

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

baricitinib

OLUMIANT 2 mg et 4 mg,

comprimé pelliculé

Inscription : extension du périmètre de
remboursement

Adopté par la Commission de la transparence le 18 février 2026

- Arthrite juvénile idiopathique
- Adolescent / Enfant (≥ 2 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-]), oligoarticulaire étendue, l'arthrite liée à l'enthésite et du rhumatisme psoriasique juvénile, chez les patients âgés de 2 ans et plus ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) dont au moins un anti-TNF lorsque cela est possible.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Compte tenu :

- de l'absence de donnée comparative directe versus biothérapie (notamment anti-TNF), alors que celle-ci était réalisable ;
- et du surrisque lié à la tolérance (événements cardiovasculaires majeurs, cancer, thromboembolie veineuse, infections graves, décès) par rapport aux anti-TNF, identifié lors de la réévaluation du PRAC,

OLUMIANT (baricitinib) est un traitement de fond de l'AJI polyarticulaire, l'AJI oligoarticulaire étendue, l'arthrite liée à l'enthésite et du rhumatisme psoriasique juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) dont au moins un anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus) lorsque cela est possible.

En l'absence de comparaison robuste de OLUMIANT (baricitinib) aux autres options thérapeutiques disponibles, mais compte tenu du profil de tolérance des anti-JAK, en 3^e ligne et plus, si un changement de cible thérapeutique est envisagé, ROACTEMRA (tocilizumab) et ORENCIA (abatcept) pour l'AJI polyarticulaire, ROACTEMRA (tocilizumab) pour l'AJI oligoarticulaire étendue et COSENTYX (sécukinumab) pour l'AJI liée l'enthésite et psoriasique peuvent être privilégiés par rapport OLUMIANT (baricitinib). Le choix du traitement doit prendre en compte le profil clinique du patient et notamment son âge.

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 identifiés comme à surrisque d'effets indésirables :

- les patients âgés de 65 ans et plus ;
- les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (tels que les fumeurs actifs ou les 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'OLUMIANT (baricitinib) est envisagée, il convient de tenir compte de la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques et lipidiques), de même que des incertitudes qui persistent sur la tolérance, en particulier celles relatives aux risques d'événements cardiovasculaires 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 après l'arrêt du traitement (voir le RCP et <http://le-crat.fr/> et pour plus de précisions).

Service médical rendu (SMR)

- **IMPORTANT** uniquement dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-]), oligoarticulaire étendue, l'arthrite liée à l'enthésite et du rhumatisme psoriasique juvénile, chez les patients âgés de 2 ans et plus ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) dont au moins un anti-TNF lorsque cela est possible.
- **INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations 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)

Pas de progrès dans la prise en charge.

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de la poursuite de traitement par baricitinib en association ou non au méthotrexate par rapport à la mise sous placebo sur le délai de survenue d'une poussée de la maladie chez des enfants (2 ans à < 18 ans) atteints d'arthrite juvénile idiopathique (polyarticulaire FR+ ou FR-, oligoarticulaire étendue, liée à l'enthésite ou psoriasique) ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à au moins un autre traitement de fond conventionnel ou biologique (cDMARD et bDMARD) et répondeurs PedACR30 à l'issue d'une période initiale de traitement de 12 semaines par baricitinib ;
- du profil de tolérance cohérent avec celui établi chez les patients adultes ;

Mais également :

- de l'absence de données robustes sur la qualité de vie et la réduction de l'activité de la maladie (score JADAS) ainsi que sur l'efficacité structurale ;
- de l'absence de comparaison aux alternatives disponibles, comme les anti-TNF, alors qu'une comparaison directe était possible ;

– du surrisque lié à la tolérance (événements cardiovasculaires majeurs, cancer, thromboembolie veineuse, infections graves, décès) par rapport aux anti-TNF, identifié lors de la réévaluation du PRAC ;

la Commission considère que OLUMIANT 2 mg et 4 mg (baricitinib), comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-]), oligoarticulaire étendue, de l'arthrite liée à l'enthésite et du rhumatisme psoriasique juvénile, chez les patients âgés de 2 ans et plus ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) dont au moins un anti-TNF lorsque cela est possible, qui comprend les comparateurs pertinents cités dans le paragraphe 5.2.

Population cible	La population cible est estimée au maximum à 500 patients.
Demande de données	La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude d'extension OLE JAHX en cours (résultats attendus pour 2031).
Recommandations particulières	La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette nouvelle indication.

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	10
2.3 Couverture du besoin médical	17
3. Synthèse des données	17
3.1 Données disponibles	17
3.2 Synthèse des données d'efficacité	17
3.2.1 Etude JUVE-BASIS (JAHV)	17
3.3 Qualité de vie	22
3.4 Profil de tolérance	23
3.4.1 Données issues de l'étude JUVE-BASIS(JAHV)	23
3.4.2 Données issues du RCP	24
3.4.3 Données issues du PGR	25
3.4.4 Données issues des PSUR	25
3.4.5 Rappel de la réévaluation par le PRAC de la classe des anti-JAK	25
3.5 Modification du parcours de soins	26
3.6 Programme d'études	26
4. Discussion	27
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	29
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	29
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	30
5.3 Service Médical Rendu	30
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	32
5.5 Population cible	32
5.6 Demande de données	33
5.7 Autres recommandations de la Commission	33

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 – Février 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription : extension du périmètre de remboursement
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM : « Le baricitinib est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) conventionnels synthétiques ou biologiques antérieurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-], et oligoarthrite étendue), – Arthrite liée à l'enthésite, et – Rhumatisme psoriasique juvénile. <p>Le baricitinib peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate. »</p> <p>Périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire : « traitement de l'arthrite juvénile idiopathique active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) dont au moins une biothérapie lorsque cela est possible. »</p> <p>Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'indication de l'AMM.</p>
DCI (code ATC)	baricitinib (L04AF02)
Présentations concernées	<p>OLUMIANT 2 mg, comprimé pelliculé</p> <ul style="list-style-type: none"> – plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 300 873 6 7) <p>OLUMIANT 4 mg, comprimé pelliculé</p> <ul style="list-style-type: none"> – plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 28 comprimé(s) (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 (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (AMM 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 : extensions d'indication dans la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte – 20/06/2022 : extensions d'indication dans la pelade sévère de l'adulte – 15/09/2023 : extensions d'indication dans l'arthrite juvénile idiopathique active chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus – 18/10/2023 : extensions d'indication dans la dermatite atopique modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus <p>PGR européen</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p>
Conditions et statuts	<ul style="list-style-type: none"> – Conditions de prescription et de délivrance <ul style="list-style-type: none"> • Liste I

	<ul style="list-style-type: none"> • Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle • Médicament de prescription initiale et renouvellement réservés à certains médecins spécialistes (PRS) : rhumatologie, dermatologie, médecine interne et allergologie <p>– Statut particulier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Médicament d'exception
Posologie dans l'indication évaluée	<p>La dose journalière recommandée de baricitinib est de :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 4 mg pour les enfants pesant 30 kg ou plus ; – 2 mg pour les patients pesant entre 10 kg et moins de 30 kg. <p>L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les enfants qui n'obtiennent pas de bénéfice thérapeutique après 12 semaines de traitement.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un immunosuppresseur sélectif des Janus kinases (anti-JAK).
Mécanisme d'action	<p>Le baricitinib est un inhibiteur sélectif et réversible des Janus kinases (JAK) 1 et JAK2. Dans des tests d'activité d'enzymes isolées, le baricitinib a inhibé l'activité de JAK1, JAK2, de la tyrosine kinase 2 et de JAK3 avec des valeurs de CI50 de 5,9, 5,7, 53 et > 400 nM respectivement.</p> <p>Les Janus kinases (JAK) sont des enzymes qui sont impliquées dans la transduction des signaux intracellulaires provenant de récepteurs membranaires pour un certain nombre de cytokines et de facteurs de croissance impliqués dans l'hématopoïèse, l'inflammation et la fonction immunitaire. Dans la voie de signalisation intracellulaire, les JAK phosphorylent et activent des transducteurs de signaux et activateurs de transcription (STATs), qui activent l'expression des gènes dans la cellule. Le baricitinib module ces voies de signalisation par inhibition partielle de l'activité enzymatique de JAK1 et de JAK2, réduisant ainsi la phosphorylation et l'activation des STAT.</p>
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – En Europe : OLUMIANT (baricitinib) est pris en charge en Allemagne et aux Pays-Bas dans l'indication de l'AMM. – Aux Etats-Unis : OLUMIANT (baricitinib) ne dispose pas à ce jour d'une AMM.
Autres indications de l'AMM	<p>OLUMIANT (baricitinib) est également indiqué dans le traitement de :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte – la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte et chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus – la pelade sévère chez l'adulte
Rappel des évaluations précédentes	<p>La CT a déjà évalué OLUMIANT (baricitinib) dans les indications suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – « traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) » et lui a octroyé un SMR important uniquement chez les patients ayant une intolérance ou une réponse inadéquate à un ou plusieurs DMARD dont au

	<p>moins un anti-TNF et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique (Avis de primo-inscription du 21/06/2017¹ et de réévaluation du 29/11/2023²)</p> <ul style="list-style-type: none"> – « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique » et lui a octroyé un SMR faible uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique (Avis d'extension d'indication du 03/02/2021³ et de réévaluation du 25/10/2023⁴) – « traitement de la pelade sévère de l'adulte » et lui a octroyé un SMR important dans l'indication de l'AMM et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique (Avis d'extension d'indication du 25/10/2023⁵) – « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère des patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique » et lui a octroyé un SMR faible dans l'indication de l'AMM et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique (Avis d'extension d'indication du 17/12/2025⁶)
<p>Evaluation par la Commission</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 18 février 2026. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie⁷

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) désigne un groupe hétérogène de rhumatismes inflammatoires d'étiologie inconnue, pouvant évoluer sur plusieurs années et dans certains cas persister à l'âge adulte.

Le diagnostic initial d'AJI doit être fait en lien avec un centre de référence ou de compétences en rhumatologie pédiatrique et n'est confirmé, selon la définition actuelle, qu'après au moins 6 semaines d'évolution sans cause reconnue (infectieuse, tumorale ou autre).

