RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Olumiant 1 mg comprimés pelliculés
Olumiant 2 mg comprimés pelliculés
Olumiant 4 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Olumiant 1 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg de baricitinib.

Olumiant 2 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de baricitinib.

Olumiant 4 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 4 mg de baricitinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Olumiant 1 mg comprimés pelliculés

Comprimé rond de 6,75 mm, de couleur rose très pâle, avec la mention « Lilly » gravée sur une face et le chiffre « 1 » gravé sur l'autre face.

Olumiant 2 mg comprimés pelliculés

Comprimé oblong de 9 x 7,5 mm, de couleur rose pâle, avec la mention « Lilly » gravée sur une face et le chiffre « 2 » gravé sur l'autre face.

Olumiant 4 mg comprimés pelliculés

Comprimé rond de 8,5 mm, de couleur rose moyen, avec la mention « Lilly » gravée sur une face et le chiffre « 4 » gravé sur l'autre face.

Le comprimé est doté d'une zone en creux de chaque côté.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

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

Dermatite atopique

Le baricitinib est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère des patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.

Pelade (*Alopecia areata*)

Le baricitinib est indiqué dans le traitement de la pelade sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus (voir rubrique 5.1)

Arthrite juvénile idiopathique

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 :

- 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.

Le baricitinib peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée de baricitinib est de 4 mg une fois par jour. Une dose de 2 mg une fois par jour est recommandée pour les patients à plus haut risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), d'évènements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE) et de tumeurs malignes, pour les patients âgés de 65 ans et plus et pour les patients ayant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes (voir rubrique 4.4). Une dose de 4 mg une fois par jour peut être envisagée pour les patients dont l'activité de la maladie est insuffisamment contrôlée avec la dose de 2 mg une fois par jour. Une dose de 2 mg une fois par jour doit être envisagée pour les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée durablement avec la dose de 4 mg une fois par jour et qui sont éligibles à une diminution de la dose (voir rubrique 5.1).

Dermatite atopique

Adultes
La dose recommandée de baricitinib est de 4 mg une fois par jour. Une dose de 2 mg une fois par jour est recommandée pour les patients à plus haut risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), d'évènements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE) et de tumeurs malignes, pour les patients âgés de 65 ans et plus et pour les patients ayant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes (voir rubrique 4.4). Une dose de 4 mg une fois par jour peut être envisagée pour les patients dont l'activité de la maladie est insuffisamment contrôlée avec la dose de 2 mg une fois par jour. Une dose de 2 mg une fois par jour doit être envisagée pour les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée durablement avec la dose de 4 mg une fois par jour et qui sont éligibles à une diminution de la dose (voir rubrique 5.1).

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

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

Enfants et adolescents (2 ans et plus)
La dose recommandée de baricitinib est de 4 mg une fois par jour pour les patients pesant 30 kg ou plus. Chez les patients pesant entre 10 kg et moins de 30 kg, la dose recommandée est de 2 mg une fois par jour. Une dose réduite de moitié doit être envisagée pour les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée durablement avec la dose recommandée et qui sont éligibles à une diminution de la dose.

Le baricitinib peut être utilisé avec ou sans corticoïdes topiques. Il est possible d'utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensibles uniquement, telles que le visage, le cou, les zones intertrigineuses et les parties génitales.

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

Pelade (Alopecia areata)

Adultes
La dose recommandée de baricitinib est de 4 mg une fois par jour. Une dose de 2 mg une fois par jour est recommandée pour les patients à plus haut risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), d'évènements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE) et de tumeurs malignes, pour les patients âgés de 65 ans et plus et pour les patients ayant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes (voir rubrique 4.4). Une dose de 4 mg une fois par jour peut être envisagée pour les patients dont l'activité de la maladie est insuffisamment contrôlée avec la dose de 2 mg une fois par jour. Une dose de 2 mg une fois par jour doit être envisagée pour les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée durablement avec la dose de 4 mg une fois par jour et qui sont éligibles à une diminution de la dose (voir rubrique 5.1).

Lorsqu'une réponse stable a été obtenue, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant au moins plusieurs mois, afin d'éviter une rechute. Le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué à intervalles réguliers pour chaque patient.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui ne présentent pas de bénéfice thérapeutique après 36 semaines de traitement.

Adolescents (âgés de 12 ans et plus)
La dose recommandée de baricitinib est de 4 mg une fois par jour pour les patients pesant 30 kg ou plus. Voir la rubrique 4.2 *Population pédiatrique* ci-dessous pour les informations sur les patients pesant moins de 30 kg. Une dose de 2 mg une fois par jour doit être envisagée pour les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée durablement avec la dose de 4 mg une fois par jour et qui sont éligibles à une diminution de la dose.

Lorsqu'une réponse stable a été obtenue, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant au moins plusieurs mois, afin d'éviter une rechute. Le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué à intervalles réguliers pour chaque patient.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui ne présentent pas de bénéfice thérapeutique après 36 semaines de traitement.

Arthrite juvénile idiopathique (de 2 ans à moins de 18 ans)

La dose recommandée de baricitinib est de 4 mg une fois par jour pour les patients pesant 30 kg ou plus. Chez les patients pesant entre 10 kg et moins de 30 kg, la dose recommandée est de 2 mg une fois par jour.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui ne présentent pas de bénéfice thérapeutique après 12 semaines de traitement.

Initiation du traitement

Le traitement ne doit pas être instauré chez des patients ayant un nombre absolu de lymphocytes inférieur à 0,5 x 10^9 cellules/L, un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1 x 10^9 cellules/L, ou un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dL. Le traitement peut être instauré une fois que ces valeurs sont au-dessus de ces limites (voir rubrique 4.4).

Réduction de dose

Chez les patients traités par des inhibiteurs puissants du transporteur d'anion organique de type 3 (OAT3) comme le probénécide, ou ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 mL/min, la dose recommandée doit être réduite de moitié pour les patients pédiatriques et est de 2 mg pour les patients adultes (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Insuffisance rénale
Chez les patients adultes ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 mL/min, la dose recommandée est de 2 mg une fois par jour. Chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 mL/min, la dose recommandée de baricitinib doit être

réduite de moitié. L'administration de baricitinib n'est pas recommandée chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min (voir rubrique 5.2).

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

Personnes âgées
L'expérience clinique chez les patients âgés de 75 ans et plus est très limitée.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité du baricitinib chez les enfants âgés de moins de 2 ans ayant une dermatite atopique ou une arthrite juvénile idiopathique n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Voir rubrique 4.2 ci-dessus pour les informations de posologie chez les enfants âgés de 2 ans et plus.

La sécurité et l'efficacité du baricitinib chez les enfants de moins de 12 ans ou pesant < 30 kg ayant une pelade (*alopecia areata*) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Voir rubrique 4.2 ci-dessus pour les informations de posologie chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, et pesant 30 kg ou plus.

Chez les patients pédiatriques qui ne sont pas en mesure d'avaler des comprimés, les comprimés peuvent être dispersés dans de l'eau avant administration (voir ci-dessous « Autre mode d'administration pour les enfants »). La présentation suspension buvable peut également être utilisée si elle est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

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

Autre mode d'administration pour les enfants
Chez les patients pédiatriques qui ne sont pas en mesure d'avaler des comprimés entiers, il peut être envisagé de disperser les comprimés dans de l'eau. Seule l'eau doit être utilisée pour disperser le comprimé. Seul le nombre de comprimés nécessaires pour la dose doit être dispersé.

Si pour une raison quelconque la totalité de la suspension n'est pas administrée, ne pas disperser et administrer un autre comprimé, mais attendre la prochaine dose prévue.

Pour les instructions concernant la dispersion du médicament avant l'administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le baricitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients suivants :
- les patients âgés de 65 ans et plus ;
- les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tels que les fumeurs ou les anciens fumeurs de longue durée) ;
- les patients présentant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).

Utilisation d'inhibiteurs de JAK chez les patients âgés de 65 ans et plus

Compte tenu du risque accru d'évènements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE), de tumeurs malignes, d'infections graves et de mortalité toutes causes confondues chez les patients âgés de 65 ans et plus, tel qu'observé dans une vaste étude randomisée avec le tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK), le baricitinib ne doit être utilisé chez ces patients qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Infections

Des infections graves et parfois d'issue fatale, y compris des infections opportunistes, ont été rapportées chez des patients recevant d'autres inhibiteurs de JAK.

Le baricitinib est associé à une augmentation du taux d'infections par rapport au placebo, notamment des infections des voies respiratoires supérieures (voir rubrique 4.8). Dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, l'association avec le méthotrexate a entraîné une augmentation de la fréquence des infections par rapport au traitement par baricitinib en monothérapie.

Les risques et les bénéfices du traitement doivent être attentivement pris en considération avant l'instauration du baricitinib chez les patients présentant des infections actives, chroniques ou récurrentes (voir rubrique 4.2). En cas de survenue d'une infection, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et le traitement doit être temporairement interrompu si le patient ne répond pas à un traitement standard. Le traitement ne doit pas être réinstauré avant guérison de l'infection.

Compte tenu de l'incidence plus élevée d'infections dans les populations de patients âgés et de patients diabétiques en général, des précautions doivent être prises lors du traitement de ces patients. Chez les patients âgés de 65 ans et plus, le baricitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Tuberculose
Un dépistage de la tuberculose (TB) doit être effectué chez les patients avant le début du traitement. Le baricitinib ne doit pas être administré aux patients ayant une TB active. Un traitement anti-TB doit être envisagé avant l'instauration du traitement chez les patients ayant une TB latente, non traitée auparavant.

Anomalies hématologiques

Un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1 x 10^9 cellules/L, un nombre absolu de lymphocytes inférieur à 0,5 x 10^9 cellules/L, et un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dL ont été rapportés dans les études cliniques.

Le traitement ne doit pas être instauré, ou doit être temporairement interrompu, chez les patients ayant un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1 x 10^9 cellules/L, un nombre absolu de lymphocytes inférieur à 0,5 x 10^9 cellules/L ou un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dL observés lors d'analyses réalisées en routine (voir rubrique 4.2).

Le risque de lymphocytose est augmenté chez les personnes âgées présentant une polyarthrite rhumatoïde. De rares cas de troubles lymphoprolifératifs ont été signalés.

Réactivation virale

Des réactivations virales, dont des cas de réactivation de virus herpétiques (par exemple, zona, *Herpes simplex*), ont été rapportées dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). Dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, le zona a été rapporté plus fréquemment chez les patients âgés de 65 ans et plus ayant déjà été traités à la fois par des DMARDs biologiques et conventionnels synthétiques. Si un patient développe un zona, le traitement doit être temporairement interrompu jusqu'à la résolution de l'épisode.

Un dépistage des hépatites virales doit être effectué avant de débuter un traitement par baricitinib, conformément aux recommandations cliniques. Les patients présentant des signes d'hépatites B ou C actives ont été exclus des études cliniques. Les patients, qui présentaient des anticorps contre le virus de l'hépatite C, mais pas d'ARN de ce virus, ont été autorisés à participer. Les patients ayant des anticorps dirigés contre les antigènes de surface et contre la nucléocapside du virus de l'hépatite B, sans présence d'antigène de surface du virus de l'hépatite B, ont également été autorisés à participer ; une surveillance étroite par mesure de l'expression de l'ADN du virus de l'hépatite B (VHB) doit être mise en place chez ces patients. En cas de détection de l'ADN du VHB, un hépatologue doit être consulté pour déterminer si l'interruption du traitement est justifiée.

Vaccination

On ne dispose d'aucune donnée concernant la réponse après vaccination par des vaccins vivants chez les patients traités par baricitinib. L'utilisation de vaccins vivants, atténués, n'est pas recommandée pendant ou juste avant le traitement par baricitinib. Avant d'initier le traitement, il est recommandé que tous les patients, et particulièrement les patients pédiatriques, mettent à jour toutes leurs vaccinations en accord avec les recommandations vaccinales actuelles.

Paramètres lipidiques

Des augmentations dose-dépendantes des paramètres lipidiques sanguins ont été rapportées chez des patients pédiatriques et adultes traités par baricitinib (voir rubrique 4.8). Chez les adultes, les élévations du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) ont été réversibles sous statines et sont revenus aux taux avant mise sous traitement. Chez les patients pédiatriques et adultes, les paramètres lipidiques doivent être évalués environ 12 semaines après le début du traitement et par la suite, les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales relatives à la gestion des dyslipidémies.

Élévations des transaminases hépatiques

Des augmentations dose-dépendantes de l'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) sanguines ont été rapportées chez des patients traités par baricitinib (voir rubrique 4.8).

Des augmentations de l'ALAT et de l'ASAT à un niveau supérieur ou égal à 5 et 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées au cours des études cliniques. Dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, l'association avec le méthotrexate a entraîné une augmentation de la fréquence des élévations des transaminases hépatiques par rapport au baricitinib en monothérapie (voir rubrique 4.8).

Si des augmentations de l'ALAT ou de l'ASAT sont observées pendant la prise en charge de routine des patients et qu'une lésion hépatique d'origine médicamenteuse est suspectée, le traitement doit être temporairement interrompu jusqu'à ce que ce diagnostic soit exclu.

Tumeurs malignes

Les médicaments immunomodulateurs peuvent augmenter le risque de tumeurs malignes, y compris de lymphome. Des lymphomes et autres tumeurs malignes ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs de JAK, y compris le baricitinib.

Au cours d'une vaste étude randomisée contrôlée versus comparateur actif évaluant le tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus, et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, un taux plus élevé de tumeurs malignes, en particulier de cancers du poumon, de lymphomes et de cancers cutanés non-mélanomateux (CCNM), a été observé avec le tofacitinib comparativement aux inhibiteurs du TNF (*Tumour Necrosis Factor*).

Chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients fumeurs ou les anciens fumeurs de longue durée, ou présentant d'autres facteurs de risque de développer une tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne), le baricitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Des examens périodiques de la peau sont recommandés pour tous les patients, en particulier ceux qui présentent des facteurs de risque de cancer

cutané.

Thrombo-embolies veineuses

Dans une étude observationnelle rétrospective évaluant le baricitinib chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, un taux plus élevé d'événements thromboemboliques veineux (ETV) a été observé comparativement aux patients traités par des inhibiteurs du TNF (voir rubrique 4.8).

Au cours d'une vaste étude randomisée contrôlée versus comparateur actif évaluant le tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, un taux plus élevé et dose-dépendant d'évènements thromboemboliques veineux, incluant des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) a été observé avec le tofacitinib comparativement aux inhibiteurs du TNF.

