \leq 20), avec des pourcentages de patients répondeurs SALT \leq 20 à la semaine 36 similaires dans les groupes de traitement dans les deux études (différences versus placebo) : 29,9 % et 16,4 % respectivement pour le dosage 4 mg et 2 mg dans l'étude JAHO et de 29,9 % et 14,7 % dans l'étude JAIR,
 - sur un critère de jugement plus strict représentant une repousse presque complète du cuir chevelu (SALT \leq 10), dès la semaine 24, dans l'étude JAHO,
 - sur la repousse des sourcils et des cils appréciée par le clinicien, à la semaine 36 ;
- du profil de tolérance du baricitinib marqué principalement par l'augmentation des infections (rhinopharyngite ou une infection des voies aériennes supérieures principalement), des céphalées et une augmentation des CPK plasmatiques ;

mais :

- de l'absence de supériorité démontrée du dosage à 2 mg par rapport au placebo sur de nombreux critères de jugement secondaires hiérarchisés du fait de l'interruption de l'analyse hiérarchique en amont, dans l'étude JAIR ;
- de l'absence d'impact démontré en termes de qualité de vie alors même que la pelade a un impact psychologique, émotionnel et social important dans la vie des patients et un fort retentissement social ;
- des risques d'événements cardiovasculaires majeurs, de tumeurs malignes, d'infections graves et de mortalité toute causes confondues liés aux médicaments de la classe des anti-JAK imposant de limiter l'exposition des patients à ces médicaments et de restreindre leur utilisation chez certains patients ;

la Commission considère que OLUMIANT 2 mg et 4 mg (baricitinib), comprimé pelliculé, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle du traitement de la pelade sévère.

5.5 Population cible

La population cible d'OLUMIANT (baricitinib) correspond aux patients adultes atteints de pelade sévère (atteinte \geq 50 % du cuir chevelu).

D'après une étude épidémiologique²⁸, la prévalence de la pelade est estimée à environ 2 % dans la population mondiale. Après extrapolation à la population française adulte au 1^{er} janvier 2023, la pelade toucherait environ 1 073 694 personnes adultes.

Selon une étude transversale américaine parue en 2020²⁹ et selon un avis d'expert, près de 10 % des patients présenteraient une pelade sévère (définie par un score SALT \geq 50 %), soit 107 369 patients.

²⁸ Wasserman, D., Guzman-Sanchez, D.A., Scott, K. and McMichael, A. (2007), Alopecia areata. International Journal of Dermatology, 46: 121-131. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2007.03193.x>

²⁹ Benigno M, Anastassopoulos KP, Mostaghimi A, Udall M, Daniel SR, Cappelleri JC, et al. A Large Cross-Sectional Survey Study of the Prevalence of Alopecia Areata in the United States. Clin Cosmet Investig Dermatol. 1 avr 2020;13:259-66

La population cible est estimée à 107 369 patients.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Le conditionnement en boîte de 28 comprimés n'est pas adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement, dans la mesure où il ne permet pas le traitement pour un mois complet mais pour 28 jours seulement.

La Commission recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

→ Réévaluation

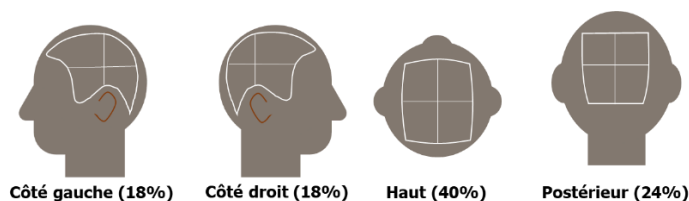
La Commission souhaite réévaluer la spécialité OLUMIANT (baricitinib) dans l'indication de la pelade dans un délai de 5 ans.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