Il existe différentes formes d'AJI, chacune ayant des caractéristiques spécifiques liées à :

- la localisation et le nombre d'articulations touchées,
- la présence ou non de signes inflammatoires,
- l'âge de début de la maladie et l'évolution de la maladie,
- l'existence éventuelle de manifestations extra-articulaires (uvéites, fatigue, problèmes de croissance).

¹ HAS. Avis CT OLUMIANT (baricitinib) dans la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte. 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16116_OLUMIANT_PIC_INS_Avis%20CT16116.pdf

² HAS. Avis CT Réévaluation anti-JAK dans la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte. 2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20328_REEVALUATION_ANTI-JAK_PR_AvisDef_modifiee20122023_CT20311&20328&20324&20321.pdf

³ HAS. Avis CT OLUMIANT (baricitinib) dans la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte. 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18912_OLUMIANT_PIC_EI_DA_AvisDef_CT18912.pdf

⁴ HAS. Avis CT Réévaluation anti-JAK dans la dermatite atopique modérée à sévère. 2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20319_REEVALUATION_ANTI-JAK_DA_AvisDef_CT20319&20329&20325.pdf

⁵ HAS. Avis CT OLUMIANT (baricitinib) dans la pelade sévère chez l'adulte. 2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3472152/fr/olumiant-baricitinib-pelade

⁶ HAS. Avis CT OLUMIANT (baricitinib) dans la dermatite atopique modérée à sévère des patients pédiatriques. 2025. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21504_OLUMIANT_DA_enfants_PIC_EI_AvisDef_CT21504.pdf

⁷ HAS. Protocole National de Diagnostic et de Soins. Arthrites Juvéniles Idiopathiques. 2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-02/pnds_aji_decembre_2023_vf.pdf

Selon la classification de l'*International League of Associations for Rheumatology (ILAR)*⁸, l'AJI compte sept entités cliniques différentes, chacune ayant une présentation clinique distincte et dans certains cas un terrain génétique différent :

- forme systémique d'AJI (FS-AJI), dite maladie de Still (4-17 % des cas),
- **AJI oligoarticulaire** qui se décompose en deux sous-groupes (persistante ou **étendue**) en fonction de l'évolution après 6 mois (30-60 % des cas),
- **AJI polyarticulaire sans facteur rhumatoïde FR-** dite séronégative (11-28 %),
- AJI associée aux enthésopathies ou **arthrite liée à l'enthésite** (10-20 %),
- **AJI psoriasique** ou rhumatisme psoriasique juvénile (jusqu'à 10 %),
- **AJI polyarticulaire avec facteur rhumatoïde FR+** (polyarthrite rhumatoïde juvénile) (2-7 %),
- arthrites inclassables ou indifférenciées.

Une nouvelle classification en 5 formes, proposée par la *Pediatric Rheumatology European Society (PReS)*, est en cours de validation⁹.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)^{10,11}

L'AJI polyarticulaire touche au moins 5 articulations dans les 6 premiers mois d'évolution. L'âge de début est variable et une prédominance féminine est retrouvée. Elle regroupe deux entités différentes selon la présence ou l'absence du facteur rhumatoïde de type IgM :

- **L'AJI polyarticulaire avec facteur rhumatoïde FR+**, aussi appelée polyarthrite rhumatoïde juvénile. Les patients sont souvent diagnostiqués à la fin de l'enfance/adolescence, généralement entre l'âge de 10 et 12 ans. Comme dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte, les patients ont une arthrite polyarticulaire chronique symétrique et érosive.
- **L'AJI polyarticulaire sans facteur rhumatoïde FR-**, dite séronégative. Cette forme est hétérogène sur le plan clinique. On distingue deux groupes de patients en fonction de l'âge d'apparition et de la distribution de l'arthrite :
 - une forme précoce, apparaissant généralement entre l'âge de 2 et 6 ans, avec une atteinte asymétrique des articulations, une possible inflammation oculaire (uvéite antérieure chronique asymptomatique) et la présence d'anticorps antinucléaires.
 - une forme tardive, apparaissant vers l'âge de 10 ans, qui se distingue par une distribution souvent symétrique et une atteinte des articulations distales (généralement les petites articulations des mains, des poignets et des genoux).

Arthrite juvénile idiopathique oligoarticulaire¹²

L'AJI oligoarticulaire touche moins de 5 articulations dans les 6 premiers mois d'évolution. Elle débute entre l'âge de 2 et 4 ans, avec une prédominance féminine.

⁸ Petty RE et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004.

⁹ Alberto Martini et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. J Rheumatol. 2019.

¹⁰ Orphanet: Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire avec facteur rhumatoïde. Disponible sur : <http://www.orpha.net/fr/disease/detail/85435>

¹¹ Orphanet: Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire sans facteur rhumatoïde. Disponible sur: <http://www.orpha.net/fr/disease/detail/85408>

¹² Orphanet: Arthrite juvénile idiopathique oligoarticulaire. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/85410>

L'atteinte articulaire est typiquement asymétrique et prédomine aux membres inférieurs (genou, pied). L'association de cette forme d'arthrite avec une iridocyclite non symptomatique (pas de douleur ni de rougeur visible) est une spécificité présente dans un tiers des cas.

L'oligoarthrite est divisée en deux sous-catégories, en fonction du nombre d'articulations affectées après 6 mois :

- une forme persistante concernant les patients avec 1 à 4 articulations touchées ;
- **une forme étendue**, aussi appelée extensive, concernant les patients ayant plus de 4 articulations affectées.

Arthrite juvénile idiopathique liée à l'enthésite¹³

L'AJI liée à l'enthésite se traduit principalement par une arthrite et/ou une atteinte des enthèses et/ou une uvéite antérieure aiguë et symptomatique. L'atteinte est le plus souvent oligoarticulaire durant les 6 premiers mois de la maladie (4 articulations touchées au maximum) ; les articulations les plus communément touchées lors du diagnostic étant les articulations des membres inférieurs : sacro-iliaques, les genoux, les chevilles et les hanches (moins atteintes dans les autres formes non systémiques). Il n'est pas rare que la maladie affecte également les petites articulations des pieds et des orteils. Les manifestations axiales lombalgies et fessalgies ne sont présentes initialement que chez 25 % des patients mais deviennent plus fréquentes après quelques années d'évolution. Elle débute en moyenne vers l'âge de 10 ans, avec une prédominance masculine (environ 60 % des cas).

Arthrite juvénile idiopathique psoriasique¹⁴

L'AJI psoriasique est une entité hétérogène caractérisée par la présence d'arthrite et de psoriasis, ou à défaut d'une arthrite accompagnée d'au moins deux des caractéristiques suivantes : présence de piqueté unguéal, onycholyse, dactylite, ou antécédents familiaux de psoriasis chez un parent du premier degré.

La nouvelle classification des AJI proposera de ne plus individualiser cette forme d'AJI, qui regroupe deux formes différentes :

- l'une plus fréquente chez les filles avec un âge de début de l'ordre de 6 ans, proche des oligoarthrites avec risque d'uvéite ;
- l'autre, plus fréquente chez les garçons, avec un âge de début après 6-8 ans, proche des spondylarthropathies.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie⁷

Ces affections sont en général d'évolution longue, sur plusieurs années, et peuvent dans certains cas persister à l'âge adulte.

L'atteinte articulaire inflammatoire (arthrite) se traduit par des tableaux cliniques variés pouvant inclure :

- des douleurs dites d'horaire inflammatoire (c'est à dire prédominant le matin et la nuit avec dérouillage matinal),
- et/ou des gonflements liés à un épanchement et/ou un épaissement synovial (synovite),
- et/ou une raideur des articulations.

¹³ Orphanet : Arthrite juvénile idiopathique associée aux enthésopathies. Disponible sur: <http://www.orpha.net/fr/disease/detail/85438>

¹⁴ Orphanet : Arthrite juvénile idiopathique associée au psoriasis. Disponible sur: <http://www.orpha.net/fr/disease/detail/85436>

Ces atteintes entraînent des modifications structurales telles que la destruction articulaire ou un remodelage osseux, pouvant mener à un handicap fonctionnel important.

En l'absence de prise en charge adaptée, l'AJI a un impact significatif sur la qualité de vie des patients et des aidants. Les manifestations douloureuses et les atteintes articulaires sont associées à des troubles du sommeil et à des limitations fonctionnelles, affectant notamment les activités quotidiennes et scolaires (écriture, station assise prolongée, déplacements, port de charges). Ces limitations peuvent restreindre la participation aux activités physiques, sportives et de loisirs, et s'accompagner de difficultés scolaires, incluant un absentéisme accru, avec des répercussions organisationnelles pour les familles.¹⁵

Épidémiologie⁷

La prévalence des arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) en Europe et en Amérique du Nord varie de 16 à 150/100 000 enfants. En France, on estime la prévalence aux alentours de 5 000 patients.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge thérapeutique de l'AJI en France est multidisciplinaire, en milieu spécialisé, et se base sur les recommandations du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de 2023⁷.

L'objectif principal du traitement est de maîtriser l'inflammation afin de soulager les douleurs et la raideur articulaire, tout en prévenant ou ralentissant les lésions articulaires à long terme.

Cette prise en charge repose sur :

- des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) ;
- des traitements de fond, qui peuvent être :
 - conventionnels (cDMARDs¹⁶) comme le méthotrexate (le plus utilisé) ou le léflunomide (utilisation hors AMM), ou
 - biologiques (bDMARDs¹⁷), notamment les anti-TNFalpha et les anti-interleukines, et synthétiques (sDMARDs) comme les inhibiteurs des Janus kinases (anti-JAK).