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne (voir également la rubrique 4.4 « Evènements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE) » et « Tumeurs malignes »), le baricitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Le baricitinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque thromboemboliques veineux connus autres que les facteurs de risque cardiovasculaires ou les tumeurs malignes. Les facteurs de risque d'ETV autres que les facteurs de risques cardiovasculaires ou les tumeurs malignes incluent les antécédents de thromboembolie veineuse, les patients faisant l'objet d'une intervention chirurgicale majeure ou d'une immobilisation, l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés ou d'un traitement hormonal substitutif et la présence d'un trouble héréditaire de la coagulation.

Les patients doivent être réévalués régulièrement au cours du traitement par baricitinib afin d'évaluer des changements du niveau du risque thromboembolique veineux.

Les patients présentant des signes et symptômes d'ETV doivent être évalués rapidement, et le baricitinib doit être interrompu chez ces patients avec suspicion d'ETV, quelle que soit la dose ou l'indication.

Evènements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE)

Dans une étude observationnelle rétrospective évaluant le baricitinib chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, un taux plus élevé de MACE a été observé comparativement aux patients traités par des inhibiteurs du TNF.

Au cours d'une vaste étude randomisée contrôlée versus comparateur actif évaluant le tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, un taux plus élevé d'évènements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE), définis comme le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde (IM) non fatal et l'accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal, a été observé avec le tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) comparativement aux inhibiteurs du TNF.

Par conséquent, chez les patients âgés de 65 ans et plus, chez les patients fumeurs ou les anciens fumeurs de longue durée, et chez les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires, le baricitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Surveillance des paramètres biologiques

Tableau 1. Paramètres biologiques et recommandations de surveillance

Analyse en laboratoire	**Action**	**Recommandation de surveillance**
Paramètres lipidiques	Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales relatives à la gestion des dyslipidémies.	12 semaines après l'instauration du traitement, puis conformément aux recommandations cliniques internationales relatives à la gestion des dyslipidémies.
Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles	Le traitement doit être interrompu si le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1 x 10^9 cellules/L, et peut être réinstauré une fois que ce nombre est revenu à une valeur supérieure à 1 x 10^9 cellules/L.	Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge de routine du patient.
Nombre absolu des lymphocytes	Le traitement doit être interrompu si le nombre absolu de lymphocytes est inférieur à 0,5 x 10^9 cellules/L, et peut être réinstauré une fois que ce nombre est revenu à une valeur supérieure à 0,5 x 10^9 cellules/L.	
Hémoglobine (Hb)	Le traitement doit être interrompu si le taux d'Hb est inférieur à 8 g/dL, et peut être repris une fois ce taux supérieur à 8 g/dL.	
Transaminases hépatiques	Le traitement doit être temporairement interrompu si une atteinte hépatique d'origine médicamenteuse est suspectée.	

Médicaments immunosuppresseurs

L’association avec des DMARDs biologiques, des immunomodulateurs biologiques ou d’autres inhibiteurs de Janus kinases (JAK) n’est pas recommandée, un risque d’immunosuppression supplémentaire ne pouvant être exclu.

Dans la polyarthrite rhumatoïde et l’arthrite juvénile idiopathique, les données relatives à l’utilisation du baricitinib en association avec des médicaments immunosuppresseurs puissants autres que le méthotrexate (tels que l’azathioprine, le tacrolimus, la ciclosporine) sont limitées. Ces associations doivent être utilisées avec précaution (voir rubrique 4.5).

Dans la dermatite atopique et la pelade (*Alopecia areata*), l’association avec la ciclosporine ou d’autres immunosuppresseurs puissants n’a pas été étudiée et n’est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Hypersensibilité

Depuis la commercialisation, des cas d’hypersensibilité associés à l’administration du baricitinib ont été rapportés. En cas de réaction allergique grave ou anaphylactique, le traitement doit être immédiatement interrompu.

Diverticulite

Des cas de diverticulite et de perforation gastro-intestinale ont été rapportés lors des études cliniques et dans les données issues de la pharmacovigilance (voir rubrique 4.8). Le baricitinib doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d’une affection diverticulaire, et tout particulièrement chez les patients traités de façon chronique par des médicaments concomitants qui sont associés à un risque accru de diverticulite : médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticostéroïdes et opioïdes. Les patients présentant une nouvelle apparition de signes et symptômes abdominaux doivent faire l’objet d’une évaluation rapide de façon à pouvoir poser un diagnostic précoce de diverticulite ou de perforation gastro-intestinale.

Hypoglycémie chez les patients traités pour un diabète

Des cas d’hypoglycémie ont été rapportés à la suite de l’instauration de traitements par inhibiteurs de JAK, dont le baricitinib, chez des patients recevant des médicaments contre le diabète. Un ajustement de la dose de médicaments antidiabétiques peut être nécessaire en cas d’hypoglycémie.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c’est-à-dire qu’il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

Médicaments immunosuppresseurs
L'association avec des DMARDs biologiques, des immunomodulateurs biologiques ou d'autres inhibiteurs des JAK n'a pas été étudiée. Dans la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite juvénile idiopathique, l'utilisation du baricitinib en association avec des médicaments immunosuppresseurs puissants, tels que l'azathioprine, le tacrolimus ou la ciclosporine, était limitée dans les études cliniques, et un risque d'immunosuppression supplémentaire ne peut être exclu. Dans la dermatite atopique et la pelade (*Alopecia areata*), l'association avec la ciclosporine ou d'autres immunosuppresseurs puissants n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Impact potentiel d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du baricitinib

Transporteurs
In vitro, le baricitinib est un substrat pour le transporteur d'anions organiques (OAT) de type 3, la glycoprotéine-P (Pgp), la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) et la protéine MATE 2-K (Multidrug and toxic extrusion protein). Dans une étude de pharmacologie clinique, l'administration de probénécide (un inhibiteur de l'OAT3 à fort potentiel d'inhibition) a donné lieu à une augmentation d'environ 2 fois de l'$AUC_{(0-\infty)}$, sans changement du t_{max} ou de la C_{max} du baricitinib. Par conséquent, chez les patients prenant des inhibiteurs de l'OAT3 à fort potentiel d'inhibition, comme le probénécide, la dose recommandée de baricitinib doit être réduite de moitié (voir rubrique 4.2). Aucune étude de pharmacologie clinique n'a été réalisée avec des inhibiteurs de l'OAT3 à potentiel d'inhibition plus faible. Le promédicament léflunomide se transforme rapidement en tériflunomide qui est un faible inhibiteur de l'OAT3 et qui peut donc conduire à une augmentation de l'exposition au baricitinib. Etant donné qu'aucune étude d'interaction dédiée n'a été réalisée, l'utilisation concomitante de léflunomide ou de tériflunomide avec le baricitinib doit être faite avec précaution. L'administration concomitante des inhibiteurs d'OAT3 ibuprofène et diclofénac pourrait conduire à une augmentation de l'exposition au baricitinib, cependant leur potentiel d'inhibition de l'OAT3 est inférieur comparé à celui du probénécide, une interaction cliniquement pertinente n'est donc pas attendue. La co-administration de baricitinib et de ciclosporine (inhibiteur de Pgp/BCRP) ou de méthotrexate (substrat de plusieurs transporteurs, incluant OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 et MRP4) n'a donné lieu à aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au baricitinib.

Enzymes du cytochrome P450
In vitro, le baricitinib est un substrat de l'enzyme du cytochrome P450 (CYP) 3A4, bien que moins de 10 % de la dose soit métabolisés par oxydation. Dans les études de pharmacologie clinique, la co-administration de baricitinib et de kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A) n'a donné lieu à aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du baricitinib. La co-administration de baricitinib et de fluconazole (inhibiteur modéré des CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) ou de rifampicine (puissant inducteur du CYP3A) n'a donné lieu à aucun changement cliniquement significatif de l'exposition au baricitinib.

Agents modificateurs du pH gastrique
L'élévation du pH gastrique par l'oméprazole n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au baricitinib.

Impact potentiel du baricitinib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Transporteurs
In vitro, le baricitinib n'est pas un inhibiteur de l'OAT1, l'OAT2, l'OAT3, du transporteur de cations organiques (OCT) 2, de l'OATP1B1, l'OATP1B3, des protéines BCRP, MATE1 et MATE2-K à des concentrations cliniquement pertinentes. Le baricitinib est potentiellement un inhibiteur cliniquement pertinent de l'OCT1, cependant il n'y a actuellement aucun substrat sélectif de l'OCT1 connu avec lequel des interactions cliniquement significatives peuvent être prévues. Dans les études de pharmacologie clinique, aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition n'a été observé lorsque le baricitinib était co-administré avec de la digoxine (substrat de la Pgp) ou du méthotrexate (substrat de plusieurs transporteurs).

Enzymes du cytochrome P450
Dans les études de pharmacologie clinique, la co-administration de baricitinib avec les substrats du CYP3A simvastatine, éthinylestradiol ou lévonorgestrel, n'a donné lieu à aucun changement cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il a été démontré que la voie JAK/STAT est impliquée dans l'adhésion et la polarité cellulaires qui peuvent affecter le développement embryonnaire précoce. On ne dispose pas de données adéquates sur l'utilisation du baricitinib chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le baricitinib a été tératogène chez les rats et les lapins. Les études chez l'animal montrent que le baricitinib pourrait avoir un effet indésirable sur le développement osseux *in utero* à des doses plus élevées.

Le baricitinib est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement. Si une patiente débute une grossesse pendant le traitement par baricitinib, les parents doivent être informés du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si le baricitinib/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du baricitinib dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu et le baricitinib ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Les études chez les animaux suggèrent que le traitement par baricitinib pourrait potentiellement diminuer la fertilité des femelles pendant le traitement, mais aucun effet sur la spermatogénèse des mâles n'a été observé (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le baricitinib n'a aucun effet ou a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

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'*Herpes simplex* (3,2 %) et les infections des voies urinaires (2,9 %). Des cas de pneumonies graves (0,2 %) et de zonas graves (0,2 %) sont survenus de façon peu fréquente chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Liste tabulée des effets indésirables

Fréquence estimée : Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000). Les fréquences présentées dans le Tableau 2 reposent sur l'intégration des données issues des études cliniques chez les adultes et/ou de l'expérience post-commercialisation pour les indications polyarthrite rhumatoïde, dermatite atopique et pelade (*Alopecia areata*), sauf mention contraire. Lorsque des différences notables de fréquence ont été observées entre les indications, elles sont présentées dans les notes sous le tableau. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures	Pneumonie[d] Zona[b] Infections des voies urinaires Gastroentérite *Herpes simplex* Folliculites[g]	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytose > 600 x 10^9 cellules/L[a, d]	Neutropénie < 1 x 10^9 cellules/L[a]
Affections du système immunitaire			Gonflement du visage, Urticaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypercholestérolémie[a]		Hypertriglycéridémie[a]
Affections du système nerveux		Céphalées	
Affections vasculaires			Thrombose veineuse profonde[b]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Embolie pulmonaire[f]
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales[d] Nausées[d]	Diverticulite
Affections hépatobiliaires		Élévation de l'ALAT ≥ 3 x LSN[a, d]	Élévation de l'ASAT ≥ 3 x LSN[a, e]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Acné[c]	
Investigations		Élévation de la créatine phosphokinase > 5 x LSN[a, c]	Prise de poids

[a] Inclut les variations biologiques détectées pendant la surveillance réalisée en routine (voir texte ci-dessous).
[b] La fréquence des zona et thrombose veineuse profonde est basée sur les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde.
[c] Dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, l'acné et l'élévation de la créatine phosphokinase > 5 x LSN ont été peu fréquentes.
[d] Dans les études cliniques portant sur la dermatite atopique, les nausées et l'élévation de l'ALAT ≥ 3 x LSN ont été peu fréquentes. Dans les études cliniques portant sur la pelade, les douleurs abdominales ont été peu fréquentes. Dans les études cliniques portant sur la dermatite atopique et la pelade, la pneumonie et la thrombocytose > 600 x 10^9 cellules/L ont été peu fréquentes.
[e] Dans les études cliniques portant sur la pelade, l'élévation de l'ASAT ≥ 3 x LSN a été fréquente.
[f] La fréquence de l'embolie pulmonaire est basée sur les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde et la dermatite atopique.
[g] Les folliculites ont été observées dans les études cliniques portant sur la pelade. Elles étaient généralement localisées dans la zone du cuir chevelu associée à la repousse des cheveux.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Affections gastro-intestinales
Pendant 52 semaines, chez les patients naïfs de tout traitement des études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, la fréquence des nausées a été plus élevée avec l'association du méthotrexate avec le baricitinib (9,3 %) qu'avec le méthotrexate seul (6,2 %) ou le baricitinib seul (4,4 %). Dans les données intégrant les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, la dermatite atopique et la pelade, les nausées ont été plus fréquentes pendant les 2 premières semaines de traitement.

Les cas de douleurs abdominales ont été généralement d'intensité légère et étaient transitoires. Ils n'ont pas été associés à des troubles gastro-intestinaux infectieux ou inflammatoires et n'ont pas entraîné d'interruption du traitement.

Infections
Dans les données intégrant les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, la dermatite atopique et la pelade, la plupart des infections étaient d'intensité légère à modérée. Dans les études incluant les deux doses, des infections ont été rapportées chez 31,0 %, 25,7 % et 26,7 % des

patients dans les groupes 4 mg, 2 mg et placebo, respectivement. Dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, l'association avec le méthotrexate a entraîné une augmentation de la fréquence des infections par rapport au traitement par baricitinib en monothérapie. Le zona a été fréquent dans la polyarthrite rhumatoïde, très rare dans la dermatite atopique et peu fréquent dans la pelade. Dans les études cliniques portant sur la dermatite atopique, le nombre d'infections cutanées nécessitant un traitement antibiotique était inférieur avec le baricitinib comparativement au placebo.

L'incidence d'infections graves avec le baricitinib a été similaire à celle du placebo. L'incidence des infections graves est restée stable durant l'exposition à long terme. Le taux d'incidence global d'infections graves dans le programme d'études cliniques du baricitinib a été de 3,2 pour 100 patients-années dans la polyarthrite rhumatoïde, de 2,1 pour 100 patients-années dans la dermatite atopique et de 0,8 pour 100 patients-années dans la pelade. Des cas de pneumonies graves et de zonas graves sont survenus de façon peu fréquente chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Élévations des transaminases hépatiques
Des augmentations dose-dépendantes de l'activité de l'ALAT et de l'ASAT sanguines ont été rapportées dans les études étendues à 16 semaines. Les élévations d'ALAT/ASAT moyennes sont restées stables dans le temps. La plupart des cas d'élévations des transaminases hépatiques ≥ 3 x LSN étaient asymptomatiques et transitoires.

Chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'association du baricitinib avec des médicaments potentiellement hépatotoxiques, comme le méthotrexate, a entraîné une fréquence accrue de ces élévations.