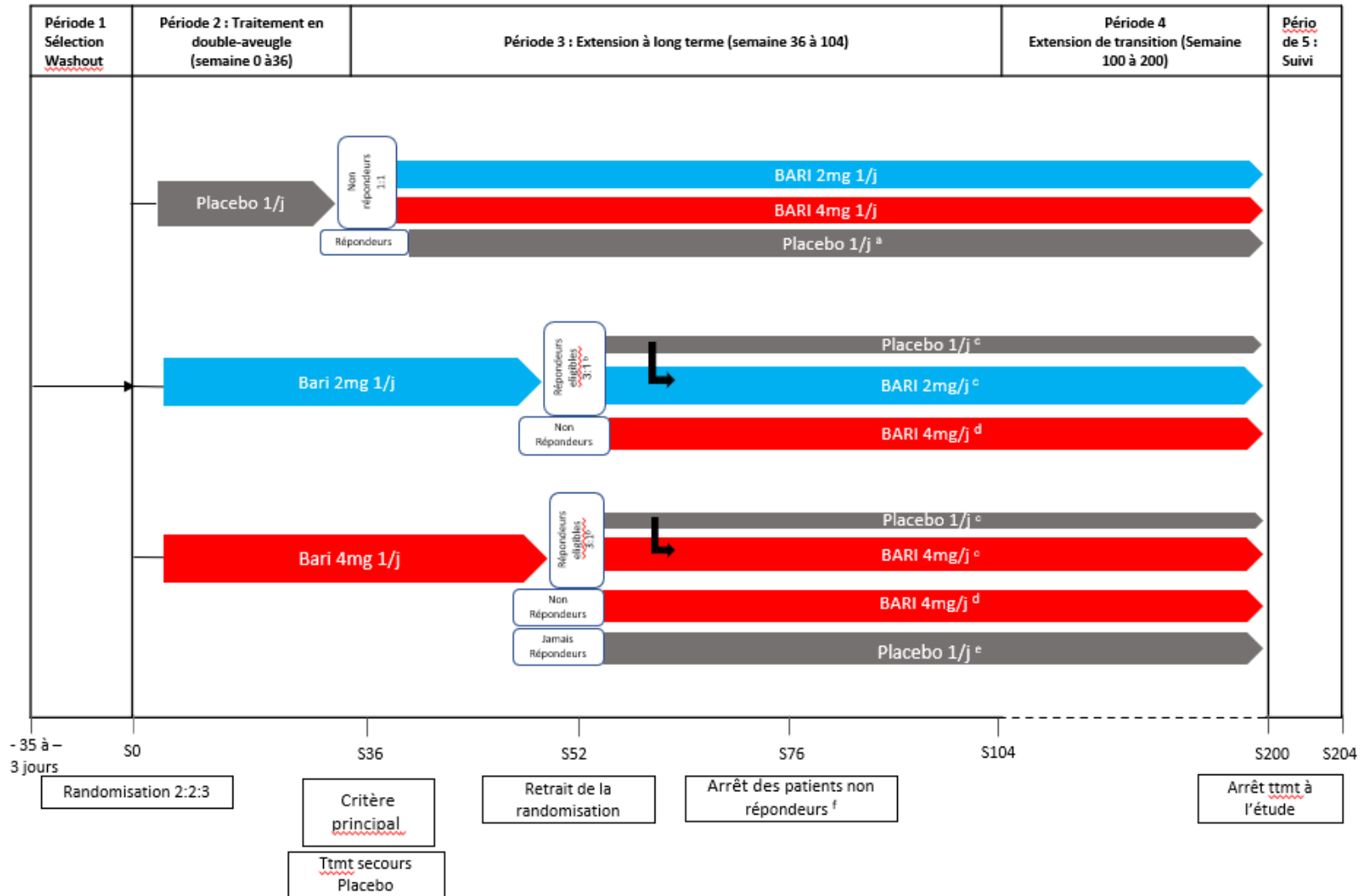
La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à la nouvelle indication.

6. Annexes

Annexe 1. Outil d'aide visuel pour le calcul du score SALT



Annexe 2. Schéma de l'étude JAHO



a Les patients du groupe placebo qui étaient répondeurs (score absolu SALT<20) à S36 étaient restés dans le groupe placebo pour le reste de l'essai, même en cas de rechute observée dans la suite de l'étude.

b À S52, les patients répondeurs éligibles dans les groupes, c'est-à-dire les patients avec un score absolu SALT ≤ 20 qui sont restés sous baricitinib 2mg ou 4mg depuis la randomisation initiale à S0, seront randomisés 3 : 1 pour soit rester sous leur dose de baricitinib, soit passer au placebo (retrait du traitement).