AJI polyarticulaire avec (FR+) ou sans (FR-) facteur rhumatoïde

Les traitements de fond disposant d'une AMM et pris en charge dans l'AJI^p sont :

- en 2^e ligne de traitement, soit après échec de cDMARDs :
 - deux anti-TNF, sous forme IV et SC :
 - **ENBREL** (étanercept) et ses biosimilaires chez l'enfant et adolescent à partir de 2 ans ;
 - **HUMIRA** (adalimumab) et ses biosimilaires, seul ou en association au méthotrexate chez l'enfant et adolescent à partir de 2 ans ;
 - un anti-IL 6, sous forme SC et IV : **ROACTEMRA** (tocilizumab), seul ou en association au méthotrexate chez l'enfant et adolescent à partir de 2 ans ;
 - un inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T, sous forme IV et SC : **ORENCIA** (abatacept), seul ou en association au méthotrexate chez l'enfant et adolescent à partir de 6 ans ;

¹⁵ Min M et al. Experiences of living with juvenile idiopathic arthritis: a qualitative systematic review protocol. JBI Evidence Synthesis. 2020.

¹⁶ Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs.

¹⁷ Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs.

- en 3^e ligne de traitement : en cas de réponse inadéquate à au moins un traitement par DMARD, dont au moins un anti-TNF lorsque cela est possible :
 - un inhibiteur de JAK, administré par prise orale (PO) : **XELJANZ** (tofacitinib), seul ou en association avec le méthotrexate chez l'enfant et adolescent à partir de 2 ans.

A noter que SIMPONI (golimumab) dispose également d'une AMM, mais n'est pas pris en charge en France dans cette indication (SMR insuffisant – avis CT du 05/12/2018¹⁸).

AJI oligoarticulaire étendue

Les traitements de fond disposant d'une AMM et pris en charge dans l'AJI oligoarticulaire étendue sont :

- en 2^e ligne de traitement, soit après échec de cDMARDs :
 - un anti-TNF sous forme SC : **ENBREL** (étanercept) et ses biosimilaires chez l'enfant et adolescent à partir de 2 ans ;
 - un anti-IL-6 sous forme SC et IV : **ROACTEMRA** (tocilizumab), seul ou en association au méthotrexate chez l'enfant et adolescent à partir de 2 ans ;
- en 3^e ligne de traitement, en cas de réponse inadéquate à au moins un traitement par DMARD, dont au moins un anti-TNF lorsque cela est possible :
 - un inhibiteur de JAK, sous forme PO : **XELJANZ** (tofacitinib), seul ou en association avec le méthotrexate chez l'enfant et adolescent à partir de 2 ans ;

AJI liée à l'enthésite

Les traitements de fond disposant d'une AMM et pris en charge dans l'arthrite liée à l'enthésite sont :

- en 2^e ligne de traitement, soit après échec de csDMARDs (pour les formes périphériques) :
 - deux anti-TNF, sous forme IV et SC :
 - **ENBREL** (étanercept) et ses biosimilaires, chez l'adolescent à partir de 12 ans ;
 - **HUMIRA** (adalimumab) et ses biosimilaires, chez l'enfant et adolescent à partir de 6 ans ;
 - un anti-IL17, sous forme SC : **COSENTYX** (sécukinumab), chez l'enfant et adolescent à partir de 6 ans, seul ou en association avec le méthotrexate (un anti-TNF en 2^{ème} ligne est à privilégier) ;
- en 3^e ligne de traitement, en cas de réponse inadéquate à au moins un traitement par DMARD, dont au moins un anti-TNF lorsque cela est possible :
 - Un anti-IL17, sous forme SC : **COSENTYX** (sécukinumab), seul ou en association avec le méthotrexate chez l'enfant et adolescent à partir de 6 ans.

AJI psoriasique

Les traitements de fond disposant d'une AMM et pris en charge dans l'AJI psoriasique sont :

- en 2^e ligne de traitement, soit après échec de csDMARDs :
 - Un anti-TNF, sous forme SC : **ENBREL** (étanercept) et ses biosimilaires, chez l'adolescent à partir de 12 ans ;

¹⁸ HAS. Avis CT SIMPONI dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17072_SIMPONI_PIC_EIT_AJIp_Avis2_CT17072.pdf

- Un anti-IL17, sous forme SC : **COSENTYX** (sécukinumab), seul ou en association avec le méthotrexate chez l'enfant et adolescent à partir de 6 ans (un anti-TNF en 2^{ème} ligne est à privilégier à partir de 12 ans, excepté lorsqu'il existe une atteinte psoriasique cutanée) ;
- en 3^e ligne de traitement, en cas de réponse inadéquate à au moins un traitement par DMARD, dont au moins un anti-TNF lorsque cela est possible :
 - un anti-JAK, sous forme PO : **XELJANZ** (tofacitinib), seul ou en association avec le méthotrexate chez l'enfant à partir de 2 ans.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents de COSENTYX (sécukinumab) dans le périmètre de l'évaluation sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) conventionnels synthétiques ou biologiques antérieurs, dans les formes suivantes :

- AJI polyarticulaire (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-]) ;
- AJI oligoarticulaire ;
- AJI liée à l'enthésite, et
- AJI psoriasique.

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire avec ou sans facteur rhumatoïde rapportant les conclusions de la Commission de la transparence

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anti-TNF alpha				
ENBREL (étanercept) Pfizer et ses biosimilaires	Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au MTX.	02/10/2002 (Inscription à partir de 4 ans)	Important	ASMR II dans la prise en charge
		11/04/2012 (Inscription à partir de 2 ans)		
		10/07/2019 (Renouvellement d'inscription)		
HUMIRA (adalimumab) Abbvie et ses biosimilaires	HUMIRA en association au MTX est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez les patients à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. HUMIRA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée. HUMIRA n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.	24/06/2009 (Inscription à partir de 13 ans)	Important	ASMR V dans la prise en charge
		18/09/2013 : (Inscription à partir de 2 ans)		ASMR V vs ENBREL (étanercept)
		22/06/2016 (Renouvellement d'inscription)		NR
Anti-IL6				
ROACTEMRA IV (tocilizumab) Roche	ROACTEMRA en association au méthotrexate (MTX) est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et oligoarthrite étendue) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX.	23/07/2014 (Inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge
ROACTEMRA SC (tocilizumab) Roche		03/10/2018 (Inscription)		ASMR V vs ROACTEMRA IV (tocilizumab)
Inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T				
ORENCIA IV		05/01/2011	Important	

(abatacept) Bristol-Myers Squibb	ORENCIA, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l' arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par DMARD. ORENCIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou si le traitement par méthotrexate est inadapté.	(Inscription en association au MTX) 02/10/2019 (Inscription en monothérapie en cas d'intolérance au MTX)		ASMR V dans la prise en charge
ORENCIA SC (abatacept) Bristol-Myers Squibb	ORENCIA solution injectable en seringue préremplie, est indiqué en association avec le méthotrexate, dans le traitement de l' arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par DMARD. ORENCIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou si le traitement par méthotrexate est inadapté.	02/10/2019 (Inscription)		ASMR V vs ORENCIA SC (abatacept)

Anti-JAK

XELJANZ (tofacitinib) Pfizer	XELJANZ est indiqué dans le traitement de l' arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-]) et oligoarthritis étendue) et du rhumatisme psoriasique (RP) juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur.	20/04/2022 (Inscription) 25/10/2023 (Réévaluation)	Important	ASMR V dans la prise en charge
------------------------------------	---	---	-----------	--------------------------------

SIMPONI (golimumab) dispose également d'une AMM dans « dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants avec un poids corporel d'au moins 40 kg, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un précédent traitement par le MTX » mais a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 05/12/2018¹⁸). Il n'est donc pas considéré comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation.

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans l'arthrite juvénile idiopathique oligoarticulaire rapportant les conclusions de la Commission de la transparence

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anti-TNF alpha				
ENBREL (étanercept) Pfizer et ses biosimilaires	Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l' oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au MTX.	17/06/2015 (Inscription)	Modéré	ASMR V dans la prise en charge
		10/07/2019 (Renouvellement d'inscription)		NR
		10/07/2019 (Renouvellement d'inscription)		

Anti-IL6

ROACTEMRA IV (tocilizumab) Roche	ROACTEMRA en association au méthotrexate (MTX) est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) (facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthrite étendue) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX.	23/07/2014 (Inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge
ROACTEMRA SC (tocilizumab) Roche		ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadapté.		03/10/2018 (Inscription)

Anti-JAK

XELJANZ (tofacitinib) Pfizer	XELJANZ est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-] et oligoarthrite étendue) et du rhumatisme psoriasique (RP) juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur.	20/04/2022 (Inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge
		25/10/2023 (Réévaluation)		

Tableau 3 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans l'arthrite juvénile idiopathique liée à l'enthésite rapportant les conclusions de la Commission de la transparence

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
--------------------------	---------------------	----------------	-----	------

Anti-TNF alpha

HUMIRA (adalimumab) Abbvie et ses biosimilaires	Traitement de l' arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel.	01/04/2015 (Inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge
		22/06/2016 (Renouvellement d'inscription)		NR
ENBREL (étanercept) Pfizer et ses biosimilaires	Traitement de l' arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence	22/06/2016 (Inscription)	Modéré	ASMR V dans la prise en charge
		10/07/2019 (Renouvellement d'inscription)		NR

Anti-IL17

COSENTYX (sécukinumab) Novartis Pharma	COSENTYX est indiqué dans le traitement de l' arthrite juvénile active liée à l'enthésite chez les patients âgés de 6 ans et plus en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX).	09/11/2022 (Inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge
--	---	-----------------------------	-----------	--------------------------------

Tableau 4 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans l'arthrite juvénile idiopathique psoriasique rapportant les conclusions de la Commission de la transparence

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anti-TNF alpha				
ENBREL (étanercept) Pfizer et ses biosimilaires	Traitement de l' arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.	17/06/2015 (Inscription)	Modéré	ASMR V dans la prise en charge
		10/07/2019 (Renouvellement d'inscription)		NR
Anti-IL17				
COSENTYX (sécukinumab) Novartis Pharma	COSENTYX, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de l' arthrite juvénile psoriasique active chez les patients âgés de 6 ans et plus en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel.	09/11/2022 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la prise en charge chez les patients de 6 à 11 ans
				ASMR V dans la prise en charge chez les patients de 12 ans et plus
Anti-JAK				
XELJANZ (tofacitinib) Pfizer	XELJANZ est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-] et oligoarthrite étendue) et du rhumatisme psoriasique (RP) juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur.	20/04/2022 (Inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge
		25/10/2023 (Réévaluation)		

➔ Traitements non-médicamenteux

Les comparateurs non-médicamenteux d'OLUMIANT (baricitinib) dans le périmètre de l'évaluation sont la rééducation fonctionnelle comprenant des appareillages fait sur mesure, de la kinésithérapie et de l'ergothérapie.

