

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

ritlécitinib

LITFULO 50 mg,

gélule

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 27 mars 2024

- Pelade
- Adulte et Adolescent (≥ 12 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le « traitement de la pelade sévère chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus »

Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère que LITFULO (ritlécitinib) est un traitement de 1^{re} intention dans le traitement de la pelade sévère de l'adulte et de l'adolescent âgés de 12 ans et plus. Les données disponibles ne permettent pas de le situer par rapport au baricitinib (OLUMIANT) disposant d'une AMM chez l'adulte, en l'absence de donnée comparative entre les deux traitements compte tenu d'un développement concomitant. Cependant, la Commission souligne que la qualité de la démonstration chez l'adulte est plus faible que celle du baricitinib (OLUMIANT).
Service médical rendu (SMR)	MODERE dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	→ Chez l'adulte Un progrès thérapeutique dans la prise en charge de la pelade sévère de l'adulte, au même titre qu'OLUMIANT (baricitinib). → Chez l'adolescent Un progrès thérapeutique dans la prise en charge de la pelade sévère de l'adolescent âgés de 12 ans et plus. Compte tenu :

- d'un besoin médical partiellement couvert chez l'adulte et non couvert chez l'adolescent dans le traitement de la pelade sévère ;
- de la démonstration de la supériorité du ritlécitinib 50 mg 1x/jour par rapport au placebo chez des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus ayant une pelade sévère à très sévère dans une étude de phase IIb/III sur le critère de jugement principal en termes d'étendue de la pelade et le critère de jugement secondaire clé en termes d'appréciation globale par le patient de l'état d'amélioration de la pelade ;
- du profil de tolérance du ritlécitinib marqué principalement par l'augmentation des infections (rhinopharyngite ou infection des voies aériennes supérieures principalement), des diarrhées et de l'acné ;

mais prenant en compte :

- une quantité d'effet modeste par rapport au placebo :
 - sur le critère de jugement principal évaluant la repousse des cheveux sur plus de 90 % du cuir chevelu (soit un score absolu SALT $\leq$ 10) évalué à la semaine 24 (13,4 % versus 1,5 %, $p = 0,000311$),
 - sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé évaluant le pourcentage de patients appréciant leur pelade comme « modérément amélioré » ou « grandement améliorée » à la semaine 24 par rapport à l'inclusion (49,17 % dans le groupe ritlécitinib versus 9,23 %, $p < 0,0001$) ;
- la qualité de la démonstration peu robuste reposant uniquement sur une seule étude pivot de phase IIb/III, avec des limites méthodologiques notamment :
 - un risque alpha partiellement contrôlé car la multiplicité des plans d'analyse statistique (pour l'EMA, la FDA et en vue d'une publication) n'a pas été prise en compte dans la méthode de contrôle du risque alpha,
 - l'hypothèse formulée d'une différence d'au moins 20 % entre le placebo et la dose de ritlécitinib de 200 mg en induction et 50 mg en entretien sur la réponse SALT $\leq$ 10 n'a pas été atteinte avec la dose de 50 mg ;
- l'absence d'impact démontré en termes de qualité de vie alors même que la pelade a un impact psychologique, émotionnel et social important ;
- les 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 ;
- le fait que les données disponibles ne permettent pas de le situer par rapport au baricitinib (OLUMIANT) disposant d'une AMM chez l'adulte, en l'absence de donnée comparative entre les deux traitements compte tenu d'un développement concomitant,

la Commission considère que LITFULO 50 mg (ritlécitinib), gélule, apporte une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) :

- **au même titre qu'OLUMIANT (baricitinib), dans la stratégie de prise en charge de la pelade sévère chez l'adulte,**
- **dans la stratégie de prise en charge de la pelade sévère de l'adolescent âgés de 12 ans et plus.**

Population cible

La population cible est estimée à 61 216 patients.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude B7981015 (NCT03732807)	9
3.2.2 Qualité de vie	12
3.3 Profil de tolérance	12
3.4 Données d'utilisation	15
3.5 Modification du parcours de soins	15
3.6 Programme d'études	15
4. Discussion	15
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	17
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	17
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	20
5.6 Autres recommandations de la Commission	20
6. Annexe	21
Annexe 1 : Schéma de la procédure de tests multiples de l'étude B7981015	21

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 – Mars 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	Il s'agit d'une demande d'inscription de LITFULO 50 mg (ritlécitinib), gélule, dans l'indication du « traitement de la pelade sévère chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus », sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement de la pelade sévère chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	ritlécitinib (L04AF08) LITFULO 50 mg, gélule – plaquette(s) aluminium de 30 gélule(s) (CIP : 34009 302 797 2 4)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	PFIZER
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 15/09/2023
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en pédiatrie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée est de 50 mg une fois par jour. Le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué à intervalles réguliers au cas par cas. Il convient d'envisager d'interrompre le traitement des patients qui ne présentent aucun signe de bénéfice thérapeutique après 36 semaines. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans. L'expérience chez les patients de 65 ans et plus est très limitée. Une surveillance biologique est nécessaire à l'instauration et en cours de traitement (numération plaquettaire, lymphocytes). Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Le ritlécitinib est un inhibiteur de janus kinase (anti-JAK). Il inhibe de manière irréversible et sélective la Janus Kinase (JAK) 3 et la tyrosine kinase exprimée dans la famille des carcinomes hépatocellulaires (TEC) en bloquant le site de liaison de l'adénosine triphosphate (ATP). Il s'agit du 2 ^e médicament ayant une AMM dans le traitement de la pelade.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

	Pour l'Europe, une demande de prise en charge est en cours en Espagne et au Royaume-Uni. Aux États-Unis, LITFULO (ritlécitinib) dispose d'une AMM avec un libellé superposable : « LITFULO is indicated for individuals 12 years of age and older with severe alopecia areata. ». Au Royaume-Uni, LITFULO (ritlécitinib) a été recommandé par le NICE.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 31 janvier 2024. • Date d'adoption : 14 février 2024. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 27 mars 2024. – Contributions de parties prenantes : 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 principaux 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

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 Invest 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.