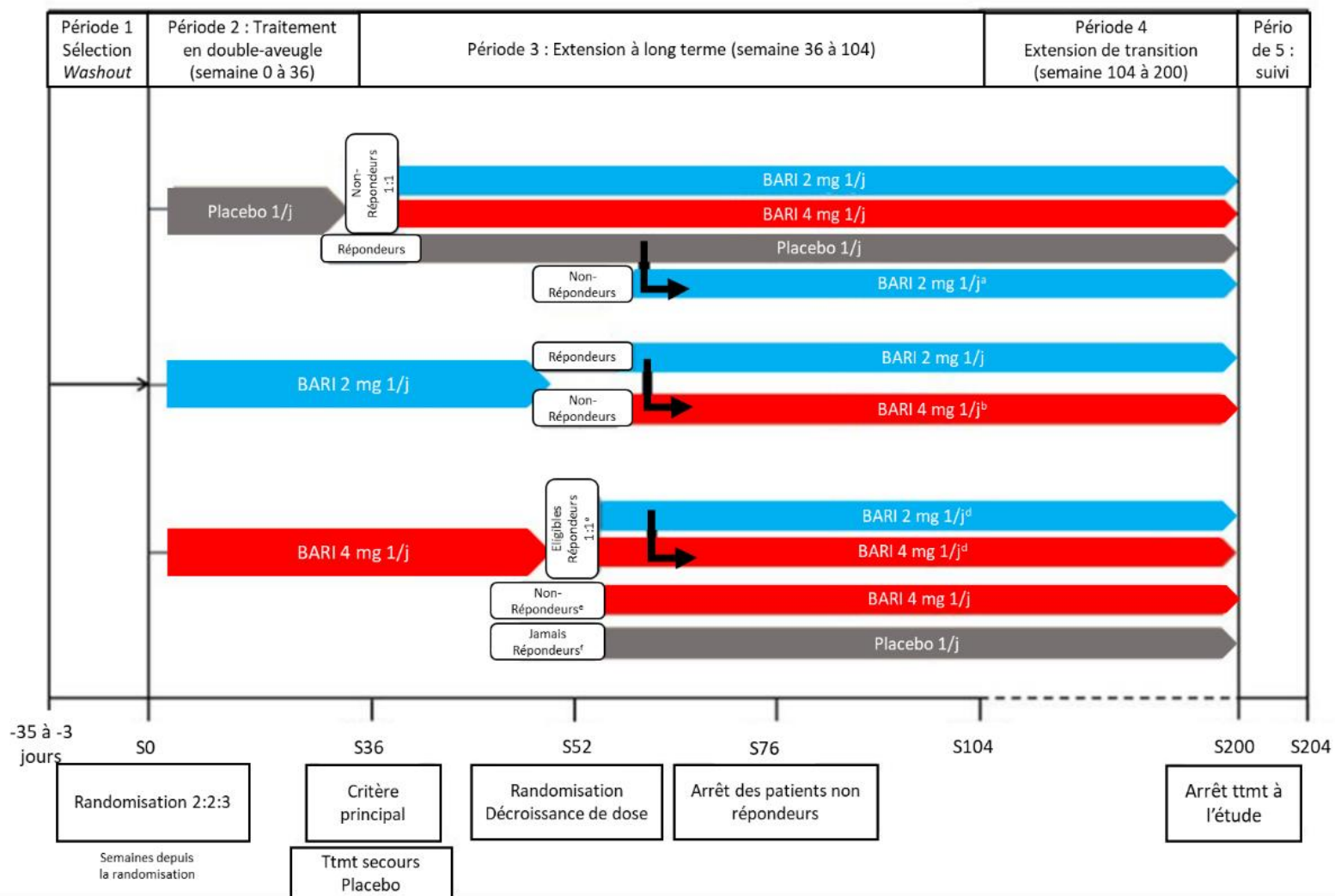
c Les patients répondeurs participant à la décroissance de dose randomisée qui subissaient une perte du bénéfice du traitement après S52, c'est-à-dire une aggravation absolue de >20 points du score SALT, pouvaient :
être retraités à la dose de baricitinib à laquelle ils avaient été randomisés à S0 s'ils avaient été randomisés dans le groupe placebo à S52, ou continuer à recevoir la même dose de baricitinib s'ils avaient été randomisés pour rester sous baricitinib à S52.