2.3 Couverture du besoin médical

Dans l'AJI, en cas de réponse inadéquate à un traitement par DMARD, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (anti-TNF, anti-interleukine et inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T et anti-JAK). Il est cependant nécessaire de disposer de nouveaux médicaments efficaces et bien tolérés, en particulier dans les formes disposant de peu d'alternatives et dans les formes résistantes aux biothérapies.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d'OLUMIANT (baricitinib) repose sur les résultats d'une étude de phase III (JUVE-BASIS (JAHV) - NCT03773978), comparative vs placebo chez des enfants (2 à <18 ans) atteints d'AJI avec réponse insuffisante ou intolérance à au moins un autre traitement de fond cDMARD ou bDMARD.

Le laboratoire a également fourni les données de pharmacovigilance issues de la dernière version du PGR (version 23.2 en date du 30 juillet 2024), des PSUR/PBRER n°15 et 17 (couvrant la période allant du 14 février 2023 au 13 février 2025) et de la dernière version du RCP (en date du 21 novembre 2024).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude JUVE-BASIS (JAHV)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique (dont 5 centres en France), dont l'objectif était de démontrer la supériorité de la poursuite du traitement par baricitinib en association ou non au méthotrexate par rapport à la mise sous placebo sur le délai de survenue d'une poussée de la maladie chez des enfants et adolescents (2 ans à <18 ans) atteints d'AJI **ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à au moins un autre traitement de fond cDMARD ou bDMARD** et répondeurs à l'issue d'une période initiale de traitement de 12 semaines par baricitinib.

Les patients ne devaient pas avoir été traités par un agent biologique (anti-TNF, anti-IL6, inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T...) moins de 4 semaines avant la phase de sélection et moins de 6 mois avant l'inclusion pour le rituximab. Ils ne devaient également pas avoir reçu de traitement antérieur par inhibiteurs de JAK.

L'étude était constituée de 5 périodes (cf. Figure 1) :

- **Période de sélection (jusqu'à 42 jours) des patients** à inclure dans l'étude.
- **Période d'évaluation de la tolérance/pharmacocinétique (PK) (2 semaines)** : cette période avait pour objectif de déterminer si l'exposition au baricitinib chez les patients pédiatriques était cohérente avec celle observée chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les patients recevaient une dose initiale de 4 mg une fois par jour pour les enfants ≥ 9 ans et les adolescents de 12 à <18 ans et de 2 mg une fois par jour pour les enfants < 9 ans. En l'absence d'ajustement de dose, les patients poursuivaient l'étude et étaient inclus dans la période suivante (période OLLI).

- **Période de traitement ouverte (OLLI) (12 semaines)** : au cours de cette période, tous les patients recevaient quotidiennement du baricitinib à une dose fixe par groupe d'âge (conformément à la dose définie au cours de la période précédente) pendant 12 semaines.
À la semaine 12, les patients ayant atteint une réponse PedACR30¹⁹ étaient éligibles pour entrer dans la période suivante de retrait du traitement en double aveugle.
Les patients non-répondeurs, pouvaient être inclus dans l'étude d'extension OLE JAHX.
- **Période en double aveugle évaluant le maintien de l'efficacité à l'arrêt du traitement (DBW) (jusqu'à 32 semaines)** : au cours de cette période, les patients répondeurs PedACR30 à la semaine 12 étaient randomisés (ratio 1:1) pour soit rester sous la même dose de baricitinib soit recevoir un placebo pendant 32 semaines maximum ou jusqu'à l'apparition d'une poussée de la maladie, selon l'événement qui s'était produit en premier.
- **Période de suivi post-traitement (28 jours)** : les patients inclus dans l'étude d'extension ouverte (OLE JAHX) étaient exemptés de visite de fin de suivi.

Ainsi, la durée de la phase randomisée en double aveugle était de 32 semaines maximum avec une période de suivi post-traitement de 28 jours.

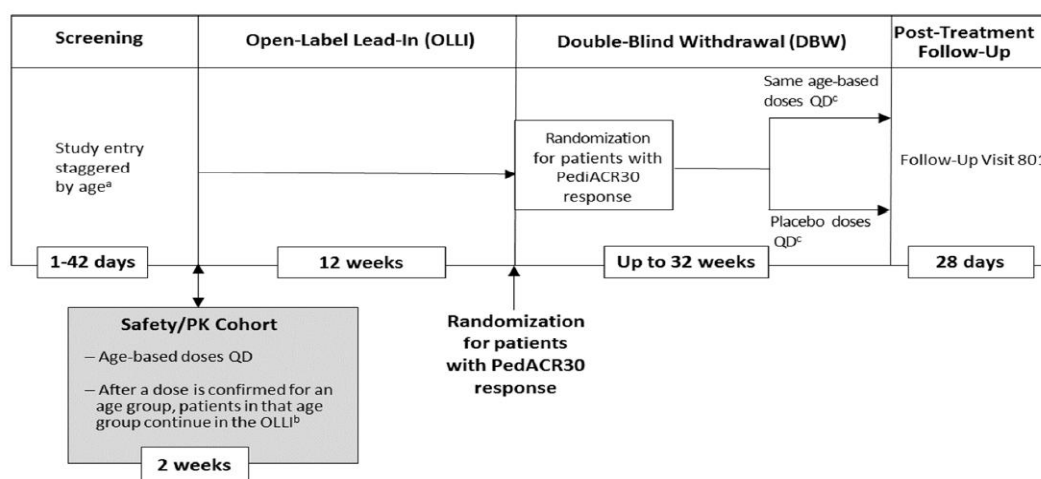


Figure 1 : Schéma de l'étude JUVE-BASIS (JAHV)

L'étude a débuté le 17/12/2018 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 16/03/2022.

Traitements reçus au cours la phase comparative en double aveugle (DBW)

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe baricitinib en fonction de l'âge** :
 - 4 mg de baricitinib, une fois par jour, pour les enfants ≥ 9 ans et les adolescents de 12 à < 18 ans

¹⁹ La réponse PedACR30 (évaluée à l'issue de la période OLLI pour intégrer la période DBW) est définie comme une amélioration d'au moins 30 % par rapport à l'état initial pour au moins 3 des 6 critères composant ce score et sans aggravation >30 % pour plus d'une des variables restantes. Les six variables définissant la réponse évaluée par le PedACR sont :

- le nombre d'articulations actives (jusqu'à 73), définies comme les articulations enflées ou, en l'absence d'enflure, avec une limitation du mouvement passif accompagnée de douleur ou de sensibilité articulaire ;
- le nombre d'articulations présentant une limitation d'amplitude articulaire (jusqu'à 69) ;
- l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin (sur une échelle visuelle analogique (EVA) à 21 cercles allant de 0 à 10 - par incréments de 0,5 - où 0 = « aucune activité » et 10 = « activité maximale ») ;
- l'évaluation globale du bien-être de l'enfant par le parent est mesurée à l'aide du *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) utilisant une EVA de 10 cm allant de 0 = « très bon » à 100 = « très mauvais » pour chaque question ;
- la fonction physique évaluée par l'indice d'invalidité du CHAQ ;
- les réactifs de phase aiguë : vitesse de sédimentation (VS) ou protéine C-réactive ultrasensible (hsCRP).

- 2 mg de baricitinib, une fois par jour, pour les enfants < 9 ans
- **Groupe placebo** : une dose et formulation équivalente adaptée selon l'âge par jour.

Tous les patients de moins de 6 ans ont reçu le baricitinib ou le placebo sous forme de suspension buvable. Les patients âgés de 6 à 12 ans ont eu le choix entre la suspension et les comprimés, tandis que les patients de plus de 12 ans ont reçu exclusivement la forme comprimé.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- l'utilisation antérieure d'un bDMARD (oui/non),
- la forme d'AJI (forme polyarticulaire et oligoarticulaire étendue *versus* AJI liée à l'enthésite et AJI psoriasique),
- la vitesse de sédimentation (VS) pré-administration (normale *versus* élevée, chez les patients atteints d'AJI polyarticulaire).

Les traitements concomitants devaient être évités, à moins d'être nécessaires pour traiter les événements indésirables ou pour le traitement d'une affection médicale en cours. Seuls les traitements concomitants suivants étaient autorisés au cours de l'étude à des doses stables, et ce, uniquement dans les conditions prévues au protocole : corticoïdes oraux, MTX, autres csDMARD, AINS. Les doses des traitements concomitants ne pouvaient être ajustées que pour des raisons de sécurité. Les patients recevant des inhibiteurs du transporteur d'anions organiques 3 (OAT3) à fort potentiel d'inhibition, tels que le probénécide, voyaient leur dose de baricitinib réduite de 50 %.

Critère de jugement principal de la phase comparative en double aveugle (retrait du traitement)

Le critère de jugement principal était le **délai de survenue d'une poussée de la maladie, de l'inclusion dans la période de traitement en double aveugle jusqu'à la fin de cette même période (jusqu'à 32 semaines)**.

Une poussée de la maladie est définie par :

- une aggravation d'au moins 30 % de 3 au moins des 6 critères du PedACR¹⁹
- sans amélioration de plus de 30 % d'au moins un de ces critères par rapport à l'état initial.

La valeur à l'inclusion pour les analyses de poussée de la maladie était définie comme la dernière mesure non manquante à la date de randomisation ou juste avant celle-ci ; cette valeur correspond à la dernière mesure prise avant le début de la période de traitement en double aveugle.

Les patients ayant interrompu ou terminé la période DBW sans connaître de poussée ont fait l'objet d'une censure à la date de leur interruption ou de fin d'étude.

L'analyse principale du critère de jugement principal a été effectuée dans la population ITT définie par l'ensemble des patients randomisés dans la période en double aveugle.

Des critères de jugement secondaires étaient également prévus au protocole, toutefois, en l'absence de contrôle du risque alpha, les résultats relatifs à ces critères, exploratoires, ne sont pas présentés.