Élévations des lipides
Dans les données intégrant les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, la dermatite atopique et la pelade, le traitement par baricitinib a été associé à des augmentations dose-dépendantes des paramètres lipidiques, incluant le cholestérol total, le LDL-cholestérol et le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL-cholestérol). Aucun changement du rapport LDL/HDL n'a été observé. Les élévations ont été observées à 12 semaines et sont restées stables par la suite avec une valeur plus élevée que celle observée à l'inclusion, y compris pendant l'étude d'extension à long terme dans la polyarthrite rhumatoïde. Le cholestérol total et le LDL-cholestérol moyens ont augmenté jusqu'à la 52ème semaine chez les patients atteints de dermatite atopique et de pelade. Dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par baricitinib a été associé à des augmentations doses-dépendantes des triglycérides. Il n'y a pas eu d'augmentation des triglycérides dans les études cliniques portant sur la dermatite atopique et la pelade.

Les élévations du LDL-cholestérol ont été réversibles sous statines pour revenir aux taux avant mise sous traitement.

Créatine phosphokinase (CPK)
Le traitement par baricitinib a été associé à des augmentations doses-dépendantes des CPK. La CPK moyenne a augmenté à la semaine 4 et est restée à une valeur plus élevée que celle observée à l'inclusion. Dans toutes les indications, la plupart des augmentations de CPK > 5 x LSN ont été transitoires et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

Dans les études cliniques, aucun cas de rhabdomyolyse n'a été confirmé.

Neutropénie
Le nombre moyen de polynucléaires neutrophiles a diminué à 4 semaines puis est resté stable dans le temps à une valeur plus basse qu'à l'inclusion. Aucune corrélation claire n'a été établie entre les neutropénies et la survenue d'infections graves. En revanche, dans les études cliniques, le traitement a été interrompu en cas de découverte d'un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles < 1 x 10^9 cellules/L.

Thrombocytose
Des augmentations doses-dépendantes du nombre moyen de plaquettes ont été observées et sont restées stables dans le temps à une valeur plus élevée que celle observée à l'inclusion.

Population pédiatrique

Arthrite juvénile idiopathique
Au total, 220 patients âgés de 2 ans à moins de 18 ans ont été exposés à une dose de baricitinib dans le cadre du programme d'essais cliniques dans l'arthrite juvénile idiopathique, ce qui représente 326 patients-années d'exposition.

Chez les patients pédiatriques traités par le baricitinib au cours de la période de retrait de l'étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo dans l'arthrite juvénile idiopathique (n = 82), les céphalées ont été très fréquentes (11 %), les neutropénies < 1 000 cellules/mm^3 ont été fréquentes (2,4 %, un patient) et les embolies pulmonaires ont été fréquentes (1,2 %, un patient).

Dermatite atopique pédiatrique
L'évaluation de la sécurité chez les enfants et adolescents est basée sur les données de tolérance issues de l'étude clinique de phase III BREEZE-AD-PEDS dans laquelle 466 patients âgés entre 2 et 18 ans ont reçu une dose de baricitinib. Globalement, le profil de tolérance chez ces patients était comparable à celui observé dans la population adulte. La neutropénie (< 1 x 10^9 cellules/L) était plus fréquente (1,7 %) que chez les adultes.

Pelade (Alopecia areata) chez l'adolescent
Au total, 245 patients âgés de 12 à moins de 18 ans ont été exposés à une dose de baricitinib dans la phase III de l'étude BRAVE-AA-PEDS. Parmi eux, 85 patients ont reçu la dose de 4 mg durant la période contrôlée par placebo. Globalement, le profil de tolérance chez ces patients était comparable à celui observé dans la population adulte. L'acné (10,6 %) et la neutropénie (3,6 %) (< 1 x 10^9 cellules/L) étaient plus fréquentes que chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Des doses uniques jusqu'à 40 mg et des doses multiples jusqu'à 20 mg par jour pendant 10 jours ont été administrées dans le cadre des études cliniques chez les patients adultes, sans toxicité limitant la dose. Aucune toxicité spécifique n'a été identifiée. Les données pharmacocinétiques d'une dose unique de 40 mg, administrée à des volontaires sains, indiquent que plus de 90 % de la dose administrée devrait être éliminée dans les 24 heures. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient pour détecter l'apparition de signes et de symptômes d'effets indésirables. Les patients développant des effets indésirables doivent recevoir un traitement approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs des Janus-kinases (JAK), Code ATC : L04AF02

Mécanisme d'action

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 CI_{50} de 5,9, 5,7, 53 et > 400 nM respectivement.

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.

Effets pharmacodynamiques

Inhibition de la phosphorylation de STAT3 induite par l'IL-6
L'administration du baricitinib a entraîné une inhibition dose-dépendante de la phosphorylation de STAT3 induite par l'IL-6 dans le sang total de sujets sains, avec une inhibition maximale qui a été observée 2 heures après l'administration de la dose et est revenue à une valeur proche de celle observée à l'inclusion dans les 24 heures.

Immunoglobulines
Les valeurs sériques moyennes d'IgG, d'IgM et d'IgA ont diminué dans les 12 semaines suivant le début du traitement et sont restées stables, à une valeur inférieure à celle observée à l'inclusion, pendant au moins 104 semaines. Chez la plupart des patients, les modifications des immunoglobulines sont restées dans l'intervalle normal de référence.

Lymphocytes
Le nombre absolu moyen de lymphocytes a augmenté dans la semaine suivant l'instauration du traitement, est revenu au même niveau qu'à l'inclusion à la semaine 24, puis est resté stable pendant au moins 104 semaines. Pour la plupart des patients, les modifications du nombre de lymphocytes sont restées dans l'intervalle normal de référence.

Protéine C-réactive
Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, des diminutions de la protéine C-réactive (CRP) sérique ont été observées dès la première semaine de traitement et se sont maintenues pendant toute la durée du traitement.

Créatinine
Dans les études cliniques, le baricitinib a induit une augmentation moyenne des taux de créatinine sérique de 3,8 µmol/L après deux semaines de traitement, qui s'est stabilisée par la suite. Ce phénomène peut être dû à l'inhibition de la sécrétion de créatinine par le baricitinib dans les tubules rénaux. Par conséquent, les estimations du taux de filtration glomérulaire basées sur la créatinine sérique peuvent être légèrement réduites, sans diminution réelle de la fonction rénale ni survenue d'effets indésirables rénaux. Dans la pelade, le taux moyen de créatinine sérique a augmenté jusqu'à la semaine 52. Dans la dermatite atopique et la pelade, le baricitinib a été associé à une diminution de la cystatine C (également utilisée pour estimer le débit de filtration glomérulaire) à la semaine 4, sans autre diminution par la suite.

Modèles cutanés in vitro
Dans un modèle de peau humaine *in vitro* traitée avec des cytokines pro-inflammatoires (c'est-à-dire IL-4, IL-13, IL-31), le baricitinib a réduit l'expression de pSTAT3 dans les kératinocytes épidermiques, et a augmenté l'expression de la filaggrine, une protéine qui joue un rôle dans la fonction barrière de la peau et dans la pathogenèse de la dermatite atopique.

Étude des vaccins

L'influence de baricitinib sur la réponse humorale après administration de vaccins inactivés a été évaluée chez 106 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sous traitement stable par baricitinib 2 ou 4 mg, recevant des vaccins inactivés contre le pneumocoque ou contre le tétanos. La majorité de ces patients (n = 94) était co-traitée avec méthotrexate. Pour la population totale, la vaccination contre le pneumocoque a entraîné une réponse humorale de type IgG satisfaisante chez 68 % (IC 95 % : 58,4 % ; 76,2 %) des patients. Chez 43,1 % (IC 95 % : 34 % ; 52,8 %) des patients, une réponse humorale de type IgG satisfaisante au vaccin contre le tétanos a été atteinte.

Efficacité clinique

Polyarthrite rhumatoïde
L'efficacité et la sécurité du baricitinib administré une fois par jour ont été évaluées dans 4 études de phase III multicentriques, randomisées, en double-aveugle chez des patients adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, diagnostiquée conformément aux critères ACR/EULAR 2010 (Tableau 3). La présence d'au moins 6 articulations douloureuses et 6 articulations gonflées était requise à l'inclusion. Tous les patients arrivés au terme de ces études étaient éligibles pour participer à une étude d'extension à long terme et recevoir jusqu'à 7 ans de traitement additionnel.

Tableau 3. Synthèse des études cliniques

Nom de l'étude (Durée)	**Population** (Nombre)	**Bras de traitement**	**Synthèse des principales mesures de résultat**
RA-BEGIN (52 semaines)	Naïfs de MTX[1] (584)	• Baricitinib 4 mg 1x/j • Baricitinib 4 mg 1x/j + MTX • MTX	• Critère principal : ACR20 à la semaine 24 • Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) • Progression radiographique (mTSS) • Faible activité de la maladie et rémission (SDAI)
RA-BEAM (52 semaines)	MTX-RI[2] (1 305)	• Baricitinib 4 mg 1x/j • Adalimumab 40 mg SC 1 sem./2 • Placebo Tous les patients étaient sous MTX en traitement de fond	• Critère principal : ACR20 à la semaine 12 • Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) • Progression radiographique (mTSS) • Faible activité de la maladie et rémission (SDAI) • Raideur articulaire matinale
RA-BUILD (24 semaines)	DMARD conventionnel-RI[3] (684)	• Baricitinib 4 mg 1x/j • Baricitinib 2 mg 1x/j • Placebo Sous DMARDs conventionnels en traitement de fond[5], si l'administration du DMARD conventionnel était stable à l'entrée dans l'étude	• Critère principal : ACR20 à la semaine 12 • Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) • Faible activité de la maladie et rémission (SDAI) • Progression radiographique (mTSS) • Raideur articulaire matinale
RA-BEACON (24 semaines)	TNF-RI[4] (527)	• Baricitinib 4 mg 1x/j • Baricitinib 2 mg 1x/j • Placebo Sous DMARDs conventionnels en traitement de fond[5]	• Critère principal : ACR20 à la semaine 12 • Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) • Faible activité de la maladie et rémission (SDAI)

Abréviations : RI = en réponse inadéquate ; 1x/j = une fois par jour ; 1 sem./2 = une semaine sur 2 ; SC = sous-cutané ; ACR = American College of Rheumatology ; SDAI = Simplified Disease Activity Index (version simplifiée de l'indice d'activité de la maladie) ; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index (questionnaire d'évaluation de l'état de santé utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde) ; mTSS = Score Total de Sharp modifié
[1] Patients ayant reçu moins de 3 administrations de méthotrexate (MTX) ; naïfs de traitement par d'autres DMARDs conventionnels ou biologiques
[2] Patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX (+/- d'autres DMARDs conventionnels) ; naïfs de traitement biologique
[3] Patients ayant eu une réponse inadéquate ou étant intolérant à au moins 1 DMARD conventionnel ; naïfs de traitement biologique
[4] Patients ayant eu une réponse inadéquate ou étant intolérant à au moins 1 DMARD biologique ; incluant au moins un inhibiteur du TNF
[5] Les DMARDs conventionnels concomitants les plus fréquents comprenaient MTX, hydroxychloroquine, léflunomide et sulfasalazine

Réponse clinique

Dans toutes les études, les patients traités par baricitinib 4 mg une fois par jour ont montré une réponse ACR20, ACR50 et ACR70 à 12 semaines

statistiquement significativement plus élevée comparée au placebo, au méthotrexate (MTX) ou à l'adalimumab (Tableau 4). Le délai d'apparition de l'efficacité a été court pour toutes les mesures, avec des réponses significativement plus élevées dès la semaine 1. Des taux de réponse persistants et durables ont été observés, avec des réponses ACR20/50/70 qui se sont maintenues pendant au moins 2 ans, y compris pendant l'étude d'extension à long terme.

Le traitement par baricitinib 4 mg, seul ou en association avec des DMARDs conventionnels, a entraîné des améliorations significatives de toutes les composantes individuelles de la réponse ACR, incluant le nombre d'articulations douloureuses et gonflées, les évaluations globales du patient et du médecin, l'indice HAQ-DI, l'évaluation de la douleur et la CRP, par rapport au placebo, au MTX ou à l'adalimumab.

Aucune différence pertinente concernant l'efficacité et la sécurité n'a été observée dans les sous-groupes définis par type de DMARDs concomitants utilisés en association avec le baricitinib.

Rémission et faible niveau d'activité de la maladie

La proportion de patients atteignant la rémission (SDAI ≤ 3,3 et CDAI ≤ 2,8) ou un faible niveau d'activité de la maladie ou la rémission (DAS-28 lié à la vitesse de sédimentation DAS28-VS ou DAS-28 lié au dosage ultrasensible de la CRP DAS28-CRPus ≤ 3,2 et DAS28-VS ou DAS28-CRPus < 2,6), aux semaines 12 et 24, était statistiquement et significativement plus élevée dans le groupe baricitinib 4 mg que dans le groupe placebo ou MTX (Tableau 4).

Des taux de rémission plus élevés que dans le groupe placebo ont été observés dès la semaine 4. Les taux de rémission et de faible niveau d'activité de la maladie se sont maintenus pendant au moins 2 ans. Les données de l'étude d'extension à long terme jusqu'à 6 ans de suivi indiquent des taux de rémission et de faible niveau d'activité de la maladie durables.