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^{9,10}

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.

La pelade peut survenir à tout âge, mais concerne majoritairement les adolescents et les jeunes adultes, avec environ 70 % des cas de pelade survenant entre 10 et 30 ans, incluant un pic d'incidence entre 20 et 25 ans.

La pelade peut se manifester sous forme d'un épisode isolé ou d'épisodes récurrents pouvant régesser 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 éternuements 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, émotionnel et social 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 française, la prévalence de la pelade est estimée à environ 1,04 %²¹ dans la population française. L'âge au diagnostic de la pelade est en moyenne de 32 ans chez les hommes et de 36 ans chez les femmes.

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.

⁹ Alzolibani, A. A. Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia areata (part 1). Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat 20, 191-198 (2011).

¹⁰ Moreno, G. & Ferrando, J. Alopecia areata. Med Cutan Ibero Latina Americana 28, 294-312 (2000).

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 travaux¹¹, 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.

En pratique, les cliniciens ont recours à des traitements topiques, des thérapies intra-lésionnelles à base de corticoïdes et certaines thérapies systémiques (corticoïdes, méthotrexate, ciclosporine). Pour les formes les plus sévères, des bolus de corticoïdes peuvent être proposés aux patients.

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.

Depuis octobre 2023, on dispose avec OLUMIANT (baricitinib, autre médicament anti-JAK) d'un premier traitement ayant une AMM dans le traitement de la pelade sévère de l'adulte, toutefois, ce médicament couvre partiellement le besoin compte tenu d'une quantité d'effet de l'ordre de 15 à 30 % vs placebo en fonction de la dose (2 mg ou 4 mg respectivement) sur le pourcentage de patients ayant atteint un score SALT ≤ 20 à la semaine 36.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les comparateurs cliniquement pertinents de LITFULO (ritlécitinib) sont les médicaments ayant une AMM ou étant recommandés dans le traitement de la pelade sévère de l'adulte et de l'adolescent.

A ce jour, seul OLUMIANT (baricitinib) dispose d'une AMM dans le traitement de la pelade sévère, et **uniquement chez l'adulte**. Evalué par la CT le 25 octobre 2023¹², ce médicament a obtenu un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique dans le traitement de la pelade sévère de l'adulte. Il convient de noter qu'OLUMIANT (baricitinib) n'est pas encore pris en charge en France à ce jour et ayant obtenu une AMM dans la pelade le 20/06/2022, il n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de LITFULO (ritlécitinib) (date de début d'inclusion : 03/12/2018).

Les autres traitements utilisés en pratique en dehors du champ de leur AMM (corticoïdes oraux, corticoïde intra-lésionnels, dermocorticoïdes, méthotrexate, ciclosporine...) ne sont pas recommandés par des sociétés savantes ou des consensus d'experts, par conséquent, ils ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

¹¹ 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.

¹² Haute Autorité de Santé - OLUMIANT (baricitinib) - Pelade (has-sante.fr)

2.3 Couverture du besoin médical

La prise en charge actuelle de la pelade sévère chez l'adulte et l'adolescent comporte des traitements utilisés hors AMM et dont la prescription ne repose sur aucune recommandation de sociétés savantes ou de consensus d'experts, et depuis octobre 2023, OLUMIANT (baricitinib, anti-JAK, non remboursable à ce jour) chez l'adulte uniquement. Toutefois, l'efficacité de ce traitement est partielle (30 % de répondeurs SALT $\leq$ 20 vs placebo avec la dose de 4 mg) et il persiste des incertitudes concernant sa tolérance et les risques liés à la classe des anti-JAK.

Dans le traitement de la pelade sévère, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert chez l'adulte et non couvert chez l'adolescent.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de LITFULO (ritlécitinib) dans la pelade sévère de l'adulte et de l'adolescent repose sur 4 études cliniques :

- **une étude de phase IIb/III (B7981015)**, de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, d'une durée de 24 semaines avec une phase d'extension de 24 semaines supplémentaires, ayant évalué **plusieurs schémas posologiques** du ritlécitinib chez des adultes et des adolescents âgés de plus de 12 ans atteints de pelade sévère (score SALT¹³ $\geq$ 50) et incluant les formes de pelade totale (AT) et de pelade universelle (AU), sans signe de repousse terminale des cheveux dans les 6 mois à la fois lors de la visite de sélection et d'inclusion,
- **une étude phase IIa (B7931005)**, comportant :
 - **une période initiale de 24 semaines** de supériorité, versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique ayant comparé le ritlécitinib (**200 mg en induction et 50 mg en entretien : posologie hors AMM**) et le brepocitinib (hors AMM) au placebo chez des adultes atteints de pelade sévère (score SALT $\geq$ 50) et incluant les formes de pelade totale (AT) sans signe de repousse terminale des cheveux dans les 6 mois à la fois lors de la visite de sélection et d'inclusion,
 - **une phase d'extension** de 48 semaines en double aveugle, après 4 semaines de pause thérapeutique, ayant pour objectif principal d'évaluer la tolérance à long terme du ritlécitinib (**200 mg en induction et 50 mg en entretien : posologie hors AMM**) et du brepocitinib chez les patients initialement répondeurs en termes d'amélioration $\geq$ 30 % du score SALT (SALT30) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion,
- **une étude de phase III¹⁴ (B7981032)**, non comparative, multicentrique dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme (36 mois) du ritlécitinib chez des adultes et adolescents de plus de 12 ans atteints de pelade. L'efficacité était un objectif secondaire de l'étude. Cette étude a inclus des patients des études B7981015 et B7931005, à la posologie de 50 mg 1 x/jour

¹³ 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.