Effectifs et caractéristiques des patients inclus

A l'issue de la période de sélection, 220 patients ont été inclus, parmi lesquels, 219 ont participé à la phase de traitement ouverte. A la fin de la période de traitement ouverte, 163/219 (74,4 %) patients ont répondu aux critères d'inclusion de la période de retrait du traitement en double aveugle (critères PedACR30) à 12 semaines, et ont ainsi été randomisés :

- 82 pour recevoir le baricitinib
- 81 pour recevoir le placebo.

A la date de l'analyse, sur les 163 patients entrés dans la période de retrait du traitement en double aveugle :

- 87 patients ont complété les 32 semaines de traitement,
- 76 patients ont interrompu le traitement :
 - 26 (31,7 %) dans le groupe baricitinib, principalement en raison du non-respect des critères de poursuite du traitement (16 patients, soit 61,5 %)
 - 50 (61,7 %) dans le groupe placebo, principalement en raison du non-respect des critères de poursuite du traitement (41 patients, soit 82,0 %),

Les principales caractéristiques démographiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes de traitement pendant la période de traitement randomisée (sans différence rapportée entre les populations de tolérance/PK et OLLI avant 12 semaines).

Chez les patients inclus dans la période en double aveugle, l'âge médian était de 14,0 ans (Min – Max : 2 – 17) dans les deux groupes de traitement. La majorité des patients étaient âgés de 12 à 18 ans (79,3 % dans le groupe baricitinib et 81,5 % dans le groupe placebo), et de sexe féminin (68,3 % dans le groupe baricitinib et 72,8 % dans le groupe placebo).

A noter que les caractéristiques cliniques (liées à la maladie), les traitements antérieurs ainsi que l'histoire médicale à l'inclusion ne sont disponibles que chez les patients inclus dans les périodes tolérance/PK et OLLI. La transposabilité aux patients de la période randomisée ainsi que la comparabilité de ces données entre les 2 groupes de traitement ne sont par conséquent pas vérifiées.

Ainsi, les caractéristiques de la maladie à l'inclusion parmi les 220 patients inclus dans les périodes tolérance/PK et OLLI sont synthétisées dans les tableaux ci-dessous selon les différentes formes cliniques d'AJI. Les AJI polyarticulaires (n = 144) et d'AJI liée à l'enthésite (n = 50) étaient les formes majoritaires et les formes d'AJI oligoarticulaire (n = 16) et d'AJI psoriasique (n = 10) étaient les moins représentées.

Tableau 5 : Caractéristiques de la maladie à l'inclusion chez les patients inclus dans les périodes tolérance/PK et OLLI

Paramètre à l'inclusion, moyenne (ET)	Tous les patients (n = 220)
Délai depuis le diagnostic de l'AJI (années)	4,0 (3,7)
Âge au moment du diagnostic de l'AJI (années)	9,3 (4,4)
Nombre d'articulations actives	12,8 (11,0)
Nombre d'articulations avec amplitude de mouvement réduite	8,8 (9,6)
Évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin ²⁰	6,5 (1,9)

²⁰ Dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité des traitements dans l'AJI, plusieurs critères standardisés et validés internationalement sont utilisés pour caractériser le niveau d'activité de la maladie.

Activité minimale de la maladie

L'activité minimale de la maladie (*Minimal Disease Activity*) est définie à partir de trois composantes :

- l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin (telle que défini pour le PedACR) ;
- l'évaluation globale du bien-être de l'enfant par le parent, (issue de la VAS CHAQ, telle que définie pour le PedACR et reprise dans la description du score CHAQ pour la qualité de vie) ;
- le nombre d'articulations enflées (Swollen Joint Count).

Maladie inactive

L'état de maladie inactive est atteint lorsque l'ensemble des critères suivants sont réunis (18) :

- absence d'articulations avec arthrite active (évaluée via le score composite JADAS-27),

Évaluation globale du bien-être par les parents	53,6 (25,0)
JADAS-27 ²¹	21,8 (8,8)
CHAQ ²²	1,1 (0,7)
VS ²³ (mm/h)	27,9 (26,3)

Les traitements antérieurs par DMARD ont été :

- méthotrexate (cDMARD) : 60,5 %
- sulfasalazine (cDMARD) : 11,4 %
- étanercept (bDMARD - anti-TNF) : 35,5 %
- adalimumab (bDMARD - anti-TNF) : 32,3 %
- tocilizumab (bDMARD – anti-IL6) : 22,3 %
- Aucun patient n'avait été traité par un inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T ni par un anti-JAK

Les traitements concomitants au cours de l'étude ont été :

- méthotrexate : 60,5 %
- AINS : 79,5 %

- absence de manifestations systémiques (fièvre, rash, sérosite, splénomégalie, hépatomégalie ou adénopathies généralisées) attribuables à l'AJI,
- absence d'uvéïte active,
- valeurs normales de la protéine C-réactive ultrasensible (hsCRP) ou de la vitesse de sédimentation (ESR), ou, en cas d'anomalie, justification non liée à l'AJI,
- score de 0 (indiquant une absence d'activité) à l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin (telle que définie pour le PedACR),
- raideur matinale d'une durée ≤ 15 minutes.

Rémission

La rémission est définie comme la persistance de l'état de maladie inactive pendant au moins 24 semaines consécutives, sans rechute

²¹ **Le score JADAS** (*Juvenile Arthritis Disease Activity*) permet une évaluation globale, standardisée et reproductible de l'activité de l'AJI, facilitant le suivi longitudinal des patients et l'évaluation de la réponse thérapeutique dans les essais cliniques et la pratique clinique courante.

Le JADAS-27 est un score composite validé, qui a été adapté pour utiliser un comptage sur 27 articulations (16) et inclure soit la protéine C-réactive ultrasensible (hsCRP), soit la vitesse de sédimentation (VS/ESR) en tant que marqueur inflammatoire (17).

Les 27 articulations évaluées incluent : la colonne cervicale, les coudes, les poignets, les articulations métacarpo-phalangiennes (1ère à 3ème) et interphalangiennes proximales, les hanches, les genoux et les chevilles.

Le score JADAS-27, compris entre 0 (« pas d'activité ») et 57 (« activité maximale »), repose sur quatre composantes :

- l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin (telle que définie pour le PedACR) ;

IL'évaluation globale du bien-être de l'enfant par le parent (issue de la EVA CHAQ, telle que définie pour le PedACR et reprise dans la description du score CHAQ pour la qualité de vie) ;

- le nombre d'articulations présentant une atteinte active (sur les 27 articulations définies) ;
- les réactifs de phase aiguë : vitesse de sédimentation (VS) ou hsCRP.

²² **Le CHAQ** (*Childhood Health Assessment Questionnaire*) est un auto-questionnaire validé complété par le parent qui vise à évaluer l'état de santé et le fonctionnement physique des enfants atteints d'AJI au cours de la semaine écoulée.

Le CHAQ, dont le score est compris entre 0 et 3, comprend deux indices :

- l'indice d'invalidité contient 30 items répartis en 8 domaines : s'habiller et se préparer, se lever, manger, marcher, hygiène, atteindre, saisir et tenir, autres activités. Les domaines sont moyennés pour calculer l'indice d'invalidité (fonctionnement physique). Chaque élément est noté de 0 à 3 (0 = aucune difficulté, 1 = certaine difficulté, 2 = grande difficulté, et 3 = impossible à faire ou non applicable). Un score élevé indique un fonctionnement physique dégradé.
- l'indice d'inconfort comprend :
 - l'évaluation globale du bien-être de l'enfant par le parent :
 - il s'agit d'un composant du PedACR ainsi que du JADAS-27.
 - l'outil utilisé est une échelle visuelle analogique (VAS) de 0 à 100 mm évaluant le niveau actuel de bien-être, où 0 = « Très bon » et 100 = « Très mauvais ».
 - une évaluation de la douleur liée à la maladie :
 - l'outil utilisé est une EVA de 0 à 100 mm évaluant l'intensité de la douleur ressentie au cours de la semaine écoulée, où 0 = « Aucune douleur » et 100 = « Douleur très intense ».

²³ Vitesse de sédimentation

- corticoïde : 32,7 %
- autre traitement : 18,2 %

Résultats sur le critère de jugement principal

Pendant la période de traitement en double aveugle, le nombre de patients ayant eu une poussée de la maladie a été de :

- Groupe baricitinib : 14/82 patients (dont 4 avec une AJI psoriasique et 6 avec une AJI liée à l'enthésite)
- Groupe placebo : 41/81 patients (dont 10 avec une AJI liée à l'enthésite et 11 avec une AJI psoriasique)

Le délai médian de survenue d'une poussée de la maladie n'a pas été atteint dans le groupe baricitinib alors qu'il a été de 27,14 semaines dans le groupe placebo, avec un HR = 0,241 (IC₉₅ % = [0,128 ; 0,453] ; p < 0,001) démontrant la supériorité du baricitinib par rapport au placebo sur ce critère.

Les proportions estimées de sujets avec poussée sont inférieures à celles attendues dans les 2 groupes (17,1 % vs 35 % attendue dans le groupe baricitinib et 50,6 % vs 60 % attendu dans le groupe placebo).