Tableau 4 : Réponse, rémission et capacité fonctionnelle

Étude	**RA-BEGIN** Patients naïfs de MTX			**RA-BEAM** Patients sous MTX-RI			**RA-BUILD** Patients sous DMARD conventionnel-RI			**RA-BEACON** Patients sous TNF-RI		
Groupe de traitement	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO	BARI 4 mg	ADA 40 mg 1 sem./2	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20 :												
Semaine 12	59 %	79 %***	77 %***	40 %	70 %***†	61 %***	39 %	66 %***	62 %***	27 %	49 %***	55 %***
Semaine 24	62 %	77 %**	78 %***	37 %	74 %***†	66 %***	42 %	61 %***	65 %***	27 %	45 %***	46 %***
Semaine 52	56 %	73 %***	73 %***		71 %††	62 %						
ACR50 :												
Semaine 12	33 %	55 %***	60 %***	17 %	45 %***††	35 %***	13 %	33 %***	34 %***	8 %	20 %**	28 %***
Semaine 24	43 %	60 %**	63 %***	19 %	51 %***	45 %***	21 %	41 %***	44 %***	13 %	23 %*	29 %***
Semaine 52	38 %	57 %***	62 %***		56 %†	47 %						
ACR70 :												
Semaine 12	16 %	31 %***	34 %***	5 %	19 %***†	13 %***	3 %	18 %***	18 %***	2 %	13 %***	11 %**
Semaine 24	21 %	42 %***	40 %***	8 %	30 %***†	22 %***	8 %	25 %***	24 %***	3 %	13 %***	17 %***
Semaine 52	25 %	42 %***	46 %***		37 %	31 %						
DAS28-hsCRP ≤ 3,2 :												
Semaine 12	30 %	47 %***	56 %***	14 %	44 %***††	35 %***	17 %	36 %***	39 %***	9 %	24 %***	32 %***
Semaine 24	38 %	57 %***	60 %***	19 %	52 %***	48 %***	24 %	46 %***	52 %***	11 %	20 %*	33 %***
Semaine 52	38 %	57 %***	63 %***		56 %†	48 %						
SDAI ≤ 3,3 :												
Semaine 12	6 %	14 %*	20 %***	2 %	8 %***	7 %***	1 %	9 %***	9 %***	2 %	2 %	5 %
Semaine 24	10 %	22 %**	23 %***	3 %	16 %***	14 %***	4 %	17 %***	15 %***	2 %	5 %	9 %**
Semaine 52	13 %	25 %**	30 %***		23 %	18 %						
CDAI ≤ 2,8 :												
Semaine 12	7 %	14 %*	19 %***	2 %	8 %***	7 %**	2 %	10 %***	9 %***	2 %	3 %	6 %
Semaine 24	11 %	21 %**	22 %**	4 %	16 %***	12 %***	4 %	15 %***	15 %***	3 %	5 %	9 %*
Semaine 52	16 %	25 %*	28 %**		22 %	18 %						
HAQ-DI Différence minimale cliniquement importante (diminution du score HAQ-DI ≥ 0,30) :												
Semaine 12	60 %	81 %***	77 %***	46 %	68 %***	64 %***	44 %	60 %***	56 %**	35 %	48 %*	54 %***
Semaine 24	66 %	77 %*	74 %	37 %	67 %***†	60 %***	37 %	58 %***	55 %***	24 %	41 %***	44 %***

Semaine 52	53 %	65 %*	67 %**		61 %	55 %						

Note : Proportions de répondeurs à chaque repère temporel basées sur ceux initialement randomisés dans le groupe de traitement (N). Les patients ayant arrêté le traitement ou ayant reçu un traitement de secours ont été considérés comme non-répondeurs par la suite.
Abréviations : ADA = adalimumab ; BARI = baricitinib ; RI = en réponse inadéquate ; MTX = méthotrexate ; PBO = Placebo
* p ≤ 0,05 ; ** p ≤ 0,01 ; *** p ≤ 0,001 *versus* placebo (*versus* MTX pour l'étude RA-BEGIN)
† p ≤ 0,05 ; †† p ≤ 0,01 ; ††† p ≤ 0,001 *versus* adalimumab

Réponse radiographique

L'effet du baricitinib sur la progression des lésions structurales articulaires a été évalué radiographiquement dans les études RA-BEGIN, RA-BEAM et RA-BUILD, au moyen du Score Total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composantes, du score d'érosion et du score de rétrécissement de l'espace articulaire.

Le traitement par baricitinib 4 mg a entraîné une inhibition statistiquement significative de la progression des lésions structurales articulaires (Tableau 5). Les analyses des scores d'érosions et du rétrécissement de l'espace articulaire étaient cohérentes avec les scores globaux. La proportion de patients sans progression radiographique (changement mTSS ≤ 0) a été significativement plus élevée dans le groupe baricitinib 4 mg que dans le groupe placebo aux semaines 24 et 52.

Tableau 5. Modifications radiographiques

Étude	**RA-BEGIN** Patients naïfs de MTX			**RA-BEAM** Patients sous MTX-RI			**RA-BUILD** Patients sous DMARDs conventionnels-RI		
Groupe de traitement	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO[a]	BARI 4 mg	ADA 40 mg 1 sem./2	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
Score Total de Sharp modifié, changement moyen depuis l'inclusion :									
Semaine 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Semaine 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Proportion de patients sans progression radiographique[b] :									
Semaine 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Semaine 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Abréviations : ADA = adalimumab ; BARI = baricitinib ; RI = en réponse inadéquate ; MTX = méthotrexate ; PBO = Placebo
[a] Données avec le placebo à la semaine 52 issues d'une extrapolation linéaire
[b] Aucune progression = modification mTSS ≤ 0.
* p ≤ 0,05 ; ** p ≤ 0,01 ; *** p ≤ 0,001 *versus* placebo (*versus* MTX pour l'étude RA-BEGIN)

Réponse fonctionnelle et résultats liés à l'état de santé

Le traitement par baricitinib 4 mg, seul ou en association avec des DMARDs conventionnels, a entraîné une amélioration significative de la capacité fonctionnelle (HAQ-DI) et de la douleur (échelle visuelle analogique de 0 à 100) par rapport à tous les comparateurs (placebo, MTX, adalimumab). Des améliorations ont été observées dès la semaine 1 et, dans les études RA-BEGIN et RA-BEAM, ces améliorations se sont maintenues jusqu'à 52 semaines.

Dans les études RA-BEAM et RA-BUILD, le traitement par baricitinib 4 mg a entraîné une amélioration significative de la durée moyenne et de la sévérité de la raideur articulaire matinale par rapport au placebo ou à l'adalimumab, évaluée par des relevés électroniques quotidiens des patients.

Dans toutes les études, les patients traités par baricitinib ont rapporté des améliorations de la qualité de vie, mesurée par le score du statut fonctionnel du questionnaire abrégé (Short Form 36) de qualité de vie SF-36 et de la fatigue, mesurée par le score d'évaluation fonctionnelle du traitement des maladies chroniques (FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue).

Baricitinib 4 mg versus 2 mg

Les différences d'efficacité entre les doses de 4 mg et de 2 mg ont été les plus marquées dans la population ayant une réponse inadéquate (RI) aux DMARDs biologiques (RA-BEACON), dans laquelle des améliorations statistiquement significatives pour certaines composantes de la réponse ACR telles que le nombre d'articulations gonflées, le nombre d'articulations douloureuses et la vitesse de sédimentation (VS) ont été observées dans le groupe baricitinib 4 mg par rapport au groupe placebo à la semaine 24, mais pas dans le groupe baricitinib 2 mg par rapport au groupe placebo. De plus, dans les deux études RA-BEACON et RA-BUILD, le délai d'apparition de l'efficacité a été plus court et l'amplitude de l'effet a été généralement plus importante avec la dose de 4 mg qu'avec celle de 2 mg.

Dans une étude d'extension à long terme, les patients des études RA-BEAM, RA-BUILD et RA-BEACON ayant atteint un état de faible niveau d'activité de la maladie prolongé ou de rémission (CDAI ≤ 10) après au moins 15 mois de traitement avec baricitinib 4 mg une fois par jour, ont été de nouveau randomisés selon un rapport 1 :1, en double-aveugle, pour continuer à recevoir la dose de 4 mg une fois par jour ou réduire la dose à 2 mg une fois par jour. La majorité des patients a maintenu un état de faible niveau d'activité de la maladie ou sont restés en rémission selon le score CDAI :

- À la semaine 12 : 451/498 (91 %) ont continué la dose de 4 mg et 405/498 (81 %) ont reçu la dose réduite à 2 mg ($p \leq 0,001$)
- À la semaine 24 : 434/498 (87 %) ont continué la dose de 4 mg et 372/498 (75 %) ont reçu la dose réduite à 2 mg ($p \leq 0,001$)
- À la semaine 48 : 400/498 (80 %) ont continué la dose de 4 mg et 343/498 (69 %) ont reçu la dose réduite à 2 mg ($p \leq 0,001$)
- À la semaine 96 : 347/494 (70 %) ont continué la dose de 4 mg et 297/496 (60 %) ont reçu la dose réduite à 2 mg ($p \leq 0,001$)

La majorité des patients qui n'a pas conservé un état de faible niveau d'activité de la maladie ou ne sont pas restés en rémission après la réduction de la dose ont pu retrouver le contrôle de la maladie après la réinstauration de la dose de 4 mg.

Dermatite atopique chez l'adulte
L'efficacité et la sécurité du baricitinib en monothérapie ou en association avec des corticoïdes topiques (CT) ont été évaluées dans 3 études cliniques de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, sur 16 semaines (BREEZE-AD1, BREEZE-AD2 et BREEZE-AD7). Les études cliniques ont inclus 1 568 patients atteints d'une dermatite atopique modérée à sévère définie par un score IGA (Investigator's Global Assessment [Évaluation globale de l'investigateur]) ≥ 3, un score EASI (Eczema Area and Severity Index [Indice de surface et de sévérité de l'eczéma]) ≥ 16, et une atteinte de la surface corporelle (SC) ≥ 10 %. Les patients éligibles étaient âgés de plus de 18 ans et avaient présenté auparavant une réponse insuffisante ou une intolérance aux traitements par voie topique. Les patients étaient autorisés à recevoir un traitement de secours (comprenant un traitement topique ou systémique) mais étaient dès lors considérés comme non-répondeurs. A l'inclusion de l'étude clinique BREEZE-AD7, tous les patients étaient sous traitement concomitant par corticoïdes topiques et ils étaient autorisés à utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine. Tous les patients ayant terminé ces études étaient éligibles pour participer à une étude d'extension à long terme (BREEZE-AD3) sur une période maximale de 4 ans de traitement continu.

L'étude clinique de phase III, BREEZE-AD4, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo, a évalué l'efficacité du baricitinib en association avec des corticoïdes topiques sur 52 semaines chez 463 patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère en situation d'échec thérapeutique, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine par voie orale.

Caractéristiques à l'inclusion

Dans les études cliniques de phase III contrôlées *versus* placebo (BREEZE-AD1, BREEZE-AD2, BREEZE-AD7 et BREEZE-AD4), dans tous les groupes de traitement, 37 % étaient des femmes, 64 % étaient caucasiens, 31 % étaient asiatiques et 0,6 % étaient noirs, et la moyenne d'âge des patients était de 35,6 ans. Dans ces études, 42 % à 51 % des patients avaient un score IGA à l'inclusion de 4 (dermatite atopique sévère), et 54 % à 79 % des patients avaient reçu un traitement systémique antérieur pour la dermatite atopique. Le score EASI moyen à l'inclusion allait de 29,6 à 33,5, le score NRS (Numerical Rating Scale [Échelle d'évaluation numérique]) de prurit moyen hebdomadaire à l'inclusion allait de 6,5 à 7,1, le score DLQI (Dermatology Quality of Life Index [Index de qualité de vie en dermatologie]) moyen à l'inclusion allait de 13,6 à 14,9 et le score HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale [Échelle d'évaluation de l'anxiété et de la dépression]) total moyen à l'inclusion allait de 10,9 à 12,1.

Réponse clinique

Études cliniques sur 16 semaines en monothérapie (BREEZE-AD1 et BREEZE-AD2) et en association avec des corticoïdes topiques (BREEZE-AD7)

Une proportion significativement plus grande de patients randomisés dans les groupes baricitinib 4 mg a atteint une réponse IGA de 0 ou 1 (critère principal), un score EASI-75, ou une amélioration ≥ 4 points du score NRS de prurit comparativement à ceux sous placebo à la semaine 16 (Tableau 6). La Figure 1 montre la variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion du score EASI jusqu'à la semaine 16.

Une proportion significativement plus importante de patients randomisés dans les groupes baricitinib 4 mg a atteint une amélioration ≥ 4 points du score NRS de prurit comparativement à ceux sous placebo (dès la première semaine de traitement pour BREEZE-AD1 et AD2, et dès la 2ème semaine pour BREEZE-AD7 ; $p < 0,002$).

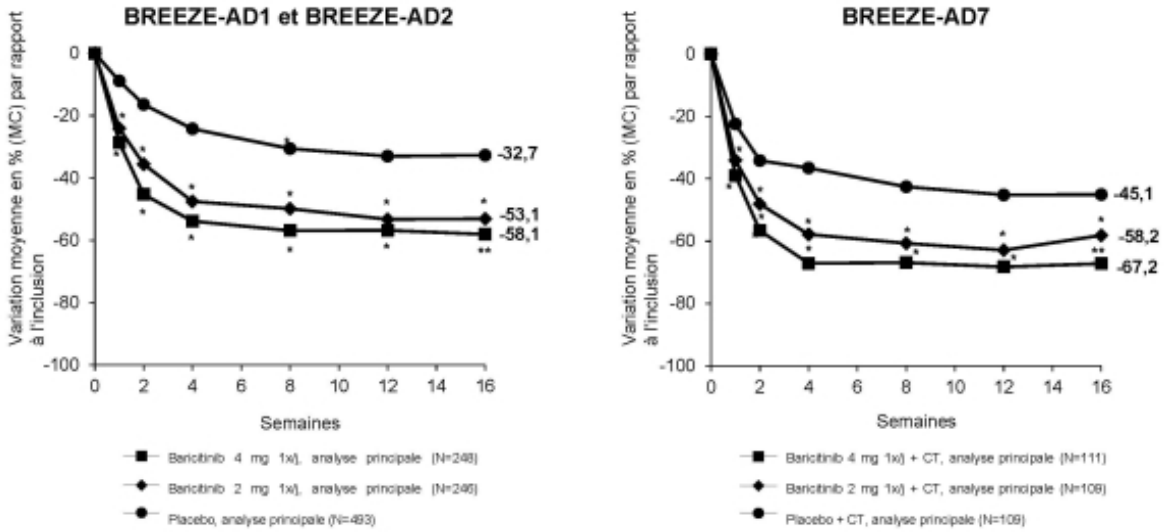
Les effets du traitement par sous-groupes de patients (poids, âge, sexe, origine ethnique, sévérité de la maladie et traitement antérieur, y compris immunosuppresseurs) étaient cohérents avec les résultats dans la population globale de l'étude.

Tableau 6. Efficacité du baricitinib à la semaine 16 (FAS[a])

	Monothérapie						En association aux CT		
Étude clinique	**BREEZE-AD1**			**BREEZE-AD2**			**BREEZE-AD7**		
Groupe de traitement	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + CT	BARI 2 mg + CT	BARI 4 mg + CT
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA de 0 ou 1, % de répondeurs[b, c]	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, % de répondeurs[c]	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
Score NRS de prurit (amélioration ≥ 4 points), % de répondeurs[c, d]	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = baricitinib ; PBO = Placebo
*statistiquement significatif *versus* placebo sans ajustement pour la multiplicité ; ** statistiquement significatif *versus* placebo avec ajustement pour la multiplicité.
[a] La population FAS (Full analysis set [Analyse de la population totale de l'étude]) inclut tous les patients randomisés.
[b] Un répondeur est défini comme un patient ayant atteint un score IGA de 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») avec une réduction ≥ 2 points sur l'échelle IGA 0-4.
[c] Imputation des non-répondeurs : les patients ayant reçu un traitement de secours ou avec des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.
[d] Résultats présentés dans un sous-ensemble de patients éligibles pour évaluation (patients avec un score NRS de prurit ≥ 4 à l'inclusion).