d A S52, les patients non-répondeurs (score absolu SALT>20) qui avaient été randomisés dans le groupe baricitinib 4 mg depuis l'inclusion et qui avaient atteint un score SALT≤20 avant la semaine 52 avaient continué à prendre baricitinib 4 mg qui avaient été randomisés dans le groupe baricitinib 2 mg depuis l'inclusion avaient changé de traitement pour du baricitinib 4mg.

e Les patients « Jamais répondeurs », correspondaient aux patients randomisés dans le groupe baricitinib 4 mg à S0 qui n'avaient jamais atteint un score absolu SALT ≤ 20 à S52 et qui n'avaient pas d'amélioration ≥ 2 points du score rapporté par le clinicien pour la perte des sourcils et des cils à S52 ont été automatiquement transférés au placebo.

f Les patients non-répondeurs (score absolu SALT >20) à S52 et à S76 ont été automatiquement retirés de l'étude à S76, à moins qu'ils n'aient eu une amélioration de ≥ 2 points par rapport à l'inclusion sur le score rapporté par le clinicien pour la perte des sourcils ou des cils.

Annexe 3. Schéma de l'étude JAIR



a Les patients du groupe placebo qui n'étaient pas éligibles à un traitement de secours par baricitinib à la semaine 36 (en raison d'une rémission spontanée) pouvait recevoir du baricitinib 2 mg s'ils :

- étaient des non-répondeurs (SALT >20) à S52, ou
- subissaient une perte du bénéfice du traitement après S52.

b Les patients qui ont été randomisés pour recevoir du baricitinib 2 mg à S0 pouvaient recevoir du baricitinib 4 mg en traitement de secours s'ils étaient :

- Non-répondeurs (score absolu SALT >20) à S52, ou

- Répondeurs (score absolu SALT ≤ 20) à S52 mais subissaient une perte du bénéfice du traitement, c'est-à-dire une aggravation absolue > 20 points du score SALT après S52.
- c À S52, les patients répondeurs éligibles dans le groupe baricitinib 4 mg, c'est-à-dire les patients avec un score SALT ≤ 20 qui sont restés sous baricitinib 4 mg depuis la randomisation initiale à S0, seront randomisés 1 : 1 pour soit rester sous baricitinib 4 mg, soit passer au baricitinib 2 mg (décroissance de dose randomisée).
- d Les patients répondeurs participant à la décroissance de dose randomisée qui subissaient une perte du bénéfice du traitement après S52, c'est-à-dire une aggravation absolue de >20 points du score SALT pouvaient :
 - être retraités par baricitinib 4 mg s'ils avaient été randomisés pour recevoir baricitinib 2 mg à S52, ou
 - continuer à recevoir du baricitinib 4 mg s'ils avaient été randomisés pour rester sous baricitinib 4 mg à S52.
- e A S52, les patients non-répondeurs (score absolu SALT >20) qui avaient été randomisés dans le groupe baricitinib 4 mg depuis l'inclusion et qui avaient atteint un score SALT ≤ 20 avant la semaine 52 avaient continué à prendre baricitinib 4 mg.
- f Les patients « Jamais répondeurs », correspondaient aux patients randomisés dans le groupe baricitinib 4 mg à S0 qui n'avaient jamais atteint un score SALT ≤ 20 à S52 et qui n'avaient pas d'amélioration ≥ 2 points du score rapporté par le clinicien pour la perte des sourcils et des cils à S52 ont été automatiquement transférés au placebo.
- g Les patients non-répondeurs (score absolu SALT >20) à S52 et à S76 ont été automatiquement retirés de l'étude à S76, à moins qu'ils n'aient eu une amélioration de ≥ 2 points par rapport à l'inclusion sur le score rapporté par le clinicien pour la perte des sourcils ou des cils.

La randomisation dans les groupes de traitement à la semaine 0 (visite 2) était stratifiée selon la durée de l'épisode actuel au départ et la région géographique.