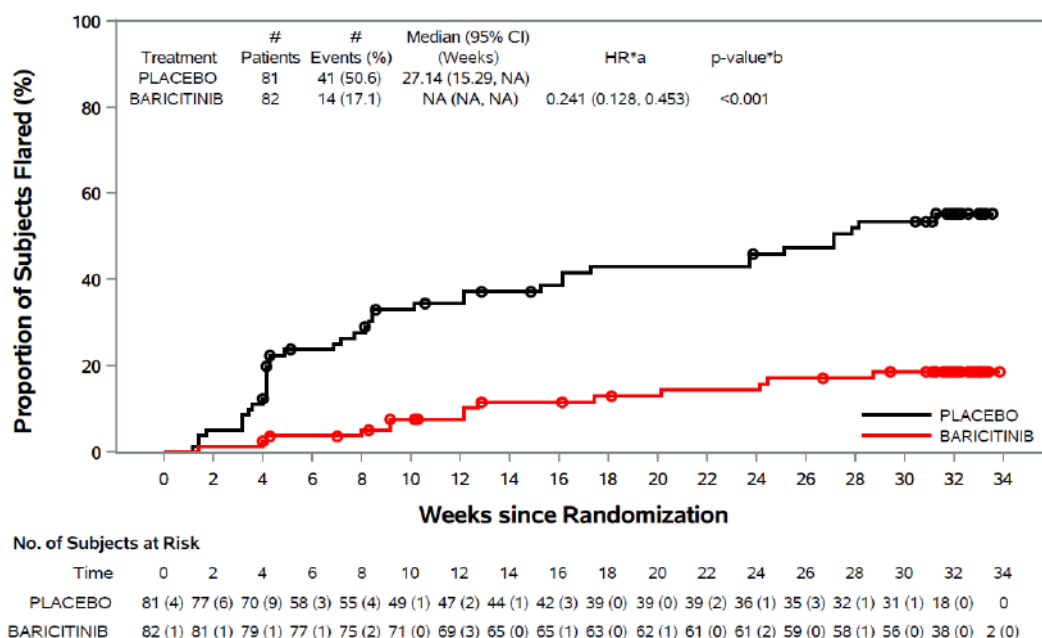


Figure 2 : Délai de survenue d'une poussée de la maladie pendant la période de traitement en double aveugle – (population ITT)

3.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude JUVE-BASIS (JAHV) à l'aide des questionnaires CHQ-PF50²⁴ (*Childhood Health Questionnaire-Parent Form 50*) et CHAQ²². En l'absence de

²⁴ Le CHQ-PF50 est un questionnaire générique validé rempli par le parent visant à évaluer la qualité de vie des enfants et adolescents (âgés de 5 à 18 ans) et le fardeau parental.

comprend 50 questions couvrant 14 concepts de santé : la santé globale, les capacités physiques, les limitations sociales (liées aux composantes à la fois physique, et émotionnelles et comportementales), la douleur corporelle / l'inconfort, le comportement général, la santé mentale, l'estime de soi, les perceptions générales de santé, l'évolution de l'état de santé, l'impact émotionnel sur les parents, l'impact sur le temps dédié à la maladie par les parents, les activités familiales, et la cohésion familiale.

méthode de contrôle du risque alpha, ces données sont purement exploratoires et ne seront pas décrites dans cet avis.

3.4 Profil de tolérance

3.4.1 Données issues de l'étude JUVE-BASIS(JAHV)

Les analyses de tolérance ont été conduites pour chaque période de l'étude dans la population de tolérance correspondante, l'analyse principale de tolérance principale ayant été conduite sur la période de traitement en double aveugle chez tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.

Chez les 220 patients inclus dans les périodes PK/tolérance et OLLI, la durée moyenne d'exposition au baricitinib au cours de ces périodes était de 12,37 semaines (médiane : 12,14 ; min – max : 1,7 – 17,1), soit 52,15 patients-années.

Chez les 163 patients inclus dans la période en double aveugle, la durée moyenne d'exposition au a été de :

- 26,34 semaines (médiane : 31,86 ; min – max : 1,4 – 34,7) pour le groupe baricitinib (n = 82), soit 41,39 patients-années.
- 18,91 semaines (médiane : 17,14 ; min – max : 1,1 – 33,6) pour le groupe placebo (n = 81), soit 29,35 patients-années.

Ensemble des événements indésirables

Au cours de la période de traitement en double aveugle, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de 65,9 % dans le groupe baricitinib vs 46,9 % dans le groupe placebo. Ces EI étaient de sévérité légère ou modérée chez 63,4 % des patients du groupe baricitinib vs 44,4 % des patients du groupe placebo. Les EI les plus fréquents (≥ 5 %) dans le groupe baricitinib (vs le groupe placebo) ont été : les infections des voies respiratoires supérieures (11,0 % vs 1,2 %), les céphalées (11,0 % vs 3,7 %), les rhinopharyngites (7,3 % vs 3,7 %), les douleurs oropharyngées (6,1 % vs 1,2 %) et les arthralgies (7,3 % vs 3,7 %).

Ces résultats sont cohérents avec ceux observés au cours des périodes PK/tolérance et OLLI.

Événements indésirables sévères

Au cours de la période de traitement en double aveugle, 5 EI sévères ont été rapportés chez 4 patients : 2 EI sévères chez 2 patients du groupe baricitinib (COVID-19 et embolie pulmonaire) et 3 chez 2 patients du groupe placebo (bronchospasme, surdosage et tentative de suicide).

Au cours des périodes PK/tolérance et OLLI, 4 patients sous baricitinib ont eu 4 EI sévères (augmentation des ALAT, augmentation des transaminases, augmentation de la CPK et arthralgie).

Événements indésirables graves et décès

Au cours de la période en double aveugle, 4/82 (4,9 %) patients du groupe baricitinib ont eu un EI grave (covid-19, gastro-entérite aiguë avec neutropénie, céphalées et embolie pulmonaire) vs 3/81 (3,7 %) patients du groupe placebo (bronchospasme, AJI et tentative de suicide).

Les moyennes globales des différentes échelles et items du CHQ seront calculées conformément au manuel de cotation. Les scores seront transformés afin que toutes les réponses soient orientées positivement, c'est-à-dire qu'un score plus élevé reflète un meilleur état de santé (23). Deux scores composites intermédiaires sont également évalués : le score physique global (PhS) et le score psychosocial global (PsS), fondés sur 10 échelles du CHQ-PF50. Les options de réponse varient de 4 à 6 niveaux selon les échelles, et la majorité des items font référence à une période de rappel de 4 semaines.

Au cours des périodes PK/tolérance et OLLI 6/220 patients (2,7 %) sous baricitinib ont eu 6 EI graves (arthralgie, destruction articulaire, épanchement articulaire, AJI, douleur thoracique musculo-squelettique et perte d'appétit).

Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude.

Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

Au cours de la période en double aveugle, 1 patient du groupe baricitinib a eu une embolie pulmonaire ayant entraîné l'arrêt du traitement vs 2 patients du groupe placebo ayant arrêté le traitement consécutivement à un bronchospasme et une tentative de suicide.

Au cours des périodes PK/tolérance et OLLI, 2 patients ont arrêté le traitement par baricitinib en raison de la survenue d'une atteinte hépatique non grave et de maux de tête.

Infections (y compris les infections opportunistes)

Au cours de la période de traitement en double aveugle, la fréquence des infections a été de 11,0 % dans le groupe baricitinib vs 1,2 % dans le groupe placebo. Deux cas d'infections graves (COVID-19 sévère et gastro-entérite aiguë avec neutropénie) ont été rapportés dans le groupe baricitinib.

Aucun cas de zona n'a été rapporté dans le groupe baricitinib. Des cas bénins d'herpès simplex ont été rapportés dans les deux groupes, sans complications. Une infection initialement classée comme herpès simplex a été requalifiée en zona ophtalmique opportuniste, avec évolution favorable dans le groupe placebo.

Deux infections opportunistes ont été rapportées : un patient du groupe placebo ayant eu un herpès simplex requalifié en zona ophtalmique (cas listé dans le paragraphe précédent) et un cas de candidose dans le groupe baricitinib.

Au cours des périodes PK/tolérance et OLLI, 25 % des patients ont eu une infection en cours de traitement. Celles-ci ont été d'intensité légère (20,9 %) ou modérée (4,1 %). Aucune infection grave ni aucun arrêt du traitement lié à une infection n'a été rapporté. Deux infections opportunistes bénignes (zona et herpès) ont été rapportées.

Événements thromboemboliques veineux

Au cours de la période en double aveugle, un EI grave (embolie pulmonaire) a été rapporté dans le groupe baricitinib, chez un adolescent de 16 ans qui avait parmi ses antécédents médicaux un surpoids (IMC = 28,42 kg/m²), une dyslipidémie et une thrombocytose. L'investigateur fait également état d'un alitement prolongé les semaines précédant la survenue de l'embolie pulmonaire. Le patient a été hospitalisé, a arrêté le traitement en raison de cet événement et l'évolution de ce dernier a été favorable.

Autres événements indésirables

Aucun des EI suivants n'a été signalé durant l'étude : perforation gastro-intestinale, MACE événement thromboembolique artériel (ETA), tumeur maligne.

3.4.2 Données issues du 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 %). Des cas de pneumonies graves et de zonas graves sont survenus de façon peu fréquente chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (cf. RCP pour plus de précision).

3.4.3 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR de OLUMIANT (baricitinib) (version 23.2, 30/07/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">– Zona– Événements thromboemboliques veineux (TEV)
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">– Tumeurs malignes (dont lymphomes et tumeurs généralement d'origine virale, telles que les cancers du col de l'utérus et de nombreux cancers oropharyngés)– Infections graves et opportunistes (notamment tuberculose, infections à Candida, leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP))– Myélosuppression (agranulocytose)– Myopathie incluant la rhabdomyolyse– Potentiel à induire des atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse– Perforation gastro-intestinale– Événement indésirable cardiovasculaire majeur (MACE) consécutif à une hyperlipidémie– Malformation fœtale suite à une exposition in utero
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">– Tolérance à long terme– Utilisation chez les personnes très âgées (≥ 75 ans)– Utilisation chez les patients présentant des signes d'infection par le virus de l'hépatite B ou du virus de l'hépatite C– Utilisation chez les patients ayant des antécédents ou une maladie lymphoproliférative– Utilisation chez les patients atteints d'une maladie maligne active, récente ou en rechute– Sécurité à long terme chez les patients pédiatriques, notamment en ce qui concerne la croissance et le développement osseux, la maturation et le développement pubertaire, ainsi que les effets indésirables de la vaccination.

3.4.4 Données issues des PSUR

Selon les derniers PSUR/PBRER mis à disposition (n°15 et 17) couvrant la période du 14 février 2023 au 13 février 2025, depuis sa commercialisation (débutée en 2017), l'exposition mondiale cumulée des patients au 13 février 2025 à OLUMIANT (baricitinib) était d'environ 639 500 patients-années.

Au regard des données collectées durant les périodes couvertes par ces PSUR/PBRER, les informations de tolérance observées demeurent en adéquation avec le profil de sécurité déjà établi du médicament. Aucune modification importante n'a été apportée aux informations de référence sur la sécurité du baricitinib. Le profil bénéfice-risque pour le baricitinib dans toutes les indications actuellement approuvées reste favorable.