Figure 1. Variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion du score EASI (FAS)[a]



MC = moindres carrés *statistiquement significatif *versus* placebo sans ajustement pour la multiplicité ; ** statistiquement significatif *versus* placebo avec ajustement pour la multiplicité.
[a] La population FAS (Full analysis set) inclut tous les patients randomisés. Les données recueillies après un traitement de secours ou après un arrêt définitif du médicament ont été considérées comme manquantes. Les moyennes calculées par la méthode des moindres carrés (MC) proviennent d'analyses du modèle mixte à mesures répétées (MMRM).

Maintien de la réponse

Afin d'évaluer le maintien de la réponse, 1 398 sujets traités par baricitinib pendant 16 semaines dans les études cliniques BREEZE-AD1 (N = 566), BREEZE-AD2 (N = 540) et BREEZE-AD7 (N = 292) étaient éligibles pour participer à une étude d'extension à long terme BREEZE-AD3. Les données sont disponibles sur une durée cumulée maximale de 4 ans (216 semaines) de traitement. Une réponse continue a été observée chez les patients ayant au moins une réponse (IGA 0, 1 ou 2) après initiation du baricitinib.

Diminution de dose
Dans l'étude d'extension à long terme BREEZE-AD3, les patients qui avaient une peau blanchie, presque blanchie ou une forme légère de la maladie (c'est-à-dire IGA 0, 1 ou 2) avec 4 mg de baricitinib une fois par jour ont été de nouveau randomisés à la semaine 52 pour continuer à recevoir la dose de 4 mg une fois par jour ou réduire la dose à 2 mg une fois par jour. Parmi les patients ayant eu une réduction de dose à 2 mg, 37 % ont atteint une réponse IGA de 0, 1 ou 2 et 52 % ont atteint une réponse EASI-75 à la semaine 200. Dans ce même groupe, 47 % des patients ont atteint une amélioration ≥ 4 points du score NRS de prurit à la semaine 52, et 40 % ont atteint cette amélioration à la semaine 68. La proportion de patients présentant une rechute (IGA ≥ 3) était plus faible dans le sous-groupe de patients ayant une peau blanchie ou presque blanchie (IGA 0

ou 1) au début de la diminution de dose. Chez la majorité des patients qui ont présenté une rechute (IGA ≥ 3) après une diminution de dose, la maladie a été de nouveau contrôlée après une reprise du traitement par baricitinib 4 mg.

Qualité de vie/résultats rapportés par le patient dans la dermatite atopique

Dans les deux études en monothérapie (BREEZE-AD1 et BREEZE-AD2) et dans l'étude avec administration concomitante de corticoïdes topiques (BREEZE-AD7), le baricitinib 4 mg a apporté une amélioration significative des résultats rapportés par le patient à 16 semaines comparativement au placebo (voir Tableau 7), notamment sur le score NRS de prurit, le sommeil (score ADSS), les douleurs cutanées (score NRS de douleur cutanée), la qualité de vie (DLQI) et sur les symptômes d'anxiété et de dépression (score HADS) qui n'ont pas été corrigés pour la multiplicité.

Tableau 7. Résultats en termes de qualité de vie/résultats rapportés par le patient avec le baricitinib en monothérapie et le baricitinib en association avec les corticoïdes topiques à la semaine 16 (FAS)[a]

	Monothérapie						**En association aux CT**		
Etude clinique	**BREEZE-AD1**			**BREEZE-AD2**			**BREEZE-AD7[e]**		
Groupe de traitement	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + CT	BARI 2 mg + CT	BARI 4 mg + CT
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
Score ADSS 2ème item, ≥ 2 points d'amélioration, % de répondeurs[c,d]	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Variation du score NRS de douleur cutanée, moyenne (ET)[b]	-0,84 (0,24)	-1,58 (0,29)	-1,93** (0,26)	-0,86 (0,26)	-2,61** (0,30)	-2,49** (0,28)	-2,06 (0,23)	-3,22* (0,22)	-3,73* (0,23)
Variation du score DLQI, moyenne (ET)[b]	-2,46 (0,57)	-4,30* (0,68)	-6,76* (0,60)	-3,35 (0,62)	-7,44* (0,71)	-7,56* (0,66)	-5,58 (0,61)	-7,50* (0,58)	-8,89* (0,58)
Variation du score HADS, moyenne (ET)[b]	-1,22 (0,48)	-3,22* (0,58)	-3,56* (0,52)	-1,25 (0,57)	-2,82 (0,66)	-3,71* (0,62)	-3,18 (0,56)	-4,75* (0,54)	-5,12* (0,54)

BARI = baricitinib ; PBO = Placebo
*statistiquement significatif *versus* placebo sans ajustement pour la multiplicité ; ** statistiquement significatif *versus* placebo avec ajustement pour la multiplicité.
[a] La population FAS (Full analysis set [Analyse de la population totale de l'étude]) inclut tous les patients randomisés.
[b] Les résultats présentés sont les variations moyennes (MC) par rapport à l'inclusion (ET). Les données recueillies après un traitement de secours ou après arrêt définitif du médicament ont été considérées comme manquantes. Les moyennes calculées par la méthode des moindres carrés (MC) proviennent d'analyses du modèle mixte à mesures répétées (MMRM).
[c] 2ème item de l'ADSS : nombre de réveils nocturnes dus à des démangeaisons.
[d] Imputation des non-répondeurs : les patients ayant reçu un traitement de secours ou avec des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs. Résultats présentés dans un sous-ensemble de patients éligibles à l'évaluation (patients avec un item 2 de l'ADSS ≥ 2 à l'inclusion).
[e] Tous les patients avaient un traitement concomitant par corticoïdes topiques et étaient autorisés à utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine.

Réponse clinique chez les patients ayant expérimenté la ciclosporine ou ayant une contre-indication au traitement par la ciclosporine (étude clinique BREEZE-AD4)

463 patients au total ont été recrutés : ces patients étaient en échec thérapeutique (n = 173), ou présentaient une intolérance (n = 75) ou une contre-indication (n = 126) à la ciclosporine par voie orale. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant atteint un score EASI-75 à la semaine 16. Le critère d'évaluation principal et certains des critères d'évaluation secondaires les plus importants à la semaine 16 sont résumés dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Efficacité du baricitinib en association avec des corticoïdes topiques[a] à la semaine 16 dans l'étude clinique BREEZE-AD4 (FAS)[b]

Etude clinique	**BREEZE-AD4**		
Groupe de traitement	PBO[a]	BARI 2 mg[a]	BARI 4 mg[a]
N	93	185	92
EASI-75, % de répondeurs[c]	17,2	27,6	31,5**
IGA de 0 ou 1, % de répondeurs[c, e]	9,7	15,1	21,7*
Score NRS de prurit, (amélioration ≥ 4 points), % de répondeurs[c, f]	8,2	22,9 *	38,2**
Variation moyenne du score DLQI (ET)[d]	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

BARI = baricitinib ; PBO = Placebo
*statistiquement significatif *versus* placebo sans ajustement pour la multiplicité ; ** statistiquement significatif *versus* placebo avec ajustement pour la multiplicité.
[a] Tous les patients avaient un traitement concomitant par des corticoïdes topiques et étaient autorisés à utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine.
[b] La population FAS (Full Analysis Set [analyse de la population totale de l'étude]) inclut tous les patients randomisés.
[c] Imputation des non-répondeurs : les patients ayant reçu un traitement de secours ou avec des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.
[d] Les données recueillies après un traitement de secours ou après arrêt définitif du médicament ont été considérées comme manquantes. Les moyennes calculées par la méthode des moindres carrés (MC) proviennent d'analyses du modèle mixte à mesures répétées (MMRM).
[e] Un répondeur est défini comme un patient ayant atteint un score IGA de 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») avec une réduction ≥ 2 points sur l'échelle IGA 0-4.
[f] Résultats présentés dans un sous-ensemble de patients éligibles à l'évaluation (patients avec un score NRS de prurit ≥ 4 à l'inclusion).

Adultes ayant une pelade (Alopecia areata)
L'efficacité et la sécurité du baricitinib une fois par jour ont été évaluées dans une étude adaptative de phase II/III (BRAVE-AA1) et dans une étude de phase III (BRAVE-AA2). La partie phase III de l'étude BRAVE-AA1 et l'étude de phase III BRAVE-AA2 étaient des études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, sur 36 semaines avec des phases d'extension allant jusqu'à 200 semaines. Dans les deux études de phase III, les patients ont été randomisés sous placebo, 2 mg ou 4 mg de baricitinib selon un rapport 2 :2 :3. Les patients éligibles étaient des adultes âgés de 18 à 60 ans pour les hommes, et de 18 à 70 ans pour les femmes, présentant un épisode actuel de plus de 6 mois de pelade sévère (perte de cheveux d'au moins 50 % du cuir chevelu). Les patients présentant un épisode actuel de plus de 8 ans n'étaient pas éligibles, sauf si des épisodes de repousse avaient été observés sur les zones affectées du cuir chevelu au cours des 8 dernières années. Les seuls traitements concomitants de la pelade autorisés étaient le finastéride (ou d'autres inhibiteurs de la 5 alpha réductase), le minoxidil oral ou topique et la solution ophtalmique de bimatoprost pour les cils, si la dose était stable à l'inclusion de l'étude.

Les deux études ont évalué comme critère principal la proportion de patients ayant atteint un score SALT (*Severity of Alopecia Tool*) ≤ 20 (80 % ou plus de repousse du cuir chevelu) à la semaine 36. De plus, les deux études ont évalué la perte des sourcils et des cils appréciée par le clinicien à l'aide d'une échelle en 4 points *(ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss*™ pour les sourcils*, ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss*™ pour les cils).

Caractéristiques à l'inclusion

La partie phase III de l'étude BRAVE-AA1 et l'étude de phase III BRAVE-AA2 ont inclus 1 200 patients adultes. Dans tous les groupes de traitement, l'âge moyen était de 37,5 ans et 61 % des patients étaient des femmes. La durée moyenne de la pelade depuis son apparition et la durée moyenne de l'épisode actuel de perte de cheveux étaient respectivement de 12,2 ans et 3,9 ans. Le score SALT médian dans l'ensemble des études était de 96 (ce qui correspond à une perte de cheveux de 96 % du cuir chevelu), et environ 44 % des patients présentaient une pelade universelle. Dans l'ensemble des études, à l'inclusion, 69 % des patients présentaient une perte significative ou totale des sourcils et 58 % présentaient une perte significative ou totale des cils, mesurées par des scores de 2 ou de 3 dans les échelles ClinRO pour les sourcils et les cils. Environ 90 % des patients avaient reçu au moins un traitement contre la pelade avant de participer aux études, et 50 % au moins un immunosuppresseur systémique. L'utilisation de traitements concomitants autorisés dans la pelade n'a été rapportée que par 4,3 % des patients au cours des études.

Réponse clinique

Dans les deux études, une proportion significativement plus importante de patients randomisés sous baricitinib 4 mg une fois par jour a atteint un score SALT ≤ 20 à la semaine 36 comparativement à ceux sous placebo, et ce dès la semaine 8 dans l'étude BRAVE-AA1 et dès la semaine 12 dans l'étude BRAVE-AA2. Une efficacité similaire a été observée pour la plupart des critères d'évaluation secondaires (Tableau 9). La figure 2 montre la proportion de patients ayant atteint un score SALT ≤ 20 jusqu'à la semaine 36.

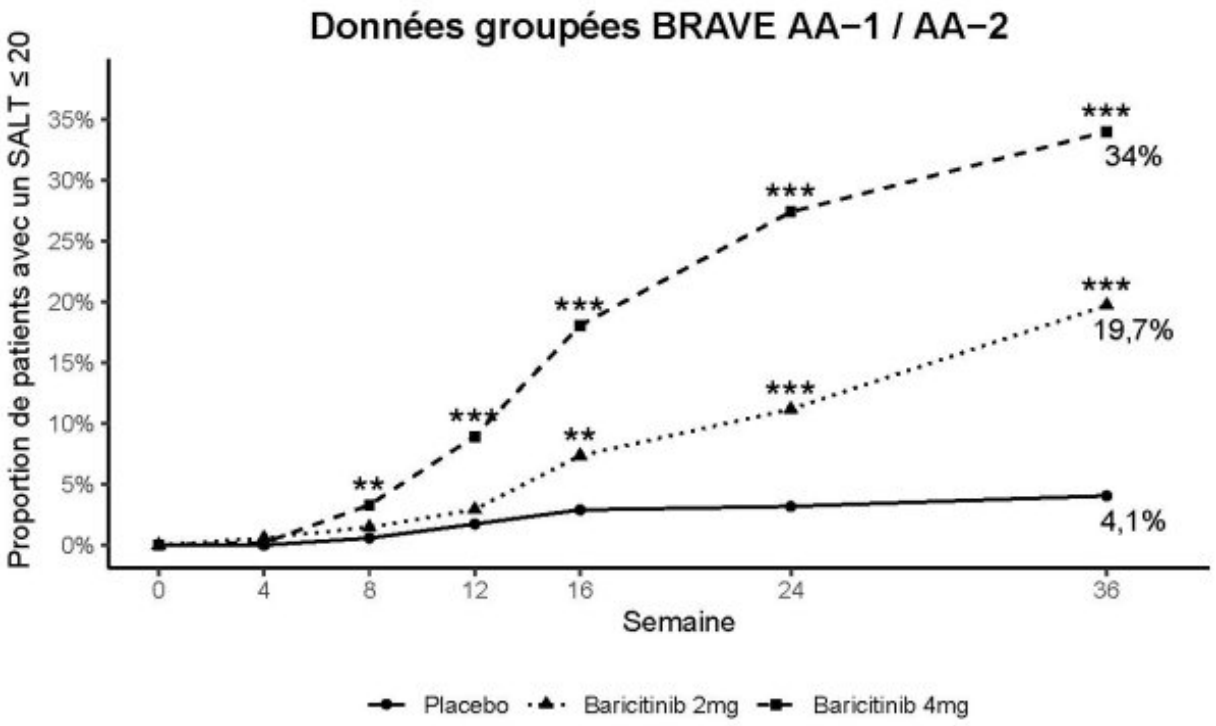
Les effets du traitement par sous-groupes de patients (sexe, âge, poids, débit de filtration glomérulaire, origine ethnique, région géographique, sévérité de la maladie, durée de l'épisode actuel de pelade) étaient similaires aux résultats de la population globale de l'étude à la semaine 36.

Tableau 9 : Efficacité du baricitinib jusqu'à la semaine 36 pour les études groupées (population groupée pour l'efficacité à la semaine 36[a])

	Données groupées de BRAVE-AA1 (partie phase III de l'étude de phase II/III) et de BRAVE-AA2 (étude de phase III)*		
	Placebo N=345	Baricitinib 2 mg N=340	Baricitinib 4 mg N=515
Score SALT ≤ 20 à la semaine 36	4,1 %	19,7 %**	34,0 %**
Score SALT ≤ 20 à la semaine 24	3,2 %	11,2 %	27,4 %**
Échelle ClinRO (0,1) pour la perte des sourcils à la semaine 36 avec une amélioration ≥ 2 points par rapport à l'inclusion[b]	3,8 %	15,8 %	33,0 %**
Échelle ClinRO (0,1) pour la perte des cils à la semaine 36 avec une amélioration ≥ 2 points par rapport à l'inclusion[b]	4,3 %	12,0 %	33,9 %**
Variation du Skindex-16 adapté au domaine des émotions dans la pelade, moyenne (ET)[c]	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)
Variation du Skindex-16 adapté au domaine fonctionnel dans la pelade, moyenne (ET)[c]	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

ClinRO = résultat rapporté par le clinicien ou *Clinical-Reported Outcome*
ET = erreur type ou s*tandard error (SE)*
[a] Population groupée pour l'efficacité à la semaine 36 : tous les patients inclus dans la partie phase III de l'étude BRAVE-AA1 et dans l'étude BRAVE-AA2.
* Les résultats de l'analyse groupée sont similaires avec ceux des études individuelles.
** Statistiquement significatif après ajustement pour la multiplicité dans le schéma de test graphique au sein de chaque étude individuelle.
[b] Patients présentant un score ClinRO de perte des sourcils ≥ 2 à l'inclusion : 236 (Placebo), 240 (Baricitinib 2 mg), 349 (Baricitinib 4 mg). Patients ayant un score ClinRO de perte des cils ≥ 2 à l'inclusion : 186 (Placebo), 200 (Baricitinib 2 mg), 307 (Baricitinib 4 mg). Les deux mesures ClinRO utilisent une échelle de réponse en 4 points allant de 0 indiquant l'absence de perte de poils, à 3 indiquant l'absence de sourcils/cils.
[c] Les tailles des échantillons pour l'analyse du Skindex-16 adapté à la pelade à la semaine 36 sont n = 256 (Placebo), 249 (Baricitinib 2 mg), 392 (Baricitinib 4 mg).

Figure 2. Proportion de patients avec un score SALT ≤ 20 jusqu'à la semaine 36



**p ≤ 0,01 comparaison du baricitinib par rapport au placebo ; ***p ≤ 0,001 comparaison du baricitinib par rapport au placebo

Efficacité jusqu'à la semaine 52

La proportion de patients traités par baricitinib atteignant un score SALT ≤ 20 a continué d'augmenter après la semaine 36, atteignant 39,0 % des patients sous baricitinib 4 mg à la semaine 52. Les résultats dans les sous-groupes pour la sévérité de la maladie à l'inclusion et la durée de l'épisode de pelade à la semaine 52 étaient similaires avec ceux observés à la semaine 36 et avec les résultats de la population globale de l'étude.

Sous-étude sur la diminution de la dose

Dans l'étude BRAVE-AA2, les patients ayant reçu du baricitinib 4 mg une fois par jour depuis la randomisation initiale et ayant atteint un score SALT ≤ 20 à la semaine 52 ont été de nouveau randomisés en double aveugle pour continuer à prendre une dose de 4 mg une fois par jour ou pour diminuer la dose à 2 mg une fois par jour. Les résultats montrent que 96 % des patients qui sont restés sous baricitinib 4 mg et 74 % des patients qui ont été de nouveau randomisés pour prendre baricitinib 2 mg ont maintenu leur réponse à la semaine 76.

Arthrite juvénile idiopathique
Le programme de développement clinique du baricitinib dans l'arthrite juvénile idiopathique comprenait une étude pivot de phase III terminée (JUVE-BASIS) et une étude d'extension en ouvert de sécurité à long terme en cours (JUVE-X).

JUVE-BASIS était une étude de retrait randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, d'une durée allant jusqu'à 44 semaines, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du baricitinib administré une fois par jour à des patients âgés de 2 ans à moins de 18 ans ayant une arthrite juvénile idiopathique et ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un traitement de fond DMARDs conventionnel synthétique ou biologique. L'étude incluait des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (à facteur rhumatoïde positif ou à facteur rhumatoïde négatif), d'arthrite juvénile idiopathique oligoarticulaire étendue, d'arthrite juvénile idiopathique liée à l'enthésite et de rhumatisme psoriasique juvénile tels que définis par les critères de la Ligue internationale des associations pour la rhumatologie (*International League of Associations for Rheumatology*, ILAR). Les patients ayant participé à l'étude JUVE-BASIS étaient éligibles à l'inclusion dans l'étude JUVE-X.

Dans l'étude JUVE-BASIS, les patients ont reçu du baricitinib une fois par jour, en ouvert, pendant environ 12 semaines à partir de l'inclusion. Les patients âgés de 2 ans à moins de 9 ans ont reçu une dose de 2 mg une fois par jour, et les patients âgés de 9 ans à moins de 18 ans ont reçu une dose de 4 mg une fois par jour afin d'obtenir une exposition équivalente à la dose de 4 mg chez l'adulte. À la semaine 12, la réponse au traitement (basée sur le critère ACR30 pédiatrique) a été analysée pour chaque patient. Les patients qui ont obtenu au moins une réponse ACR30 pédiatrique ont été randomisés (selon un rapport 1:1) pour recevoir un placebo ou pour continuer à recevoir la même dose de baricitinib dans la phase en double aveugle contrôlée *versus* placebo d'une durée de 32 semaines. Les patients qui n'ont pas obtenu de réponse ACR30 pédiatrique ont eu la possibilité d'être inclus dans l'étude JUVE-X.

Le critère d'évaluation principal dans l'étude JUVE-BASIS était le délai avant la poussée de la maladie entre l'initiation de la période de retrait et la fin de la période de retrait.

Caractéristiques à l'inclusion

Au total, 220 patients ont été inclus dans l'étude JUVE-BASIS. Parmi ces patients, 163 (74,4 %) étaient éligibles pour être randomisés durant la période de retrait pour recevoir soit le baricitinib (n = 82), soit le placebo (n = 81). 144 patients présentaient une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, 16 patients une arthrite juvénile idiopathique oligoarticulaire étendue, 50 patients une arthrite juvénile idiopathique liée à l'enthésite et 10 patients un rhumatisme psoriasique juvénile.

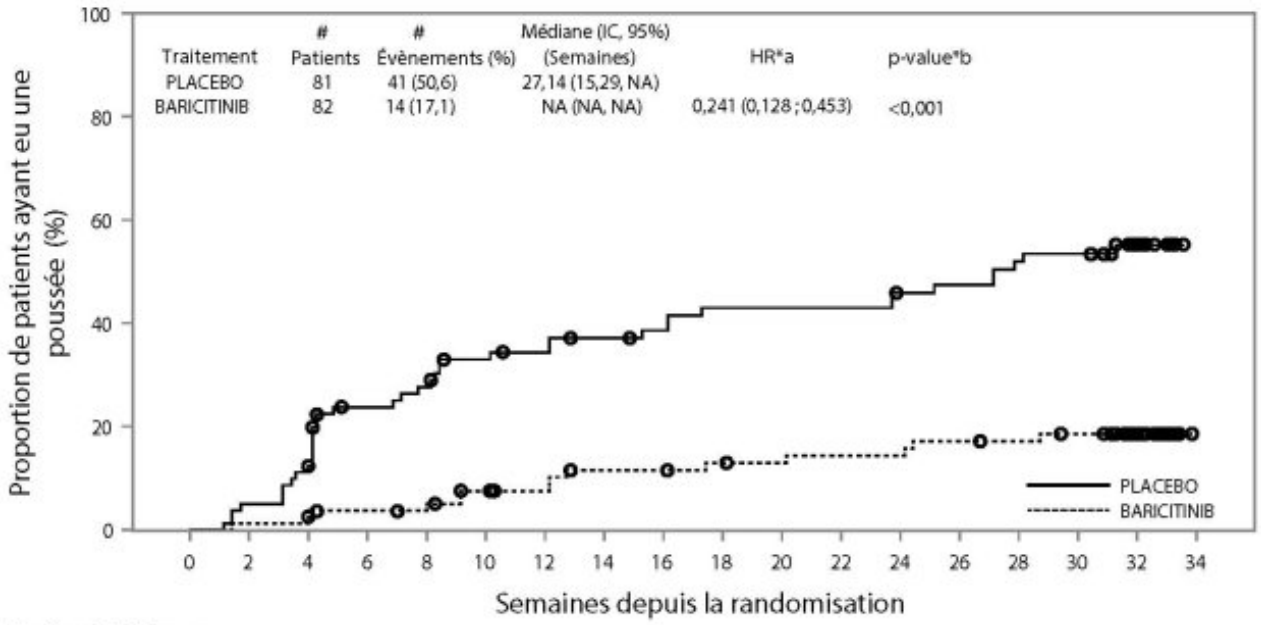
Dans l'étude JUVE-BASIS, l'âge moyen était de 13 ans (écart-type de 3,0) et 69,1 % des patients étaient de sexe féminin. Le nombre de patients par groupe d'âge était le suivant : 2 à < 6 ans : n = 6 ; 6 à < 9 ans : n = 9 ; 9 à < 12 ans : n = 30 ; et 12 à < 18 ans : n = 175.

Le temps moyen rapporté par tous les patients dans l'étude depuis le diagnostic d'arthrite juvénile idiopathique était de 4 ans. L'utilisation de traitements concomitants a été similaire entre les groupes de traitement au cours de la période de retrait (les csDMARDs concomitants les plus utilisés comprenaient le MTX, la sulfasalazine et le léflunomide). Au total, 127 patients (57,7 %) étaient sous MTX à l'inclusion.

Réponse clinique

Dans l'étude JUVE-BASIS, le groupe de patients traités par baricitinib a présenté un délai significativement plus long avant la poussée de la maladie par rapport à ceux recevant le placebo (Figure 3). En outre, un plus grand nombre de patients traités par le baricitinib ont obtenu une réponse ACR pédiatrique de 30/50/70/90/100 tout au long de la période de retrait, par rapport au placebo.

Figure 3. Délai avant la poussée de la maladie pendant la période de retrait



No. de sujets à risque

Temps	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
PLACEBO	81 (4)	77 (6)	70 (9)	58 (3)	55 (4)	49 (1)	47 (2)	44 (1)	42 (3)	39 (0)	39 (0)	39 (2)	36 (1)	35 (3)	32 (1)	31 (1)	18 (0)	0
BARICITINIB	82 (1)	81 (1)	79 (1)	77 (1)	75 (2)	71 (0)	69 (3)	65 (0)	65 (1)	63 (0)	62 (1)	61 (0)	61 (2)	59 (0)	58 (1)	56 (0)	38 (0)	2 (0)

IC = intervalle de confiance ; HR = hazard ratio ; NA = non applicable ; No. = nombre
*a HR - stratifié par catégories d'arthrites juvéniles idiopathiques (polyarticulaire et oligoarticulaire étendue par rapport à l'arthrite liée à l'enthésite et au rhumatisme psoriasique juvénile).
*b La P-value est issue du test logrank stratifié par catégories d'arthrites juvéniles idiopathiques (polyarticulaire et oligoarticulaire étendue par rapport arthrite liée à l'enthésite et rhumatisme psoriasique juvénile).

Le délai avant la poussée de la maladie et les résultats du score ACR pédiatrique étaient globalement similaires entre les sous-types d'arthrite juvénile idiopathique et les caractéristiques à l'inclusion (y compris l'âge, la géographie, le poids, l'utilisation antérieure de traitements biologiques, l'utilisation concomitante de MTX ou de corticostéroïdes), et étaient similaires avec ceux de l'ensemble de la population étudiée.

Dermatite atopique pédiatrique
L'efficacité et la tolérance du baricitinib en association avec des CT ont été évaluées dans une seule étude clinique de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, sur 16 semaines (BREEZE-AD-PEDS). L'étude clinique a inclus 483 patients ayant une dermatite atopique modérée à sévère définie par un score IGA ≥ 3, un score EASI ≥ 16, et une atteinte de la SC ≥ 10 %. Les patients éligibles étaient âgés de 2 ans à moins de 18 ans et avaient présenté auparavant une réponse insuffisante ou une intolérance aux traitements par voie topique et nécessitaient un traitement systémique. Tous les patients étaient sous traitement concomitant par corticoïdes topiques de faible ou moyenne puissance et les patients étaient autorisés à utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine durant l'étude. Les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo ou une dose faible, moyenne ou élevée de baricitinib (soit une exposition équivalente à 1 mg, 2 mg ou 4 mg chez les patients adultes atteints de dermatite atopique, respectivement) dans un ratio de 1 :1 :1 :1. L'étude inclus une extension à long terme, en cours, sur une période allant jusqu'à 4 ans.

Caractéristiques à l'inclusion

Tous groupes de traitement confondus, 76 % étaient caucasiens, 15% étaient asiatiques et 3 % étaient noirs, 50 % étaient de sexe féminin et la moyenne d'âge était de 12 ans avec 72 % qui avaient au moins 10 ans et 28 % qui avaient moins de 10 ans. Les patients âgés de 6 ans ou moins représentaient 14 % de la population (6 ans [N = 28], 5 ans [N = 11], 4 ans [N = 16], 3 ans [N = 8], 2 ans [N = 5]). Dans cette étude, 38 % des patients avaient un score IGA à l'inclusion de 4 (dermatite atopique sévère), et 42 % des patients avaient reçu un traitement systémique antérieur pour la dermatite atopique. Le score EASI à l'inclusion allait de 12,2 à 70,8, le score NRS de prurit moyen hebdomadaire à l'inclusion (Numeric Rating Scale [Échelle d'évaluation numérique]) des patients âgés d'au moins 10 ans était de 5,5 (écart-type = 2,6).

Réponse clinique

Une plus grande proportion statistiquement significative de patients randomisés avec un équivalent de dose de 4 mg de baricitinib a atteint une réponse IGA de 0 ou 1 (critère principal), un score EASI-75, ou une amélioration ≥ 4 points du score NRS de prurit comparativement à ceux sous placebo à la semaine 16 (Tableau 10). La Figure 4 montre le délai d'obtention d'un score IGA de 0 ou 1.

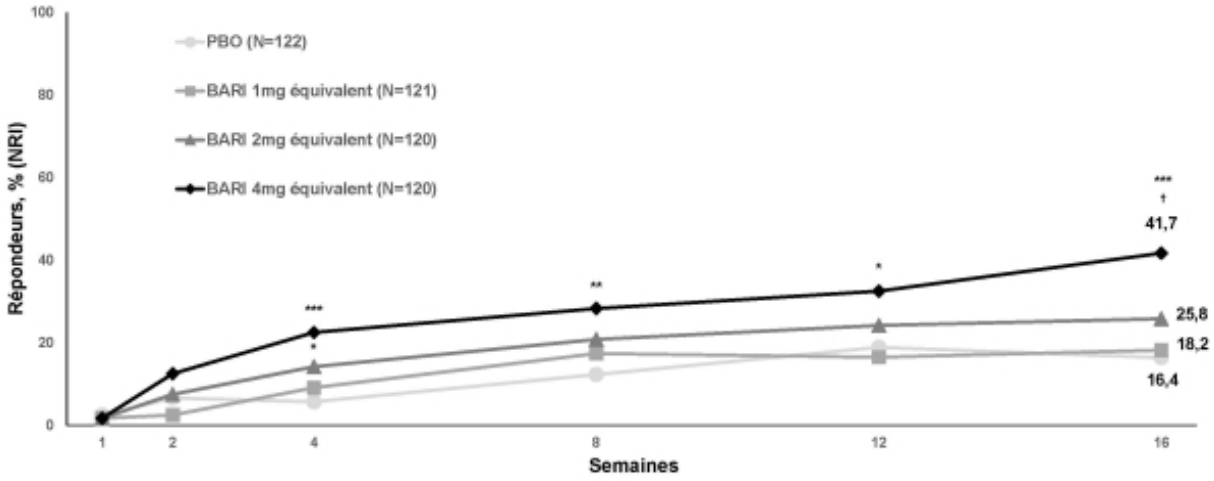
Les effets du traitement par sous-groupes de patients (poids, âge, sexe, origine ethnique, sévérité de la maladie et traitement antérieur, y compris immunosuppresseurs) étaient cohérents avec les résultats dans la population globale de l'étude.

Tableau 10. Efficacité du baricitinib chez les patients pédiatriques à la semaine 16[a]

Étude clinique	BREEZE-AD-PEDS	
Groupe de traitement	**PBO**	**Equivalent de dose de BARI 4 mg**
N	122	120
IGA de 0 ou 1, % de répondeurs[b, c]	16,4	41,7**
EASI-75, % de répondeurs[c]	32,0	52,5**
Score NRS de prurit (amélioration ≥ 4 points), % de répondeurs[c, d]	16,4	35,5**

BARI = baricitinib ; PBO = Placebo
** Statistiquement significatif *versus* placebo avec ajustement pour la multiplicité.
[a] Population en Intention de Traiter (ITT) (tous patients randomisés)
[b] Un répondeur était défini comme un patient ayant atteint un score IGA de 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») avec une réduction ≥ 2 points sur l'échelle IGA 0-4.
[c] Imputation des non-répondeurs : les patients ayant reçu un traitement de secours ou avec des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.
[d] Résultats présentés dans un sous-ensemble de patients éligibles à l'évaluation (patients âgés de ≥ 10 ans avec un score NRS de prurit ≥ 4 à l'inclusion, équivalent de dose de BARI 4 mg N = 62, Placebo N = 55).

Figure 4. Délai d'obtention d'un score IGA de 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points chez les patients pédiatriques jusqu'à la semaine 16



BARI = baricitinib ; NRI = imputation des non répondeurs ; PBO = placebo * p < 0,05 ; ** p < 0,01 ; *** p < 0,001 *versus* PBO (valeur de p nominale ; analyse de régression logistique) ; † Statistiquement significatif avec ajustement pour la multiplicité

Une proportion significativement plus importante de patients randomisés avec un équivalent de dose de 4 mg de baricitinib a atteint une amélioration ≥ 4 points du score NRS de prurit comparativement à ceux sous placebo dès la semaine 4 (ajusté pour la multiplicité).

Le recours à une utilisation concomitante de CT a été réduit comme le démontrent la réduction médiane du nombre de grammes de CT utilisés pour les patients traités avec un équivalent de dose de 4 mg de baricitinib *versus* placebo sur 16 semaines et le nombre médian plus important de jours sans CT chez les patients traités avec un équivalent de dose de 4 mg de baricitinib (25 jours) *versus* placebo (11 jours) sur 16 semaines.

Adolescents ayant une pelade (Alopecia areata)
L'efficacité et la tolérance du baricitinib une fois par jour ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase III de 36 semaines, en double aveugle, randomisée et contrôlée versus placebo (BRAVE-AA-PEDS). Les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo, 2 mg ou 4 mg de baricitinib selon un rapport 1:1:1. Les patients éligibles étaient des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans, pesant 30 kg ou plus, avec un épisode actuel de plus de 6 mois de pelade sévère (perte de cheveux couvrant ≥ 50 % du cuir chevelu). Les patients ayant un épisode actuel de plus de 8 ans n'étaient pas éligibles à moins que des épisodes de repousse n'aient été observés sur les zones affectées au cours des 8 dernières années. Les seules thérapies concomitantes autorisées pour le traitement de la pelade étaient le minoxidil, oral ou topique, et la solution ophtalmique de bimatoprost pour les cils, si la dose était stable à l'entrée de l'étude. L'étude comprend une extension à long terme pouvant aller jusqu'à 2 ans.

Le critère principal de l'étude était la proportion de patient atteignant un score SALT (*Severity of Alopecia Too*l, outil de mesure de la sévérité de la pelade) ≤ 20 (80 % ou plus de couverture capillaire du cuir chevelu) à la semaine 36. En outre, l'étude a évalué la perte des sourcils et des cils rapportée par les cliniciens à l'aide d'une échelle en 4 points (*ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss*™, *ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss*™).

Caractéristiques à l'inclusion

La partie portant sur les adolescents de l'étude BRAVE AA-PEDS contrôlée par placebo comprenait 257 patients adolescents. Dans tous les groupes de traitement, l'âge moyen était de 14,7 ans, et 49 % des patients étaient des femmes. La durée moyenne de la pelade depuis son

apparition et la durée moyenne de l'épisode actuel de perte de cheveux étaient respectivement de 6,4 et 3,2 ans. Le score SALT médian était de 100 (ce qui correspond à une perte de cheveux de 100 % du cuir chevelu), et environ 54 % des patients présentaient une pelade universelle. Comme mesuré par des scores de 2 ou 3 dans les échelles ClinRO pour les sourcils et les cils, à l'inclusion 65 % des patients présentaient une perte significative ou totale des sourcils et 57 % présentaient une perte significative ou totale des cils. Tous les patients avaient reçu au moins un traitement pour la pelade à un moment donné avant d'entrer dans les études, et 52 % au moins un traitement systémique. L'utilisation de traitements concomitants autorisés dans la pelade n'a été rapportée que par 3,1 % des patients au cours de l'étude.

Réponse clinique

Une proportion significativement plus importante de patients randomisés sous baricitinib 4 mg une fois par jour a atteint un score SALT ≤ 20 à la semaine 36 par rapport à ceux sous placebo, et ce dès la semaine 12. Une efficacité similaire du baricitinib à 4 mg a été observée pour tous les critères d'évaluation secondaires (Tableau 11), numériquement soutenue par la majorité des critères secondaires, y compris les critères rapportés par le médecin et le patient. La figure 5 montre la proportion de patients ayant atteint un score SALT ≤ 20 jusqu'à la semaine 36.

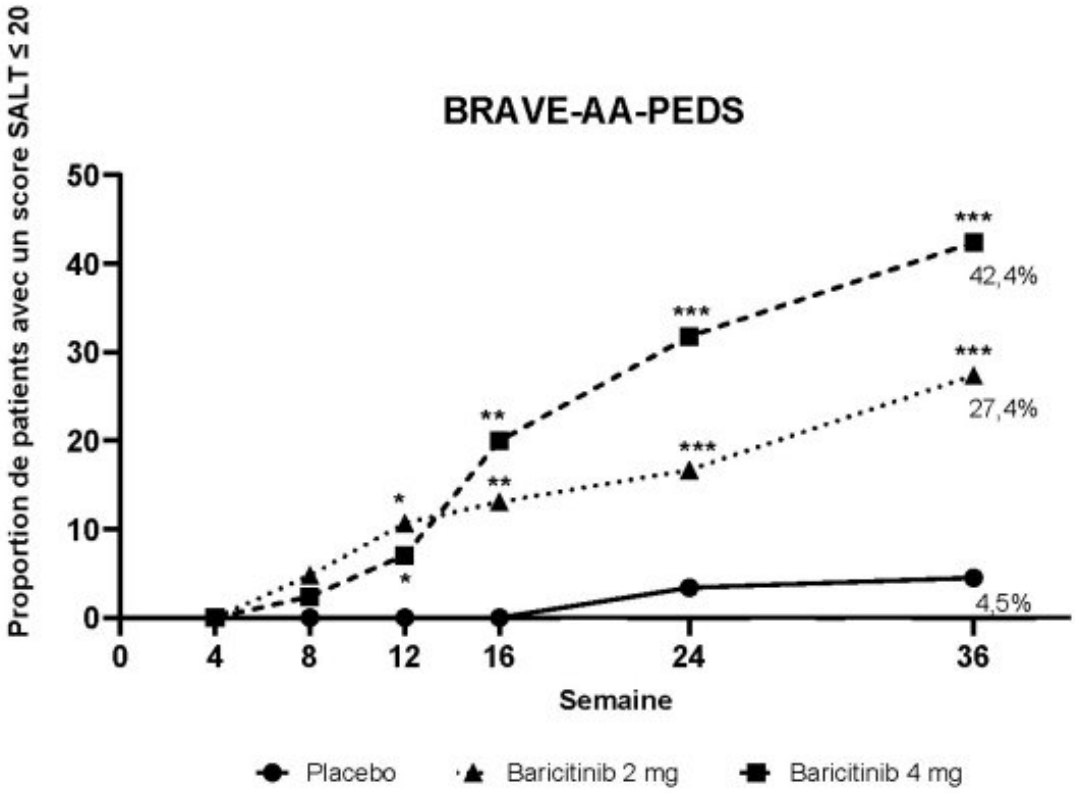
Les effets du traitement par sous-groupes (sexe, origine ethnique, région géographique, sévérité de la maladie, durée de l'épisode actuel de pelade) étaient similaires aux résultats de la population globale de l'étude à la semaine 36.

Tableau 11. Efficacité du baricitinib chez les patients adolescents jusqu'à la semaine 36

	BRAVE-AA-PEDS		
	Placebo N=88	Baricitinib 2 mg N=84	Baricitinib 4 mg N=85
Score SALT ≤ 20 à la semaine 36	4,5 %	27,4 %**	42,4 %**
Score SALT ≤ 20 à la semaine 24	3,4 %	16,7 %**	31,8 %**
Score SALT ≤ 10 à la semaine 36	2,3 %	21,4 %**	36,5 %**
Échelle ClinRO (0,1) pour la perte des sourcils à la semaine 36 avec une amélioration ≥ 2 points par rapport à l'inclusion [a]	0 %	24,1 %*	50,0 %*
Échelle ClinRO (0,1) pour la perte des cils à la semaine 36 avec une amélioration ≥ 2 points par rapport à l'inclusion [a]	14,0 %	25,5 %	42,9 %*
Variation du Skindex-16 adapté au domaine des émotions dans la pelade, MMC (ET)[b]	-3,98 (2,63)	-12,87 (2,55)*	-18,22 (2,60)*

ClinRO = résultat rapporté par le clinicien ou *Clinician-Reported Outcome* ; MMC = méthode des moindres carrés ; ET = erreur type
*Statistiquement significative *versus* placebo sans ajustement pour la multiplicité.
** Statistiquement significative *versus* placebo avec ajustement pour la multiplicité.
[a] Patients présentant un score ClinRO de perte des sourcils ≥ 2 à l'inclusion : 60 (Placebo), 54 (Baricitinib 2 mg), 54 (Baricitinib 4 mg). Patients ayant un score ClinRO de perte des cils ≥ 2 à l'inclusion : 50 (Placebo), 47 (Baricitinib 2 mg), 49 (Baricitinib 4 mg). Les deux mesures ClinRO utilisent une échelle de réponse à 4 points allant de 0 indiquant l'absence de perte de poils, à 3 indiquant l'absence de sourcils/cils.
[b] La taille des échantillons pour l'analyse du Skindex-16 adapté à la pelade à la semaine 36 sont n = 87 (Placebo), 84 (Baricitinib 2 mg), 85 (Baricitinib 4 mg).

Figure 5 : Proportion de patients adolescents avec un score SALT ≤ 20 jusqu'à la semaine 36



*p ≤ 0,05 comparaison du baricitinib par rapport au placebo ; **p ≤ 0,01 comparaison du baricitinib par rapport au placebo ; ***p ≤ 0,001 comparaison du baricitinib par rapport au placebo.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le baricitinib dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'arthrite idiopathique chronique et la pelade (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'efficacité du baricitinib jusqu'à 12 mg/jour a été évaluée chez 71 patients atteints d'un syndrome de dermatose neutrophile chronique atypique lipodystrophie fièvre (CANDLE, *chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*, n=10), d'affections liées au CANDLE (CANDLE-*related conditions*, n=9), de vasculopathie de l'enfant associée au Stimulateur des Gènes de l'Interféron ou STING (SAVI, *Stimulator of interferon gene Associated Vasculopathy with onset during Infancy*, n=8), de dermatomyosite juvénile (JDM, *Juvenile dermatomyositis*, n=5) et de syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS, *Aicardi-Goutières syndrome*, n=39). L'exposition totale était de 251 patients-années. En raison d'insuffisances méthodologiques, aucune conclusion définitive sur l'efficacité du baricitinib chez ces patients n'a pu être établie. Bien que le profil de tolérance présente des similitudes avec les indications chez l'adulte, les fréquences des événements indésirables étaient généralement plus élevées. Trois décès ont été observés chez les patients atteints de syndrome d'Aicardi-Goutières ; on ne sait pas si ces décès étaient liés au traitement par baricitinib.

L'efficacité et la tolérance du baricitinib ont été évaluées chez 29 patients âgés de 2 ans à moins de 18 ans ayant une uvéite active associée à l'arthrite juvénile idiopathique ou une uvéite chronique antérieure positive aux anticorps. Les patients ayant présenté une réponse inadéquate au méthotrexate (MTX-IR, *methotrexate inadequate responders*) (n = 10) ont reçu du baricitinib (n = 5) ou de l'adalimumab (n = 5). Les patients ayant présenté une réponse inadéquate aux bDMARDs (bDMARD-IR, *bDMARD inadequate responders*) (n = 19) ont tous reçu du baricitinib. Les patients âgés de 2 ans à moins de 9 ans ont reçu une dose de 2 mg de baricitinib une fois par jour, et les patients âgés de 9 ans à moins de 18 ans ont reçu une dose de 4 mg de baricitinib une fois par jour. Concernant l'adalimumab, les patients pesant moins de 30 kg ont reçu une dose de 20 mg une fois toutes les deux semaines, et les patients pesant 30 kg ou plus ont reçu une dose de 40 mg une fois toutes les deux semaines.