Annexe 4. Procédure de test graphique pour contrôler l'inflation du risque α de l'étude JAH0

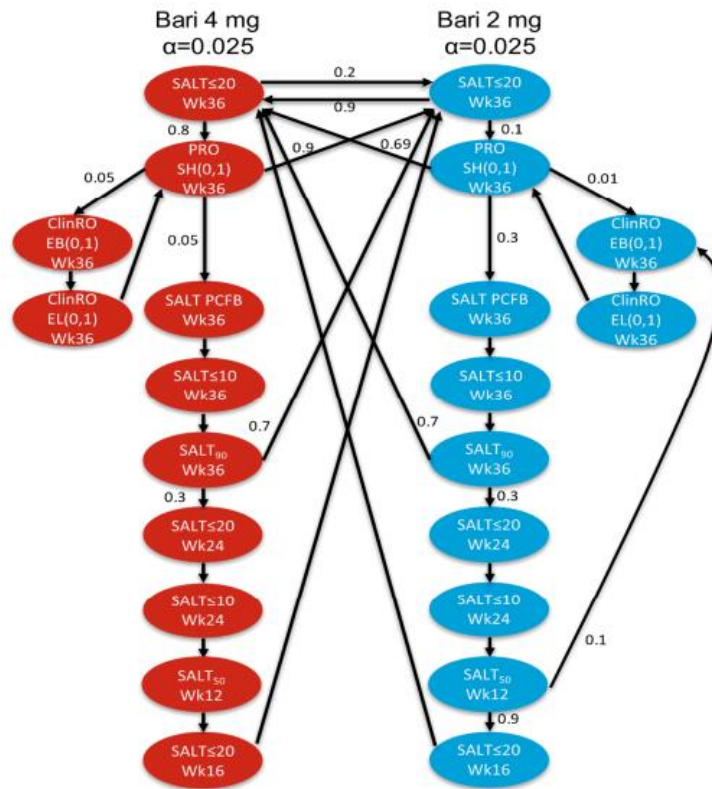


Figure 1 : Etude BRAVE-AA1 – Séquence d'analyse des critères secondaires

Annexe 5. Procédure de test graphique pour contrôler l'inflation du risque α de l'étude JAIR

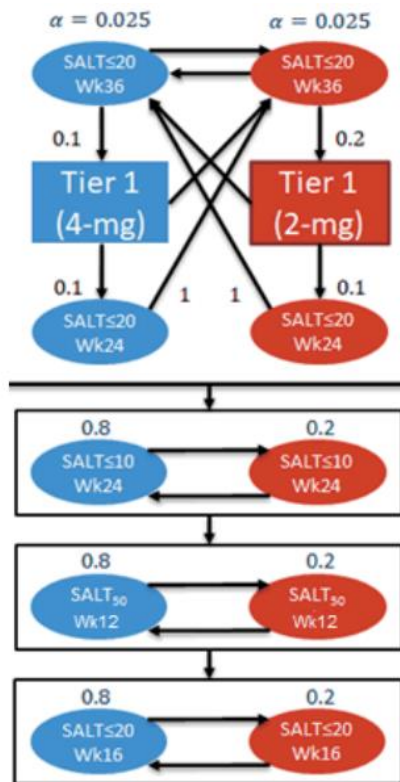


Figure 2 : Etude BRAVE-AA2 – Procédure générale de test graphique multiple utilisée pour l'analyse statistique

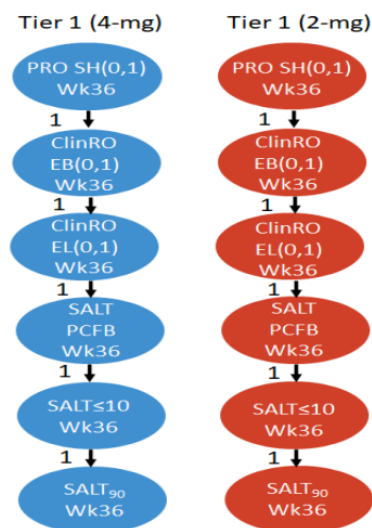


Figure 3 : Etude BRAVE-AA2 – Séquence d'analyse des critères secondaires testés à la semaine 36 : Tier 1 (4 mg) et Tier 1 (2 mg)