3.4.5 Rappel de la réévaluation par le PRAC de la classe des anti-JAK

Contexte de la réévaluation

En janvier 2022, la Commission européenne a saisi le PRAC d'une procédure au titre de l'article 20 afin de réexaminer le rapport bénéfice/risque des inhibiteurs de JAK disposant d'une AMM dans les maladies inflammatoires chroniques, à savoir XELJANZ (tofacitinib), OLUMIANT (baricitinib), RINVOQ (upadacitinib), JYSELECA (filgotinib) et CIBINQO (abrocitinib).

Cette saisine faisait suite principalement aux résultats de l'étude post-AMM ORAL Surveillance conduite avec le tofacitinib chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Cette étude avait mis en évidence, par rapport aux anti-TNF, un excès d'événements indésirables graves, notamment cardiovasculaires et néoplasiques. Les résultats finaux ont confirmé les signaux identifiés lors des analyses intermédiaires.

Conclusions du PRAC

A l'issu de cette analyse, le PRAC a considéré que :

- le tofacitinib était associé à une augmentation du risque de MACE, de MTEV, de cancers, d'infections graves et de décès par rapport aux anti-TNF ;
- au vu des données mécanistiques et des signaux disponibles pour d'autres molécules, ces risques devaient être regardés comme des effets de classe applicables à l'ensemble des inhibiteurs de JAK ;
- les résultats observés dans la polyarthrite rhumatoïde étaient extrapolables aux autres indications chroniques, compte tenu de similarités de populations et de facteurs de risque.

Modifications des AMM et mesures de minimisation du risque

Le PRAC a recommandé le maintien des indications existantes mais avec un renforcement harmonisé des mesures de réduction du risque dans les RCP et les plans de gestion des risques.

Il est désormais précisé 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 cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (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).

Le PRAC a également renforcé les mises en garde relatives au risque thromboembolique veineux, au risque cardiovasculaire, au risque néoplasique, et au risque infectieux, avec la nécessité d'une évaluation individuelle du profil de risque avant l'instauration et au cours du traitement.

3.5 Modification du parcours de soins

En raison de leur profil de tolérance, les anti-JAK (dont OLUMIANT) nécessitent une surveillance particulière pouvant avoir un impact sur le parcours de soins. Les risques (infections graves, modification des paramètres biologiques, tumeurs malignes, événements cardiovasculaires...) ainsi que les mesures de surveillance associées sont décrits en détails dans le RCP.

A noter que comme spécifié dans les précédents avis, les anti-JAK (dont OLUMIANT) sont les seuls traitements dans cette pathologie à être administré par voie orale.

3.6 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
JAHX (OLE) (JUVE-X) NCT03773965	Étude d'extension multicentrique de phase III visant à évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme du baricitinib chez des patients âgés de 1 an à moins de 18 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI)	Juillet 2031
JAHU NCT04088396	Étude ouverte et randomisée avec un bras de référence pour le tocilizumab afin d'évaluer la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du baricitinib chez les enfants âgés de 1 à moins de 18 ans souffrant d'arthrite juvénile idiopathique systémique.	Mai 2026

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans :

- La pelade sévère à très sévère de l'enfant et de l'adolescent (à partir de 6 ans)
- La COVID-19

4. Discussion

Le laboratoire sollicite une demande d'inscription d'OLUMIANT (baricitinib) dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) **dont au moins une biothérapie** lorsque cela est possible. Cette indication est restreinte par rapport à celle de l'AMM qui positionne le baricitinib après échec ou intolérance à un ou plusieurs traitements de fond cDMARD ou bDMARD antérieurs.

L'étude JUVE-BASIS (JAHV), randomisée, en double aveugle, a démontré la supériorité d'une poursuite de traitement par OLUMIANT (baricitinib) en association ou non au méthotrexate par rapport à la mise sous placebo sur le délai de survenue d'une poussée de la maladie chez 163 enfants (2 ans à < 18 ans) atteints d'arthrite juvénile idiopathique (polyarticulaire FR+ ou FR-, oligoarticulaire étendue, liée à l'enthésite ou psoriasique) ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à au moins un autre traitement de fond cDMARD ou bDMARD et répondeurs PedACR30 à l'issue d'une période de traitement initial (OLLI) de 12 semaines par baricitinib.

Le délai médian de survenue d'une poussée de la maladie n'a pas été atteint dans le groupe baricitinib alors qu'il a été de 27,14 semaines dans le groupe placebo, avec un HR = 0,241 (IC₉₅ % = [0,128 ; 0,453] ; p < 0,001) démontrant la supériorité du baricitinib par rapport au placebo sur ce critère.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- Les pourcentages estimés d'enfants ayant eu une poussée de la maladie sont inférieurs à ceux attendus dans les 2 groupes (17,1 % vs 35 % attendus dans le groupe baricitinib et 50,6 % vs 60 % attendus dans le groupe placebo).
- Les enfants inclus dans l'étude étaient en échec ou intolérance à un ou plusieurs traitements de fond cDMARDs ou bDMARDs antérieurs, soit dans l'indication de l'AMM, plus large que celle sollicitée par le laboratoire. Seuls 52,7 % des patients inclus dans l'étude ont reçu précédemment un bDMARD pour l'AJI, dont 35,5 % de l'éta nercept (anti-TNF) et 32,3 % de l'adalimumab (anti-TNF).
- La majorité des patients inclus étaient âgés de 12 à 18 ans (environ 80 %), tandis que les effectifs étaient faibles chez les enfants les plus jeunes (en particulier entre 2 et 6 ans), ainsi que dans le sous-groupe des patients atteints d'AJI psoriasique. Dans ces sous-groupes de petite taille, des résultats, certes exploratoires, mais parfois discordants avec l'analyse principale ont été observés.
- Le schéma d'étude comportait une période initiale de traitement (OLLI) ouverte suivie d'une période de traitement randomisée en double aveugle versus placebo chez les seuls patients répondeurs. Bien qu'accepté par l'EMA dans l'évaluation des médicaments de l'AJI²⁵, cette sélection des patients répondeurs au baricitinib induit :

²⁵ EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. 2016. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-juvenile-idiopathic-arthritis-revision_en.pdf

- une surestimation de l'effet, ne permettant pas de confirmer la supériorité lors de l'instauration d'un traitement par baricitinib versus placebo et de déterminer avec exactitude la quantité d'effet ;
- un risque d'un effet rebond de la maladie chez les patients sous placebo ;
- La dose recommandée de baricitinib est de 4 mg une fois par jour pour les patients pesant 30 kg ou plus et de 2 mg une fois par jour chez les patients pesant entre 10 kg et moins de 30 kg. Dans le cadre de l'étude, les dosages ont été ajustés en fonction de l'âge des patients, en tenant compte de différentes tranches d'âge basées sur leur poids moyen. Ainsi, il a été considéré que le poids moyen était de 10-30 kg chez les enfants âgés de 2 à moins de 9 ans et de > 30 kg chez les enfants et adolescents âgés de 9 ans ou plus. Cet ajustement a reposé sur des modélisations pharmacocinétiques de population jugées acceptables par l'EMA. Toutefois, ces analyses ont montré que les concentrations maximales (C_{max}) étaient plus élevées chez les enfants ayant les poids les plus faibles (en particulier chez les < 20 kg), par rapport aux expositions observées chez l'adulte. Seuls 29 patients avaient un poids < 30 kg (dont très peu < 20 kg). Dans ces conditions, l'EMA a considéré qu'une réduction de dose aurait pu compromettre l'efficacité, mais que l'échantillon disponible ne permettait pas d'exclure formellement une toxicité supplémentaire liée à cette exposition plus élevée.
- L'absence de :
 - données comparatives versus un comparateur actif, comme les anti-TNF, alors qu'une comparaison directe était possible ;
 - données de qualité de vie robustes (uniquement exploratoire) ;
 - données robustes (uniquement exploratoire) sur la réduction de l'activité de la maladie (score JADAS) et de données sur l'efficacité structurale ;

Enfin, il convient de rappeler que la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque des anti-JAK conduite par le PRAC à partir des données obtenues notamment avec le tofacitinib (étude ORAL SURVEILLANCE) a mis en évidence une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires majeurs, de tumeurs malignes (en particulier cutanées), de thromboembolies veineuses, d'infections graves et de décès. Le PRAC a considéré que ces risques étaient susceptibles de concerner l'ensemble de la classe des inhibiteurs de JAK utilisés dans les maladies inflammatoires chroniques, incluant OLUMIANT. À la suite de cette réévaluation, l'EMA a recommandé que ces traitements ne soient utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients âgés de 65 ans ou plus, chez ceux ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou des facteurs de risque cardiovasculaires, ainsi que chez ceux ayant des facteurs de risque de cancer ou un antécédent de tumeur maligne.

Si ces situations concernent a priori moins fréquemment la population pédiatrique atteinte d'arthrite juvénile idiopathique, l'exposition à ces traitements se fait de façon précoce avec des incertitudes plus importantes à long-terme.

Dans la période en double-aveugle de cette étude, les EI les plus fréquents ont été des infections des voies respiratoires supérieures (11,0 % vs 1,2 % dans le groupe placebo), des céphalées (11,0 % vs 3,7 %), des rhinopharyngites (7,3 % vs 3,7 %), des douleurs oropharyngées (6,1 % vs 1,2 %) et des arthralgies (7,3 % vs 3,7 %). Ce profil est conforme à celui connu chez l'adulte. Concernant les risques graves peu fréquents observés avec les anti-JAK dans des populations adultes, un seul cas d'embolie pulmonaire grave ayant entraîné l'arrêt du traitement a été rapporté chez un adolescent alité avec antécédents médicaux de surpoids (IMC = 28,42 kg/m²), une dyslipidémie et une thrombocytose.

Dans le plan de gestion des risques (PGR), les risques importants identifiés sont les événements thromboemboliques et le zona. Les risques importants potentiels sont les risques de tumeur maligne, d'événements cardiovasculaires (notamment des événements cardio-vasculaires majeurs),

d'infections graves et opportunistes, de perforation gastro-intestinale, de myopathies (rhabdomyolyse), de toxicité embryo-fœtale après exposition in utero, de myélosuppression, de potentiel à induire des atteintes hépatiques d'origine médicamenteuses.