¹⁴ Cette étude incluait des patients issus des études B7931005 et B7981015 qui ont reçu 50 mg du ritlécitinib en ouvert pendant 36 mois, et des participants de novo qui ont reçu une dose de charge de 200 mg en ouvert pendant 4 semaines, suivie d'une dose de 50 mg de ritlécitinib en ouvert pendant 35 mois.

et des patients *de novo*, à la posologie **200 mg en induction et 50 mg en entretien (posologie hors AMM)**. Il convient de noter que cette étude est toujours en cours et qu'on dispose à ce jour uniquement des résultats issus d'une analyse intermédiaire à 18 et 24 mois (l'analyse finale est prévue pour le 1^{er} semestre 2026).

- **une étude de phase IIa (B7981037)** de tolérance, versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique d'une durée de 9 mois, chez des adultes entre 18 et 50 ans ayant au moins 25 % de perte de cheveux en lien avec leur pelade. Cette étude a été réalisée consécutivement aux résultats d'une étude préclinique de 9 mois chez le chien, ayant mis en évidence un cas de dystrophie axonale (gonflement axonal dû à l'accumulation de neurofilaments sans signe de dégénérescence axonale) dans le système nerveux central et périphérique.

Compte tenu de l'utilisation de schémas posologiques hors-AMM dans les études B7931005 et B7981037, les résultats de ces études ne sont pas décrits ci-après.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude B7981015 (NCT03732807)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IIb/III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du ritlécitinib administré une fois/jour à différentes doses par rapport au placebo en termes de pourcentage de patients avec un score SALT absolu ≤ 10 après 24 semaines de traitement chez des adultes et des adolescents âgés d'au moins 12 ans, ayant un épisode actuel de pelade sévère.

Une pelade sévère était définie par :

- un épisode actuel avec un score SALT ≥ 50 , incluant les formes de pelade totale (AT) et pelade universelle (AU) ;
- une absence de signe de repousse terminale des cheveux dans les 6 mois précédents, à la fois lors de la visite de sélection et d'inclusion ;
- un épisode actuel durant depuis moins de 10 ans et sans autre cause connue de perte de cheveux (par exemple, alopécie androgénétique).

Après la phase randomisée en double-aveugle de 24 semaines (dont 4 semaines de dose d'induction puis 20 semaines de dose d'entretien), les patients sont entrés dans une phase d'extension de suivi de l'efficacité et de la tolérance de 24 semaines supplémentaires selon le schéma suivant :

- les patients des groupes ritlécitinib ont poursuivi leur traitement à la posologie attribuée à l'inclusion (maintien de l'aveugle),
- les patients des groupes placebo ont été randomisés en aveugle pour recevoir soit le ritlécitinib 50 mg soit le ritlécitinib 200 mg / 50 mg (200 mg en dose de charge pendant 4 semaines puis 50 mg en dose d'entretien pendant les 20 semaines restantes).

L'étude a débuté le 03/12/2018 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 22/12/2021.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 2 : 2 : 2 : 1 : 1 : 1) pour recevoir le ritlécitinib ou le placebo administré 1 fois/jour par voie orale (gélules) selon les groupes suivants :

Groupes	24 semaines (phase principale)		24 semaines (phase d'extension)	
	4 semaines	20 semaines	4 semaines	20 semaines
ritlécitinib 200 mg / 50 mg*	ritlécitinib 200 mg	ritlécitinib 50 mg	ritlécitinib 50 mg	
ritlécitinib 200 mg / 30 mg*	ritlécitinib 200 mg	ritlécitinib 30 mg	ritlécitinib 30 mg	
ritlécitinib 50 mg / 50 mg (AMM)	ritlécitinib 50 mg		ritlécitinib 50 mg	
ritlécitinib 30 mg / 30 mg*	ritlécitinib 30 mg		ritlécitinib 30 mg	
ritlécitinib 10 mg / 10 mg*	ritlécitinib 10 mg		ritlécitinib 10 mg	
placebo 1	Placebo		ritlécitinib 200 mg	ritlécitinib 50 mg
placebo 2	Placebo		ritlécitinib 50 mg	

* : posologie hors AMM

La randomisation a été stratifiée selon l'étendue de l'épisode de pelade actuel à l'inclusion (patients atteints de pelade totale ou universelle versus patients non atteints de pelade totale ou universelle) et selon l'âge des patients (adolescents et adultes).

Les traitements concomitants topiques ou systémiques susceptibles d'avoir un effet sur la pelade, tels que les autres inhibiteurs de JAK, les immunosuppresseurs, y compris les stéroïdes et la photothérapie étaient interdits durant l'étude.

Critères de jugement

Lors des discussions initiales sur le protocole de l'étude avec la FDA (Food and Drug Administration) et l'EMA (*European Medicine Agency*), le pourcentage de répondeurs SALT ≤ 10 à la semaine 24 avait été proposé comme critère principal. Consécutivement à la publication d'une étude qualitative de validation externe sur les critères d'évaluation de la pelade dans les essais cliniques, la FDA a souhaité modifier ce critère pour le pourcentage de répondeurs SALT ≤ 20 à 24 semaines, sans critère de jugement secondaire clé avec contrôle du risque alpha et avec un seuil de significativité fixé à 0,00125.

L'EMA, quant à elle, a souhaité rester sur la proposition initiale prévue au protocole en y ajoutant un critère secondaire clé contrôlé soit :

- **critère de jugement principal** : pourcentage de patients ayant atteint un score SALT ≤ 10 à la semaine 24 définie par une repousse d'au moins 90 % du cuir chevelu.
- **critère de jugement secondaire clé avec contrôle du risque alpha** : pourcentage de patients ayant une réponse PGI-C¹⁵ définie comme « modérément améliorée ou grandement améliorée » à la semaine 24.

La multiplicité des tests liée à ces deux critères de jugement et aux différentes doses de ritlécitinib comparés au groupe placebo à la semaine 24 a été prise en compte en utilisant une procédure de « gate-keeping » de réalisation des tests fermée permettant d'assurer un contrôle fort de l'erreur de Type I (cf Annexe 1). Le seuil de significativité global de l'étude a été fixé à 0,01, conformément aux recommandations de l'EMA sur l'évaluation des médicaments dans le cas d'une étude pivot unique¹⁶. La dose la plus faible de ritlécitinib (10 mg) n'a pas été prise en compte dans cette procédure.

¹⁵ **PGI (Patient Global Impression of Change)** : Il s'agit d'un auto-questionnaire permettant au patient d'évaluer l'amélioration ou l'aggravation de sa pelade par rapport au début de l'étude. Le patient doit compléter la phrase suivante : "Depuis le début de l'étude, ma pelade s'est..." : en utilisant l'une des sept niveaux de réponses allant de « grande amélioration » à « grande aggravation ». La réponse PGI-C a été définie comme le pourcentage de patients ayant un score PGI-C « modérément amélioré » ou « grandement améliorée »

¹⁶ Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. One pivotal study. EMEA, 31 May 2001. CPMP/EWP/2330/99. Disponible ici : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-application-1meta-analyses-2one-pivotal-study_en.pdf

Au total, 8 hypothèses ont été testées, regroupées en 6 familles de tests : H1, H2-H3, H4 pour les 4 plus fortes doses de ritlécitinib pour l'analyse du critère de jugement principal et H1p, H2p-H3p et H4p pour les 4 plus fortes doses de ritlécitinib pour l'analyse du critère de jugement secondaire clé. La 1ère hypothèse testée était H1 pour la comparaison ritlécitinib 200/50 mg (hors AMM) versus placebo sur le critère de jugement principal. La comparaison ritlécitinib au dosage de 50 mg une fois par jour (posologie retenue de l'AMM) versus placebo et celle du ritlécitinib à la dose de 200/30 mg versus placebo définissait la 2^e famille des hypothèses testées.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha pour l'analyse des autres critères de jugement secondaires, ceux-ci sont considérés comme exploratoires et ne sont, par conséquent, pas décrits dans cet avis.

Il convient de noter qu'un troisième plan d'analyse statistique général dédié à des fins de publication de l'étude avait également été prévu au protocole sur la base des critères ci-dessous avec un seuil de significativité global alpha fixé à 0,05 :

- critère de jugement principal : pourcentage de répondeurs SALT ≤ 20 à la semaine 24
- critère de jugement secondaire clé avec contrôle du risque alpha : pourcentage de répondeurs SALT ≤ 10 à la semaine 24.

Gestion des données manquantes

Pour l'analyse principale utilisée pour l'EMA, les patients ayant un score SALT manquant à la semaine 24 en raison de COVID-19, une imputation stochastique a été effectuée sur la base d'une distribution de Bernoulli, sinon ils ont été considérés comme non-répondeurs. Des analyses de sensibilité utilisant diverses méthodes d'imputation ont été réalisées.

Effectifs et principales caractéristiques des patients inclus

Un total de 718 patients a été randomisé dont :

- 132 patients dans le groupe ritlécitinib 200 mg / 50 mg,
- 130 patients dans le groupe ritlécitinib 200 mg / 30 mg,
- 130 patients dans le groupe ritlécitinib 50 mg / 50 mg (posologie AMM),
- 132 patients dans le groupe ritlécitinib 30 mg / 30 mg,
- 63 patients dans le groupe ritlécitinib 10 mg / 10 mg,
- 65 patients dans le groupe placebo 1,
- 66 patients dans le groupe placebo 2.

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

L'âge moyen à l'inclusion était de 33,7 ans et 62,1 % des patients étaient de sexe féminin. La durée moyenne depuis l'apparition de la pelade et la durée moyenne de l'épisode actuel de perte de cheveux étaient respectivement de 10,1 ans et 3,4 ans. Le score SALT moyen à l'inclusion variait de 88,3 à 93,0 (ce qui correspond à une perte de cheveux de 88,3 % à 93,0 % du cuir chevelu). La majorité des patients avaient des sourcils (83,0 %) et des cils (74,7 %) anormaux à l'inclusion, tous groupes de traitements confondus.

Résultats sur le critère de jugement principal (population ITTm¹⁷)

Seuls les résultats concernant la posologie retenue dans l'AMM (ritlécitinib 50 mg une fois par jour) seront présentés ci-dessous.

Le ritlécitinib au dosage de 50 mg une fois par jour a été supérieur au placebo sur le pourcentage de patients ayant atteint un score SALT ≤ 10 à la semaine 24 : 13,42 % dans le groupe ritlécitinib versus 1,54 % dans le groupe placebo, soit une différence de **11,88 %** (IC_{95%} = [5,42 ; 18,33] ; p = 0,000311).

Résultats sur le critère de jugement secondaire clé avec contrôle du risque alpha (population ITTm)

Le ritlécitinib 50 mg a été supérieur au placebo sur le pourcentage de patients répondeurs PGI-C^{Erreur ! Signet non défini.} à la semaine 24 : 49,17 % dans le groupe ritlécitinib versus 9,23 % dans le groupe placebo, soit une différence de **39,96 %** (IC_{95%} = [28,85 ; 51,06] ; p < 0,0001).

Résultats de la période d'extension de 48 semaines (données exploratoires)

A la semaine 48, les pourcentages de patients ayant atteint un score SALT ≤ 10 ont été respectivement dans le groupe ritlécitinib 50 mg, durant toute l'étude, et placebo / ritlécitinib 50 mg, durant la période d'extension de 24 semaines, de 31,2 % (n = 39/125) et de 14,1 % (n = 9/64).

3.2.2 Qualité de vie

Dans les études B7981015, B7931005 et B7981032 la qualité de vie a été appréciée à l'aide notamment des questionnaires génériques HADS¹⁸, EQ-5D-5L¹⁹ et SF-36 v2 Acute²⁰ adapté pour évaluer les conséquences de la pelade sur la qualité de vie.

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

3.3 Profil de tolérance

Les données de tolérance de LITFULO (ritlécitinib) sont issues de 4 études :

- l'étude B7981015 de phase IIb/III comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du ritlécitinib selon différents schémas posologiques chez des adultes et adolescents de plus de 12 ans atteints de pelade,

¹⁷ Population ITTm : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.

¹⁸ 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).

¹⁹ EuroQoL 5- dimension 5 -level: il s'agit d'un instrument générique, validé et standardisé qui s'appuie sur un questionnaire de qualité de vie basé sur les préférences patients. Il mesure 5 dimensions (5D), soit la mobilité, les soins personnels, les activités quotidiennes, la douleur et les malaises ainsi que l'anxiété et la dépression. Il est complété par une échelle visuelle analogique, consistant en une ligne de 20 cm, graduée de 0 à 100, où le patient doit indiquer comment il évalue son état de santé actuel, 0 étant le pire état possible et 100 le meilleur.

²⁰ Le questionnaire SF-36 est constitué de 36 questions qui concernent les quatre dernières semaines précédant l'interrogation, réparties en 8 dimensions : l'activité physique ; la vie et les relations avec les autres ; les douleurs physiques ; la santé perçue ; la vitalité ; les limitations dues à l'état psychique ; les limitations dues à l'état physique ; la santé psychique.

- l'étude B7931005 de phase IIa comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du ritlécitinib et du brepocitinib chez des adultes atteints de pelade,
- l'étude B7981032 de phase III, d'extension à long terme, ouverte, multicentrique, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du ritlécitinib chez des adultes et des adolescents de plus de 12 ans atteints de pelade,
- l'étude B7981037 de phase IIa comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, visant à évaluer la tolérance du ritlécitinib chez des adultes atteints de pelade.

Compte tenu de l'utilisation de schémas posologiques hors-AMM dans les études B7931005 et B7981037, les résultats de ces études ne seront pas décrits.

Etude B7981015

Au cours des 24 premières semaines de traitement (période en double aveugle), le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) a été de 75,4 % dans le groupe ritlécitinib 50 mg versus 71,0 % dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe ritlécitinib 50 mg (n = 130) versus placebo (n = 131) ont été :

- les rhinopharyngites : 10,0 % versus 6,1 % ;
- les céphalées : 9,2 % versus 8,4 % ;
- les infections des voies respiratoires supérieures : 6,2 % versus 7,6 %.

Durant la même période, le pourcentage de patients ayant eu un EI grave (EIG) a été de 0 % (0/130) dans le groupe ritlécitinib 50 mg et de 2,3 % (3/131) dans le groupe placebo. Dans le groupe placebo, les 3 EIG ont été un avortement spontané, un trouble de conversion et des saignements menstruels abondants.

A la semaine 24, 2 patients (1,5 %) du groupe ritlécitinib 50 mg ont eu un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement lors de la période en double aveugle.

A la semaine 48, les EI les plus fréquemment rapportés sous ritlécitinib ont été similaires à ceux observés à la semaine 24.

Le pourcentage de patients ayant eu un EIG a été de 1,5 % (2/130) dans le groupe ritlécitinib 50 mg (un cas de cancer du sein et une embolie pulmonaire) et 4,5 % (2/66) dans le groupe placebo ayant reçu du ritlécitinib 50 mg à partir de la semaine 24. Ces EIG ont été considérés par l'investigateur comme n'étant pas liés au ritlécitinib, à l'exception d'un cas de cancer du sein dans le groupe ritlécitinib.

Etude B7981032

Seuls les résultats du groupe de patients ayant reçu du ritlécitinib 50 mg une fois par jour durant toute la durée de l'étude seront décrits dans cet avis.

A la date de l'analyse intermédiaire, le pourcentage de patients ayant rapporté un EI a été 74,3 % dans le groupe ritlécitinib 50 mg.

Les EI les plus fréquemment rapportés dans ce groupe ont été une infection au SARS-CoV-2 (11,6 %), des céphalées (8,8 %) et de l'acné (4,6 %).

Le pourcentage de patients ayant eu un EIG a été de 4,1 % (25/603).

Un cas de décès à la suite d'EI d'insuffisance respiratoire aigüe et arrêt cardio-respiratoire dans le groupe ritlécitinib 50 mg a été rapporté mais considéré comme non lié au traitement selon l'investigateur.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous ritlécitinib sont : diarrhée (9,2 %), acné (6,2 %), infections des voies aériennes supérieures (6,2 %), urticaire (4,6 %), rash (3,8 %), folliculite (3,1 %) et sensations vertigineuses (2,3 %).

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

- **les infections** : en cas de survenue d'une infection, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite, le traitement doit être interrompu si un patient développe une infection grave ou opportuniste et en cas d'interruption, le ritlécitinib peut être repris une fois l'infection maîtrisée ;
- **la tuberculose** : les patients doivent faire l'objet d'un dépistage de la tuberculose avant de débiter un traitement par ritlécitinib. Le ritlécitinib ne doit pas être administré aux patients ayant une tuberculose active.
- **les anomalies du bilan hématologique** : le traitement ne doit pas être instauré chez des patients ayant un nombre absolu de lymphocytes inférieur à $0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ ou une numération plaquettaire $<100 \times 10^3/\text{mm}^3$. Le traitement peut être instauré une fois que ces valeurs se sont améliorées au-delà de ces limites.
- la réactivation virale ;
- la vaccination ;
- les événements neurologiques ;
- les tumeurs malignes (dont cancers cutanés non mélanomateux) ;
- les événements thrombo-emboliques veineux ;
- les événements cardiovasculaires majeurs ;
- les médicaments immunosuppresseurs.

Par ailleurs, compte tenu des études toxicologiques chez l'animal ayant montré une toxicité sur la reproduction et des données pharmacodynamiques/pharmacocinétiques chez l'animal ayant montré un passage dans le lait maternel, le ritlécitinib est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. Une contraception doit être envisagée chez les femmes en âge de procréer.

Une surveillance des paramètres biologiques est nécessaire à l'instauration et en cours de traitement (numération plaquettaire, lymphocytes).

Se référer au RCP pour plus de détails.

Le résumé des risques du PGR de LITFULO (ritlécitinib) (version 1.2, 18/07/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Herpes zoster
Risques importants potentiels	Infections graves et opportunistes Tumeurs malignes Événements thromboemboliques, y compris la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et la thrombose artérielle Toxicité embryo-fœtale après exposition in utero Événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) Neurotoxicité*
Informations manquantes	Tolérance à long terme Tolérance à long terme chez les adolescents y compris la croissance et le développement osseux, la maturation et le développement pubertaire

* : Risque considéré comme potentiel consécutivement aux résultats d'une étude préclinique de 9 mois chez le chien, ayant mis en évidence un cas de dystrophie axonale (gonflement axonal dû à l'accumulation de neurofilaments sans signe de dégénérescence axonale) dans le système nerveux central et périphérique.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

LITFULO (ritlécitinib) est présenté sous forme de gélule à prise orale journalière.

3.6 Programme d'études

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

➔ Dans l'indication évaluée

Adulte et adolescents de plus de 12 ans

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
B7931032	Phase III, d'extension à long terme, ouverte, multicentrique, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du ritlécitinib chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans atteints de pelade sévère.	1 ^{er} semestre 2026
B7981037	Phase IIa, randomisée, en double-aveugle, versus placebo, visant à évaluer la tolérance du ritlécitinib chez des adultes entre 18 et 50 ans avec au moins 25 % de perte de cheveux dû à la pelade.	1 ^{er} semestre 2026

➔ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le vitiligo.

4. Discussion

Le laboratoire sollicite l'inscription de LITFULO (ritlécitinib), en gélule dosée à 50 mg, dans le traitement de la pelade sévère de l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.

Le laboratoire a présenté deux études d'efficacité versus placebo et une étude d'extension à long terme chez des adultes et adolescents âgés d'au moins 12 ans atteints de pelade sévère (perte $\geq$ 50 % de cheveux au niveau du cuir chevelu, sans amélioration spontanée au cours des 6 derniers mois). Bien que les études aient été construites pour le développement du ritlécitinib administré à la dose de 200 mg en traitement d'induction pendant 4 semaines puis à la dose de 50 mg en traitement d'entretien, seul le schéma posologique de 50 mg une fois/jour sans dose d'induction a été proposé et validé par l'AMM. Par conséquent, seule l'étude de recherche de dose de phase IIb/III (B7981015) et l'étude B7981032 ont étudié le schéma de 50 mg une fois/jour.

Dans la mesure où, dans la prise en charge actuelle de la pelade, seuls des traitements sans AMM et non recommandés par les sociétés savantes ou consensus d'experts dans cette indication, sont utilisés en pratique et où OLUMIANT (baricitinib) qui a obtenu une AMM dans la pelade de l'adulte le 20/06/2022, n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de LITFULO (ritlécitinib) (date de début d'inclusion : 03/12/2018), le choix du placebo comme comparateur dans ces études était justifié.

Dans les discussions préliminaires concernant l'étude de phase IIb/III (B7981015), des plans d'analyse statistiques différents ont été convenus avec les agences d'enregistrement américaine et européenne. Dans le plan d'analyse statistique demandé par l'EMA, le critère de jugement principal était la réponse $SALT \leq 10$ (au lieu de la réponse $SALT \leq 20$ pour la FDA) à la semaine 24 et le critère de jugement

secondaire clé avec contrôle du risque alpha était le pourcentage de patients répondeurs PGI-C (*Patient Global Impression of Change*) alors qu'aucun critère de jugement secondaire clé avec contrôle du risque alpha n'a été demandé par la FDA. Le seuil de significativité a été fixé à 0,01 selon les recommandations de l'EMA dans le cas d'une absence d'étude confirmatoire (0,00125 pour la FDA). Par ailleurs, le risque alpha a été contrôlé pour tenir compte des deux critères de jugement et des différentes doses testées (excepté la dose la plus faible de 10 mg) à l'aide d'une procédure de tests fermée comportant 8 hypothèses (4 pour chaque critère de jugement).

Dans cette étude, le ritlécitinib 50 mg 1 x/jour a été supérieur au placebo à la semaine 24 sur le pourcentage de patients ayant atteint un score SALT ≤ 10 [score allant de 0 % (aucune perte de cheveux) à 100 % (perte complète des cheveux)] : 13,4 % versus 1,5 % respectivement dans les groupes ritlécitinib 50 mg une fois par jour et placebo, soit une différence de **11,9 % entre les 2 groupes (p = 0,000311)**.

De même, le ritlécitinib 50 mg a été supérieur au placebo sur le pourcentage de patients répondeurs PGI-C (appréciation globale du patient sur le bénéfice du traitement)^{Erreur ! Signet non défini.} à la semaine 24 : 49,17 % dans le groupe ritlécitinib versus 9,23 % dans le groupe placebo, soit une différence de **39,96 % (p < 0,0001)**.

Toutefois, bien que ces deux critères de jugement aient été analysés en tenant compte de la multiplicité des critères de jugement et des différents schémas posologiques selon une procédure hiérarchisée avec répartition et réallocation du risque alpha, le risque alpha a été partiellement contrôlé du fait des différents schémas d'analyses demandés par les différentes agences et en vue d'une publication.

Par ailleurs, l'hypothèse formulée d'une différence d'au moins de 20 % entre le placebo et la dose de ritlécitinib de 200 mg en induction et 50 mg en entretien sur la réponse SALT ≤ 10 n'a pas été atteinte avec la dose de 50 mg ; la taille de l'échantillon aurait pu être réévaluée, celle-ci ayant été estimée sur en tenant compte d'un risque alpha de 5 % au lieu de 1 %.

On dispose également des résultats exploratoires issus de la phase d'extension à la semaine 48, pour lesquels le pourcentage de réponse SALT ≤ 10 a été de 31,2 % (n = 39/125) dans le groupe ritlécitinib 50 mg et de 14,1 % (n = 9/64) dans le groupe placebo (patients ayant reçu du ritlécitinib à partir de la semaine 24).

La qualité de vie a été appréciée à l'aide d'échelles validées et pertinentes, HADS, EQ-5D-5L et SF-36 v2 Acute 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, émotionnel et social.

Le profil de tolérance de LITFULO (ritlécitinib) est principalement caractérisé par des diarrhées (9,2 %) et des infections des voies aériennes supérieures (6,2 %). Les données de tolérance à long terme sont actuellement limitées à la semaine 52 de l'étude B7931005. Les résultats finaux de l'étude d'extension à long terme B7981032 avec 3 ans de recul sont prévus pour début 2026.

Le ritlécitinib est un inhibiteur oral covalent et irréversible, à travers le blocage du site de liaison de l'adénosine triphosphate (ATP) :

- de Janus Kinases (JAK), sélectif de JAK3
- des 5 kinases de la famille TEC (BMX, BTK, ITK, TEC, TXK).

Toutefois, compte tenu de l'activité anti-JAK du ritlécitinib et malgré l'absence de relation clairement établie, les risques de tumeurs malignes, de cancers cutanés non-mélanomes (CCNM), d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM) et d'autres EI cardiovasculaires et thromboemboliques

associés aux anti-JAK, ne peuvent être totalement écartés avec le ritlécitinib uniquement sur la base des études cliniques disponibles.

Il est à noter que des cas d'événements thromboemboliques veineux et artériels, dont des cas de EICM, et des cas de tumeurs malignes notamment des cancers cutanés non mélanomateux (CCNM) ont été rapportés chez les patients recevant le ritlécitinib.

Dans l'état actuel des données, les risques de tumeurs malignes, d'infections graves, d'EICM et d'événements thromboemboliques veineux sont considérés dans le PGR comme des risques importants potentiels et le renforcement des mises en gardes, des contre-indications et précautions d'emploi du RCP (notamment chez les patients de plus de 65 ans, les patients à risque cardio-vasculaire ou de tumeurs malignes), consécutif à la réévaluation de classe des anti-JAK effectuée par le PRAC (suivi de la décision européenne du 10/03/2023), n'a pas été appliqué au RCP de LITFULO (ritlécitinib).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire modeste de LITFULO (ritlécitinib) sur la morbidité dans le strict 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

La Commission considère que LITFULO (ritlécitinib) est un traitement de 1^{re} intention dans le traitement de la pelade sévère de l'adulte et de l'adolescent âgés de 12 ans et plus.

En l'absence de comparaison au baricitinib (OLUMIANT, anti-JAK) du fait de développements concomitants chez l'adulte, la place du ritlécitinib par rapport à ce médicament ne peut être précisée chez l'adulte. Cependant, la Commission souligne que la qualité de la démonstration chez l'adulte est plus faible que celle du baricitinib (OLUMIANT).

La prescription de LITFULO (ritlécitinib) 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).

Il existe des données limitées sur l'utilisation du ritlécitinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction et s'est révélé tératogène chez les rats et les lapins à des doses élevée. LITFULO (ritlécitinib) est contre-indiqué pendant la grossesse. Des données chez l'animal ont montré une excrétion du ritlécitinib dans le lait ; on ne dispose pas de données chez la femme. LITFULO (ritlécitinib) est contre-indiqué pendant l'allaitement.

La Commission souhaite rappeler que le ritlécitinib n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 1 mois après l'administration de la dernière dose de ritlécitinib.

Une surveillance biologique est nécessaire à l'instauration et en cours de traitement (numération plaquettaire, lymphocytes).

Bien que le RCP de LITFULO (ritlécitinib) ne restreigne pas son utilisation dans les populations à risque d'effets indésirables cardiovasculaires, thrombotiques et cancéreux identifiés pour les

autres anti-JAK par le PRAC et dans l'attente de données de tolérance complémentaires, la Commission recommande une utilisation prudente du ritlécitinib à réserver, comme pour les autres anti-JAK, en l'absence d'alternative appropriée dans les populations à risque suivantes :

- les patients âgés de 65 ans et plus ;
- les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (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).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont :

- **Chez l'adulte** dans le périmètre de l'indication de l'AMM : OLUMIANT (baricitinib).
- **Chez l'adolescent âgés de 12 ans et plus** dans l'indication de l'AMM : LITFULO (ritlécitinib) étant le 1^{er} traitement médicamenteux à obtenir une AMM dans le traitement de la pelade sévère chez l'adolescent 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 chez l'adolescent âgés de 12 ans et plus.

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, émotionnel et social des patients se traduisant en une baisse de l'estime de soi et un renfermement sur soi.
- ➔ LITFULO (ritlécitinib), gélule, est un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention de la pelade sévère de l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. Sa prescription doit être faite dans le strict respect du RCP et des recommandations de la Commission (voir § 4.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique).

➔ 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 1,04 % (tous niveaux de gravité confondus) de la population française,
- du besoin médical partiellement couvert chez l'adulte et non couvert chez l'adolescent,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu de :
 - l'impact supplémentaire modeste démontré sur la morbidité et l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,

- l'absence d'impact démontré sur le parcours de soin ou de vie du patient,
- l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,

LITFULO (ritlécitinib) 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 LITFULO 50 mg (ritlécitinib), gélule, est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de LITFULO 50 mg (ritlécitinib), gélule, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et à la posologie de l'AMM.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'un besoin médical partiellement couvert chez l'adulte et non couvert chez l'adolescent dans le traitement de la pelade sévère ;
- de la démonstration de la supériorité du ritlécitinib 50 mg 1x/jour par rapport au placebo chez des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus ayant une pelade sévère à très sévère dans une étude de phase IIb/III sur le critère de jugement principal en termes d'étendue de la pelade et le critère de jugement secondaire clé en termes d'appréciation globale par le patient de l'état d'amélioration de la pelade ;
- du profil de tolérance du ritlécitinib marqué principalement par l'augmentation des infections (rhinopharyngite ou une infection des voies aériennes supérieures principalement), des diarrhées et de l'acné ;

mais prenant en compte :

- une quantité d'effet modeste par rapport au placebo :
 - sur le critère de jugement principal évaluant la repousse des cheveux sur plus de 90 % du cuir chevelu (soit un score absolu SALT $\leq$ 10) évalué à la semaine 24 (13,4 % versus 1,5 %, $p = 0,000311$),
 - sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé évaluant le pourcentage de patients appréciant leur pelade comme « modérément amélioré » ou « grandement améliorée » à la semaine 24 par rapport à l'inclusion (49,17 % dans le groupe ritlécitinib versus 9,23 %, $p < 0,0001$) ;
- la qualité de la démonstration peu robuste reposant uniquement sur une seule étude pivot de phase IIb/III, avec des limites méthodologiques notamment :
 - un risque alpha partiellement contrôlé car la multiplicité des plans d'analyse statistique (pour l'EMA, la FDA et en vue d'une publication) n'a pas été prise en compte dans la méthode de contrôle du risque alpha,
 - l'hypothèse formulée d'une différence d'au moins 20 % entre le placebo et la dose de ritlécitinib de 200 mg en induction et 50 mg en entretien sur la réponse SALT $\leq$ 10 n'a pas été atteinte avec la dose de 50 mg ;

- 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 ;
- les 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 ;
- le fait que les données disponibles ne permettent pas de le situer par rapport au baricitinib (OLUMIANT) disposant d'une AMM chez l'adulte, en l'absence de donnée comparative entre les deux traitements compte tenu d'un développement concomitant,

la Commission considère que LITFULO 50 mg (ritléctinib), gélule apporte une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) :

- **au même titre qu'OLUMIANT (baricitinib), dans la stratégie de prise en charge de la pelade sévère chez l'adulte,**
- **dans la stratégie de prise en charge de la pelade sévère de l'adolescent âgés de 12 ans et plus.**

5.5 Population cible

La population cible de LITFULO (ritléctinib) correspond aux patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de pelade sévère (atteinte ≥ 50 % du cuir chevelu).

D'après une étude épidémiologique française²¹, la prévalence de la pelade est estimée à environ 1,04 % dans la population française. Après extrapolation à la population française à partir de 12 ans au 1^{er} janvier 2023, la pelade toucherait environ 612 161 personnes âgées de 12 ans et plus.

Selon une étude transversale américaine parue en 2020²² et selon un avis d'expert, près de 10 % des patients seraient atteints d'une pelade sévère (définie par un score SALT ≥ 50 %), soit 61 216 patients.

La population cible est estimée à 61 216 patients.

5.6 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

²¹ Richard, M. A. et al. Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the << OBJECTIFS PEAU >> study. J Eur Acad Dermatol Venereol 32, 1967-1971 (2018). <https://doi.org/10.1111/jdv.14959>

²² 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

6. Annexe

Annexe 1 : Schéma de la procédure de tests multiples de l'étude B7981015