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients présentant une diminution de 2 niveaux en termes d'inflammation (cellules de la chambre antérieure) selon les critères SUN (SUN, *standardisation of uveitis nomenclature* ou standardisation de la nomenclature des uvéites) ou une diminution à zéro jusqu'à la semaine 24, dans l'œil le plus sévèrement affecté à l'inclusion. Huit (33,3 %) patients étaient répondeurs au baricitinib (7 bDMARD-RI et 1 MTX-RI), mais le taux de réponse entre les deux cohortes n'était pas statistiquement significatif.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale de baricitinib, une augmentation proportionnelle à la dose de l'exposition systémique a été observée dans l'intervalle de la dose thérapeutique. La pharmacocinétique du baricitinib est linéaire dans le temps.

Absorption

Après administration orale, le baricitinib est rapidement absorbé avec un t_{max} médian d'environ 1 heure (intervalle 0,5 – 3,0 h) et une biodisponibilité absolue d'environ 79 % (Coefficient de variation CV = 3,94 %). Les études pharmacocinétiques ont montré que les comprimés de baricitinib et la suspension buvable sont bioéquivalents en termes d'AUC et de C_{max}.

La consommation d'aliments avec les comprimés a donné lieu à une diminution de l'exposition pouvant atteindre 14 %, une diminution de la C_{max} pouvant atteindre 18 % et un t_{max} retardé de 0,5 heure. De même, l'administration concomitante de la suspension buvable avec de la nourriture a donné lieu à une réduction de la C_{max} de 33 % et un retard du t_{max} de 2 heures, par rapport à l'état à jeun. L'administration pendant les repas n'a pas été associée à un effet cliniquement pertinent sur l'exposition.

Distribution

Le volume moyen de distribution après une administration par perfusion intraveineuse a été de 76 L, ce qui indique la distribution du baricitinib dans les tissus. Environ 50 % du baricitinib se lie à des protéines plasmatiques.

Biotransformation

Le métabolisme du baricitinib est médié par le CYP3A4, avec moins de 10 % de la dose identifiée comme ayant subi une biotransformation. Aucun métabolite n'était quantifiable dans le plasma. Dans une étude de pharmacologie clinique, le baricitinib a été principalement excrété sous forme inchangée dans les urines (69 %) et dans les selles (15 %), et seulement 4 métabolites oxydatifs mineurs ont été identifiés (3 dans les urines ; 1 dans les selles), ce qui représente approximativement 5 % et 1 % de la dose, respectivement. *In vitro*, le baricitinib est un substrat du CYP3A4, de l'OAT3, de la Pgp, de la BCRP et de la MATE2-K, et est potentiellement un inhibiteur cliniquement pertinent du transporteur OCT1 (voir rubrique 4.5). Baricitinib n'est pas un inhibiteur des transporteurs OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 et MATE2-K à des concentrations cliniquement pertinentes.

Élimination

L'élimination rénale est le principal mécanisme de la clairance du baricitinib par filtration glomérulaire et sécrétion active via OAT3, Pgp, BCRP et MATE2-K. Dans une étude de pharmacologie clinique, environ 75 % de la dose administrée a été éliminée dans les urines, tandis qu'environ 20 % de la dose a été éliminée dans les selles.

La clairance apparente moyenne (CL/F) et la demi-vie chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde étaient respectivement de 9,42 L/h (CV = 34,3 %) et de 12,5 h (CV = 27,4 %). La C_{max} et l'AUC à l'état d'équilibre étaient respectivement 1,4 et 2,0 fois plus élevées chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde que chez les sujets sains.

La clairance apparente moyenne (CL/F) et la demi-vie chez les patients ayant une dermatite atopique étaient respectivement de 11,2 L/h (CV = 33,0 %) et de 12,9 h (CV = 36,0 %). La C_{max} et l'AUC à l'état d'équilibre chez les patients ayant une dermatite atopique sont 0,8 fois plus élevées que celles observées dans la polyarthrite rhumatoïde.

La clairance apparente moyenne (CL/F) et la demi-vie chez les patients ayant une pelade étaient respectivement de 11,0 L/h (CV = 36,0 %) et de 15,8 h (CV = 35,0 %). La C_{max} et l'AUC à l'état d'équilibre chez les patients ayant une pelade sont 0,9 fois plus élevées que celles observées dans la polyarthrite rhumatoïde.

Insuffisance rénale

Il a été démontré que la fonction rénale avait un effet significatif sur l'exposition au baricitinib. Les rapports moyens de l'AUC chez des patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale étaient respectivement de 1,41 (IC 90 % : 1,15-1,74) et de 2,22 (IC 90 % : 1,81-2,73). Les rapports moyens de la C_{max} chez des patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale étaient respectivement de 1,16 (IC 90 % : 0,92-1,45) et de 1,46 (IC 90 % : 1,17-1,83). Voir la rubrique 4.2 pour les doses recommandées.

Insuffisance hépatique

Aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du baricitinib n'a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation du baricitinib n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Personnes âgées

Un âge supérieur ou égal à 65 ou 75 ans n'a pas d'effet sur l'exposition au baricitinib (C_{max} et AUC).

Population pédiatrique

Pharmacocinétiques chez les patients pédiatriques ayant une arthrite juvénile idiopathique
La demi-vie chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans était de 8 à 9 heures.

Exposition chez les patients pédiatriques pesant < 30 kg et ≥ 30 kg : chez les patients pesant < 30 kg et ayant un âge moyen de 8,1 ans (intervalle : 2,0 - 16,0), la moyenne et le pourcentage de CV pour l'AUC et la C_{max} étaient respectivement de 381 h*ng/mL (76 %) et de 62,1 ng/mL (39 %). Chez les patients pesant ≥ 30 kg, dont l'âge moyen était de 14,1 ans (intervalle : 9,0 - 17,0), la moyenne et le poucentage de CV pour l'AUC et la C_{max} étaient respectivement de 438 h*ng/mL (68 %) et de 60,7 ng/mL (30 %).

Exposition chez les patients pédiatriques pesant de 10 à < 20 kg et de 20 à < 30 kg : chez les patients pesant de 10 à < 20 kg avec un âge moyen de 5,1 ans (intervalle : 2,0 - 8,0), la moyenne et le pourcentage de CV pour l'AUC et la C_{max} étaient respectivement de 458 h*ng/mL (81 %) et de 77,6 ng/mL (38 %). Chez les patients pesant de 20 à < 30 kg avec un âge moyen de 10,3 ans (intervalle : 6,0 - 16,0), la moyenne et le pourcentage de CV pour l'AUC et la C_{max} étaient respectivement de 327 h*ng/mL (66 %) et de 51,2 ng/mL (22 %).

Pharmacocinétiques chez les patients pédiatriques ayant une dermatite atopique
La demi-vie moyenne chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans était de 13 à 18 heures.

Exposition chez les patients pédiatriques pesant < 30 kg et ≥ 30 kg : chez les patients pesant < 30 kg et ayant un âge moyen de 6,4 ans (intervalle : 2,0 - 11,1), la moyenne et le pourcentage de CV pour l'AUC et la C_{max} étaient respectivement de 404 h*ng/mL (78 %) et de 60,4 ng/mL (28 %). Chez les patients pesant ≥ 30 kg, dont l'âge moyen était de 13,5 ans (intervalle : 6,2 - 17,9), la moyenne et le poucentage de CV pour l'AUC et la C_{max} étaient respectivement de 529 h*ng/mL (102 %) et de 57,0 ng/mL (42 %).

Exposition chez les patients pédiatriques pesant de 10 à < 20 kg et de 20 à < 30 kg : chez les patients pesant de 10 à < 20 kg avec un âge moyen de 4,8 ans (intervalle : 2,0 - 6,9), la moyenne et le pourcentage de CV pour l'AUC et la C_{max} étaient respectivement de 467 h*ng/mL (80 %) et de 73,4 ng/mL (21 %). Chez les patients pesant de 20 à < 30 kg avec un âge moyen de 7,5 ans (intervalle : 4,8 - 11,1), la moyenne et le pourcentage de CV pour l'AUC et la C_{max} étaient respectivement de 363 h*ng/mL (72 %) et de 52,0 ng/mL (21 %).

Pharmacocinétique chez les adolescents ayant une pelade (alopecia areata)
La demi-vie moyenne chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans étaient approximativement de 10 heures.

Exposition chez les patients adolescents de 12 à moins de 18 ans pesant ≥ 30 kg : chez les patients de ≥ 30 kg avec un âge moyen de 14,7 ans (intervalle : 12,0 – 18,0), la moyenne et le pourcentage de CV pour l'AUC et la C_{max} étaient respectivement de 334 h*ng/mL (45%) et 52,9 ng/mL (23 %).

Autres facteurs intrinsèques

Le poids corporel, l'âge, le sexe, la race et l'origine ethnique n'ont pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du baricitinib chez les patients adultes. Les effets moyens des facteurs intrinsèques sur les paramètres pharmacocinétiques (AUC et Cmax) sont généralement restés dans la variabilité pharmacocinétique inter-sujet du baricitinib. Par conséquent, aucun ajustement de dose n'est nécessaire sur la base de ces facteurs liés au patient.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des diminutions des lymphocytes, des éosinophiles et des basophiles, de même qu'une déplétion lymphoïde dans des organes/tissus du système immunitaire, ont été observées chez des souris, des rats et des chiens. Des infections opportunistes liées à la démodécie (gale) ont été observées chez des chiens à des expositions d'environ 7 fois l'exposition humaine. Des diminutions des paramètres érythrocytaires ont été observées chez des souris, des rats et des chiens à des expositions d'environ 6 à 36 fois l'exposition humaine. Une dégénérescence du cartilage de croissance du sternum a été observée chez certains chiens, à une incidence faible et également chez les animaux de contrôle, mais avec une relation dose-effet concernant la gravité. La pertinence clinique n'est pas connue à ce jour.

Dans les études de toxicologie sur la reproduction chez le rat et le lapin, il a été démontré que le baricitinib a réduit la croissance/le poids du fœtus et provoqué des malformations du squelette (à des expositions d'environ 10 et 39 fois l'exposition humaine respectivement). Aucun effet indésirable sur le fœtus n'a été observé à des expositions correspondant à 2 fois l'exposition humaine sur la base de l'AUC.

Dans une étude de fertilité combinée sur des rats mâles/femelles, le baricitinib a diminué les performances d'accouplement globales (diminution des indices de fertilité et de conception). Chez les rats femelles, une diminution du nombre de corps jaunes et de sites d'implantation, une augmentation des pertes avant implantation et/ou d'effets indésirables sur la survie intrautérine des embryons ont été observées. En l'absence d'effet sur la spermatogenèse (évaluée par histopathologie) ou sur les critères d'évaluation de la semence/du sperme chez les rats mâles, la diminution des performances d'accouplement globales est sans doute due à ces effets sur les femelles.

Le baricitinib a été détecté dans le lait de rats allaitantes. Dans une étude sur le développement prénatal et post-natal, une baisse du poids des petits et une diminution de la survie post-natale ont été observées à des expositions de respectivement 4 et 21 fois l'exposition humaine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyaux des comprimés

cellulose microcristalline
croscarmellose sodique
stéarate de magnésium
mannitol

Pelliculage

oxyde de fer rouge (E172)
lécithine (soja) (E322)
macrogol
alcool polyvinylique
talc
dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Olumiant 1 mg comprimés pelliculés

Plaquettes thermoformées en chlorure de polyvinyle/polyéthylène/polychlorotrifluoroéthylène – aluminium dans des boîtes de 14 ou 28 comprimés pelliculés.

Plaquettes thermoformées perforées en dose unitaire en chlorure de polyvinyle/aluminium/polyamide orienté- aluminium dans des boîtes de 28 x 1 comprimés pelliculés.

Olumiant 2 mg et 4 mg comprimés pelliculés

Plaquettes thermoformées en chlorure de polyvinyle/polyéthylène/polychlorotrifluoroéthylène – aluminium dans des boîtes de 14, 28, 35, 56, 84 ou 98 comprimés pelliculés.

Plaquettes thermoformées perforées en dose unitaire en chlorure de polyvinyle/aluminium/polyamide orienté- aluminium dans des boîtes de 28 x 1 ou 84 x 1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Chez les patients pédiatriques qui ne sont pas en mesure d'avaler des comprimés entiers, il peut être envisagé de disperser les comprimés dans de l'eau. Seule l'eau doit être utilisée pour disperser le comprimé. Seul le nombre de comprimés nécessaires pour la dose doit être dispersé.

– Placer le comprimé entier dans un récipient contenant 5 à 10 mL d'eau à température ambiante et agiter doucement pour le disperser. Il peut s'écouler jusqu'à 10 minutes avant que le comprimé ne se disperse en une suspension trouble de couleur rose pâle. Un dépôt peut apparaître.
– Une fois le comprimé dispersé, agiter à nouveau doucement et administrer la totalité de la suspension immédiatement.
– Ajouter 5 à 10 mL d'eau à température ambiante dans le récipient, agiter pour recueillir tout médicament restant et administrer immédiatement.

Le comprimé dispersé dans l'eau est stable jusqu'à 4 heures à température ambiante.
Si, pour une raison quelconque la totalité de la suspension n'est pas administrée, ne pas disperser et administrer un autre comprimé, mais attendre la prochaine dose prévue.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Pays-Bas.

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Olumiant 1 mg comprimés pelliculés

EU/1/16/1170/017
EU/1/16/1170/018
EU/1/16/1170/019

Olumiant 2 mg comprimés pelliculés

EU/1/16/1170/001
EU/1/16/1170/002
EU/1/16/1170/003
EU/1/16/1170/004
EU/1/16/1170/005
EU/1/16/1170/006
EU/1/16/1170/007
EU/1/16/1170/008

Olumiant 4 mg comprimés pelliculés

EU/1/16/1170/009
EU/1/16/1170/010
EU/1/16/1170/011
EU/1/16/1170/012
EU/1/16/1170/013
EU/1/16/1170/014
EU/1/16/1170/015
EU/1/16/1170/016

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 février 2017
Date du dernier renouvellement : 12 novembre 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 27 AVRIL 2026

STATUT LEGAL DE DELIVRANCE Médicament sur prescription médicale restreinte.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu/.

1