On ne dispose pas de données de tolérance au-delà d'un an, il persiste donc des incertitudes sur la tolérance à long terme notamment sur le développement physique et cognitif de l'enfant.

L'absence de mise à disposition d'une formulation galénique spécifique et mieux adaptée à la population d'enfants de moins de 6 ans, qui ne sont pas en mesure d'avaler des comprimés entiers, est regrettable, dans la mesure où la suspension orale (cf. RCP) réalisée à partir des comprimés à disperser dans de l'eau apparaît peu pratique et imprécise.

Compte tenu des données d'efficacité, de tolérance et limites concernant la transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'OLUMIANT (baricitinib) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie par rapport aux médicaments disponibles chez les patients de 2 ans et plus, ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antérieurs par cDMARDs ou bDMARDs.

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

→ **Dans le périmètre du remboursement :**

Compte tenu :

- de l'absence de donnée comparative directe versus biothérapie (notamment anti-TNF), alors que celle-ci était réalisable ;
- et du surrisque lié à la tolérance (événements cardiovasculaires majeurs, cancer, thromboembolie veineuse, infections graves, décès) par rapport aux anti-TNF, identifié lors de la réévaluation du PRAC,

OLUMIANT (baricitinib) est un traitement de fond de l'AJI polyarticulaire, l'AJI oligoarticulaire étendue, l'arthrite liée à l'enthésite et du rhumatisme psoriasique juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) dont au moins un anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus) lorsque cela est possible.

En l'absence de comparaison robuste de OLUMIANT (baricitinib) aux autres options thérapeutiques disponibles, mais compte tenu du profil de tolérance des anti-JAK, en 3^e ligne et plus, si un changement de cible thérapeutique est envisagé, ROACTEMRA (tocilizumab) et ORENCIA (abatcept) pour l'AJI polyarticulaire, ROACTEMRA (tocilizumab) pour l'AJI oligoarticulaire étendue et COSENTYX (sécukinumab) pour l'AJI liée l'enthésite et psoriasique peuvent être privilégiés par rapport OLUMIANT (baricitinib). Le choix du traitement doit prendre en compte le profil clinique du patient et notamment son âge.

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 identifiés comme à surrisque d'effets indésirables :

- les patients âgés de 65 ans et plus ;

- les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (tels que les fumeurs actifs ou les 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'OLUMIANT (baricitinib) est envisagée, il convient de tenir compte de la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques et lipidiques), de même que des incertitudes qui persistent sur la tolérance, en particulier celles relatives aux risques d'événements cardiovasculaires majeurs et thromboemboliques et au risque cancérigène, 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 après l'arrêt du traitement (voir le RCP et <http://lecrat.fr/> et pour plus de précisions).

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

OLUMIANT (baricitinib) n'a pas de place dans telle situation.

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 (réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) dont au moins un anti-TNF lorsque cela est possible) sont :

- les autres anti-TNF pouvant être proposés en cas de réponse inadéquate à au moins un anti-TNF : ENBREL (étanercept) et ses biosimilaires et HUMIRA (adalimumab) et ses biosimilaires ;
- ROACTEMRA (tocilizumab), COSENTYX (sécukinumab) et ORENCIA (abatacept) ;
- XELJANZ (tofacitinib).

5.3 Service Médical Rendu

- L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est une affection chronique grave et invalidante.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est :
 - important uniquement chez les enfants ayant une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) dont au moins un anti-TNF lorsque cela est possible,
 - non-établi chez les patients naïfs d'anti-TNF, lorsqu'un anti-TNF est disponible, en raison de :
 - l'absence de supériorité démontrée sur l'efficacité par rapport aux anti-TNF
 - et du surrisque lié à la tolérance par rapport aux anti-TNF identifié par le PRAC.

- Il s'agit d'un traitement de 3^{ème} ligne au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1) chez les enfants ayant une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) dont au moins un anti-TNF lorsque cela est possible.

→ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son caractère invalidant dans ses formes graves, de sa faible prévalence et du besoin médical partiellement couvert du fait des échecs, intolérances aux médicaments disponibles et des phénomènes d'échappement ;
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles (anti-TNF, anti-interleukine et inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T et anti-JAK) ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité ou la qualité de vie en comparaison aux alternatives médicamenteuses,
 - d'une tolérance comportant des risques importants identifiés dans certaines populations à risque et des incertitudes qui persistent concernant les populations non étudiées dans l'étude de tolérance ORAL Surveillance,
 - de l'absence de démonstration d'un impact, pour ce médicament administré par voie orale, sur l'organisation des soins et le parcours de soin et de vie du patient (notamment sur la diminution du recours aux soins infirmiers, des hospitalisations nécessaires à l'administration des médicaments biologiques et du recours aux transports sanitaires) et compte tenu de la nécessité :
 - d'effectuer, au cours du traitement, le suivi de paramètres hématologiques et lipidiques,
 - de mettre en place une contraception efficace chez la femme en âge de procréer,

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 uniquement dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-]), oligoarticulaire étendue, l'arthrite liée à l'enthésite et du rhumatisme psoriasique juvénile, chez les patients âgés de 2 ans et plus ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) dont au moins un anti-TNF lorsque cela est possible,**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.**

La Commission donne un avis favorable de l'inscription d'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 uniquement dans le périmètre retenu et à la posologie de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription d'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 les autres situations couvertes par l'indication 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 :

- de la démonstration de la supériorité de la poursuite de traitement par baricitinib en association ou non au méthotrexate par rapport à la mise sous placebo sur le délai de survenue d'une poussée de la maladie chez des enfants (2 ans à < 18 ans) atteints d'arthrite juvénile idiopathique (polyarticulaire FR+ ou FR-, oligoarticulaire étendue, liée à l'enthésite ou psoriasique) ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à au moins un autre traitement de fond conventionnel ou biologique (cDMARD et bDMARD) et répondeurs PedACR30 à l'issue d'une période initiale de traitement de 12 semaines par baricitinib ;
- du profil de tolérance cohérent avec celui établi chez les patients adultes ;

Mais également :

- de l'absence de données robustes sur la qualité de vie et la réduction de l'activité de la maladie (score JADAS) ainsi que sur l'efficacité structurale ;
- de l'absence de comparaison aux alternatives disponibles, comme les anti-TNF, alors qu'une comparaison directe était possible ;
- du surrisque lié à la tolérance (événements cardiovasculaires majeurs, cancer, thromboembolie veineuse, infections graves, décès) par rapport aux anti-TNF, identifié lors de la réévaluation du PRAC ;
-

la Commission considère que OLUMIANT 2 mg et 4 mg (baricitinib), comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-]), oligoarticulaire étendue, de l'arthrite liée à l'enthésite et du rhumatisme psoriasique juvénile, chez les patients âgés de 2 ans et plus ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) dont au moins un anti-TNF lorsque cela est possible, qui comprend les comparateurs pertinents cités dans le paragraphe 5.2.

5.5 Population cible

La population cible d'OLUMIANT (baricitinib) correspond aux patients âgés de 2 ans et plus, atteints d'AJI polyarticulaire, d'AJI oligoarticulaire étendue, d'arthrite liée à l'enthésite et de rhumatisme psoriasique juvénile, ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) dont au moins un anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus) lorsque cela est possible.

La population cible d'OLUMIANT (baricitinib) dans le cadre de cette indication peut être approchée sur la base des éléments suivants :

- Selon les données de l'INSEE au 1^{er} janvier 2025 (28), la population pédiatrique française âgée de 2 à 17 ans représente 12 799 392 enfants.²⁶

²⁶ INSEE. La situation démographique en 2024 et en séries longues. 2025. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/8560651?sommaire=8560708#titre-bloc-3>

- La prévalence de l'AJI, toutes formes confondues, est comprise entre 1 et 5 pour 10 000 enfants⁷. Ainsi, parmi les 12 799 392 enfants de 2 à 17 ans, on peut estimer entre 1 280 et 6 400 cas d'AJI.
- La répartition selon la forme d'AJI est estimée de la façon suivante :
 - forme liée à l'enthésite : entre 10 % et 20 % des cas d'AJI ;¹³
 - forme associée au psoriasis : jusqu'à 10 % des cas d'AJI ;¹⁴
 - forme polyarticulaire FR+ : 10 % selon Orphanet¹⁰ et entre 2 % et 7 % selon le PNDS de 2023 ;⁷
 - forme polyarticulaire FR- : entre 15 % et 20 % selon Orphanet¹¹ et entre 11 % et 28 % selon le PNDS de 2023 ;⁷
 - forme oligoarticulaire : entre 30 % et 60 % selon Orphanet¹² et entre 27 % et 56 % selon le PNDS de 2023⁷. La répartition précise en fonction du sous-groupe (d'oligoarthrite persistante ou étendue) n'est pas connue.

De plus, selon avis d'expert, on peut estimer qu'environ un quart des enfants atteints d'AJI vont nécessiter l'instauration d'un premier traitement systémique (le plus souvent le méthotrexate) et qu'autant vont développer une réponse inadéquate ou une intolérance à ce dernier.

La proportion d'enfants ayant une intolérance ou une réponse inadéquate à un bDMARD antérieur, notamment un anti-TNF lorsque cela est possible n'est pas connue, ainsi il est impossible d'estimer plus précisément la population cible d'OLUMIANT(baricitinib) dans cette indication.

La population cible de OLUMIANT (baricitinib) est estimée au maximum à 500 patients.

5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude d'extension OLE JAHX en cours (résultats attendus pour 2031).

5.7 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 rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

L'absence de mise à disposition d'une formulation galénique spécifique et mieux adaptée à la population d'enfants de moins de 6 ans, qui ne sont pas en mesure d'avaler des comprimés entiers, est regrettable, dans la mesure où la suspension orale (cf. RCP) réalisée à partir des comprimés à disperser dans de l'eau apparaît peu pratique et imprécise.

→ **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 cette nouvelle indication.

OLUMIANT 2 mg et 4 mg, 18 février 2026

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr