

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
21 juin 2017***Date d'examen par la Commission : 7 juin 2017****baricitinib*****OLUMIANT 2 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 28 (CIP : 34009 300 873 6 7)

Boîte de 84 (CIP : 34009 550 307 5 1)

**OLUMIANT 4 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 28 (CIP : 34009 300 873 9 8)

Boîte de 84 (CIP : 34009 550 308 0 5)

Laboratoire LILLY FRANCE

Code ATC	<b>L04AA37 (immunosuppresseur sélectif, traitement de fond ciblé de synthèse anti-JAK)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« OLUMIANT est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). OLUMIANT peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate. »</b>

SMR	<b>Important</b> dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). OLUMIANT peut être utilisé en association avec le méthotrexate ou en monothérapie uniquement en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la supériorité démontrée d'OLUMIANT (baricitinib) en association au méthotrexate (MTX) par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) en association au MTX en 2<sup>ème</sup> intention c'est-à-dire après échec du MTX,</li> <li>- mais l'absence de comparaison aux alternatives disponibles en 3<sup>ème</sup> intention (notamment tocilizumab, abatacept, rituximab) alors qu'elle était faisable,</li> <li>- et les inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes,</li> </ul> <p>la Commission de la transparence considère qu'OLUMIANT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.</p>
ISP	OLUMIANT est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Conformément à son libellé d'indication de l'AMM, OLUMIANT pourrait être utilisé après échec d'un ou de plusieurs traitements de fond et donc en 2<sup>ème</sup> intention (après échec des traitements de fond classiques type méthotrexate) ou en 3<sup>ème</sup> intention (échec d'une biothérapie) voire plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biologiques). Cependant, la Commission, considérant d'une part les inquiétudes en termes de tolérance notamment à long terme liés au nouveau mécanisme d'action et d'autre part, le recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance des biothérapies, conseille qu'OLUMIANT soit utilisé de préférence, en l'état actuel des connaissances, en 3<sup>ème</sup> intention (à savoir après l'échec d'une biothérapie) voire plus.</p> <p>La Commission considère que l'association au méthotrexate doit être privilégiée et que la monothérapie doit être réservée aux situations d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.</p>
Population cible	La population cible d'OLUMIANT peut être estimée au maximum à 30 700 patients.
Recommandation	<p>La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit attribué à ces spécialités.</p> <p>La Commission souhaite réévaluer ces spécialités dans un délai de 3 ans.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	13/02/2017 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription <b>initiale hospitalière annuelle</b> <b>Prescription initiale et renouvellement</b> réservés aux spécialistes en rhumatologie Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen (PGR).
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AA Immunosuppresseurs sélectifs L04AB37 baricitinib

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la première demande d'inscription d'un inhibiteur sélectif et réversible des Janus kinases (JAK 1 et 2), enzymes impliquées dans la physiopathologie de la PR à travers la transduction de signaux de nombreuses cytokines. Ce médicament est le 1<sup>er</sup> représentant évalué par la Commission<sup>1</sup> d'une nouvelle classe thérapeutique définie par la ligue européenne contre les rhumatismes (EULAR)<sup>2</sup> comme les targeted synthetic DMARD (tsDMARD) ou traitements de fond de synthèse ciblés. OLUMIANT a la particularité de s'administrer par voie orale contrairement aux traitements de fond biologiques actuellement disponibles qui s'administrent tous par voie parentérale.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

**« OLUMIANT est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). OLUMIANT peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate ».**

### Remarque :

Cette indication correspond à la 2<sup>ème</sup> ligne et plus. Elle comprend l'échec des traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) c'est-à-dire ayant un effet symptomatique retardé et théoriquement un effet sur l'évolution de la maladie notamment sur la progression radiographique articulaire. Selon la nomenclature adoptée par l'EULAR dans ses recommandations publiées en 2014, les DMARD peuvent être classés en 3 catégories :

- les conventional synthetic DMARD (csDMARD) ou traitements de fond classiques obtenus par synthèse chimique tels que le méthotrexate, la sulfasalazine, le léflunomide ou l'hydroxychloroquine et,

<sup>1</sup> Le tofacitinib, autre anti-JAK, a aussi une AMM mais n'a pas encore été évalué par la Commission.

<sup>2</sup> Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017.doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715

- les biological DMARD (bDMARD) ou traitements de fond biologiques qui sont issus du vivant comme les anti-TNF ou ceux ayant d'autres cibles que le TNF (abatacept, rituximab, tocilizumab.).
- les targeted synthetic DMARD (tsDMARD) ou traitements de fond de synthèse ciblés concernent les nouveaux agents chimiques de type anti-enzymes tels que le tofacitinib (non encore évalué par la Commission) et le baricitinib (objet de la présente évaluation).

## 04 POSOLOGIE

---

« Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

### **Posologie**

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

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

### Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min, la dose recommandée est de 2 mg une fois par jour. L'administration d'OLUMIANT n'est pas recommandée chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min.

### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. L'administration d'OLUMIANT n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

### Co-administration avec des inhibiteurs de l'OAT3

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

### Personnes âgées

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

### Population pédiatrique

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

### **Mode d'administration**

Voie orale.

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

L'objectif du traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est d'induire et de maintenir une rémission clinique et de limiter la progression de la dégradation articulaire donc le handicap ultérieur. Selon les recommandations de la Société Française de Rhumatologie (SFR) de 2014<sup>3</sup>, la prise en charge repose sur la prescription précoce (la précocité est déterminante dans le succès de la prise en charge) d'un traitement de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond, une corticothérapie peut être proposée en respectant une dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois. La corticothérapie sera diminuée aussi rapidement que possible.

Un suivi rapproché et des adaptations thérapeutiques fréquentes (1 à 3 mois) sont nécessaires tant que l'objectif n'est pas atteint c'est le « tight control » ou contrôle serré de la maladie avec une stratégie thérapeutique dynamique et un objectif clairement défini (« Treat to Target »). En l'absence d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté.

En 1<sup>ère</sup> ligne, le méthotrexate est le médicament de fond classique de référence de la polyarthrite rhumatoïde. Il est conseillé une instauration à une dose de 10 à 15 mg/semaine par voie orale, avec augmentation rapide des doses (par exemple augmentation des doses de 5 mg toutes les 1 à 4 semaines), jusqu'à une dose optimisée autour de 0,3 mg/kg/semaine (soit entre 15 et 25 mg/semaine, en fonction du contexte clinique et à la tolérance au traitement).

En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, le léflunomide ou la sulfasalazine peuvent être prescrits car ayant fait la preuve de leur efficacité symptomatique et structurale.

La Commission de la transparence a estimé que, bien qu'ayant une AMM chez les patients non précédemment traités par MTX, la prescription d'une biothérapie (en association avec le MTX ou en monothérapie), quelle qu'elle soit, ne se justifie pas en 1<sup>ère</sup> ligne. La seule situation, exceptionnelle, dans laquelle la prescription en 1<sup>ère</sup> ligne d'un biologique pourrait être envisagée, serait le cas d'une contre-indication à tous les DMARD conventionnels.

Pour le traitement de deuxième ligne et plus, chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate :

- En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une combinaison de traitements de fond synthétiques (méthotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine) ou bien une rotation pour un autre traitement de fond de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées. A noter que la non-infériorité de la trithérapie MTX, sulfasalazine et hydroxychloroquine a été démontrée par rapport à l'association biothérapie anti-TNF (étanercept) +MTX à court terme (48 semaines)<sup>4</sup>.

En cas d'échec (ou de contre-indication), un biomédicament doit être envisagé.

Les biomédicaments envisageables dans cette situation sont les anti-TNF (adalimumab, certolizumab pégol, étanercept, golimumab, infliximab), un antagoniste des récepteurs de l'interleukine 6 (tocilizumab), un modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T (abatacept), le rituximab uniquement dans certaines circonstances.

- En présence de facteurs de mauvais pronostic (surtout l'atteinte structurale), l'addition d'un biomédicament peut être proposée.

L'utilisation d'un biomédicament, quel qu'il soit, doit se faire préférentiellement en association avec le MTX. Toutefois, en cas de nécessité d'utilisation de biomédicament en monothérapie, il semble logique de privilégier le tocilizumab compte tenu de sa supériorité démontrée en monothérapie par rapport au méthotrexate seul.

<sup>3</sup> C. Gaujoux-Viala et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Rev. Rhum 2014 ;81 : 303-312.

<sup>4</sup> O'Dell JR et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. N Engl J Med 2013; 369: 307-318

En cas d'échec d'un premier biomédicament, la rotation vers un autre biomédicament se justifie si l'activité de la maladie le nécessite. Ainsi, les patients en échec à un premier anti-TNF peuvent recevoir un deuxième anti-TNF ou un biomédicament reposant sur un autre mode d'action.

A l'heure actuelle, il n'est pas possible d'établir de hiérarchie au sein des biomédicaments au regard des données d'efficacité et/ou de tolérance et notamment compte tenu de l'absence de facteurs prédictifs de réponse permettant d'orienter le choix du clinicien. Il convient toutefois de noter que selon les recommandations de la SFR, l'habitude actuelle est le plus souvent de débiter par un anti-TNF en raison de l'expérience clinique de 15 ans et de l'excellente efficacité structurale de cette classe thérapeutique.

#### Couverture du besoin médical :

Bien que l'on dispose d'un arsenal thérapeutique comportant de nombreux médicaments avec différents mécanismes d'action, le besoin thérapeutique dans la PR reste partiellement couvert. Ce, compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux traitements actuellement disponibles ainsi que du besoin en termes d'optimisation galénique des traitements de fond disponibles essentiellement administrés par voie injectable SC ou IV.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents d'OLUMIANT sont ceux pouvant être proposés au même stade de la stratégie que lui à savoir selon dans son champ d'indication défini par l'AMM : « les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond ». OLUMIANT peut être utilisé en monothérapie ou en association au MTX.

Parmi ces comparateurs on distingue :

#### **Ceux indiqués dans le traitement de la PR chez les patients avec une réponse inadéquate aux traitements de fond classiques dont le MTX**

- ✓ En association au MTX :
  - quatre anti-TNF par voie SC : adalimumab (HUMIRA), étanercept (ENBREL) et son biosimilaire (BENEPALI), certolizumab pégol (CIMZIA), golimumab (SIMPONI),
  - un anti-TNF par voie IV : infliximab (REMICADE) et ses biosimilaires (FLIXABI, INFLECTRA et REMSIMA),
  - un anti-IL 6 par voie IV et SC : tocilizumab (ROACTEMRA),
  - un inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T par voie IV et SC : abatacept (ORENCIA),
  - un anti-IL-1 par voie SC : anakinra (KINERET), SMR faible.
- ✓ En monothérapie :
  - Trois anti-TNF sur les 5 disponibles : adalimumab, étanercept et certolizumab pégol,
  - le tocilizumab.

#### Note :

L'association triple de traitements de fond classiques comprenant le méthotrexate, la sulfasazine et l'hydroxychloroquine peut être considérée comme un comparateur cliniquement pertinents à ce stade la stratégie (2<sup>ème</sup> ligne, échec du méthotrexate).

**Ceux indiqués dans le traitement de la PR, chez les patients avec une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF**

- ✓ En association au MTX :
  - le tocilizumab,
  - l'abatacept,
  - un anticorps monoclonal anti-lymphocytes B par voie IV : rituximab (MABTHERA) et son biosimilaire (TRUXIMA).
- ✓ En monothérapie : le tocilizumab.

**Tableau 1. Rappel des indications AMM et des SMR et ASMR des médicaments biologiques actuellement disponibles dans le traitement de la PR**

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
<b>Anti-TNF</b>					
HUMIRA Adalimumab Abbvie	En association au MTX est indiqué pour : - le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX est inadéquate - le traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX HUMIRA peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au MTX	02/11/2005	Important	En association au MTX, HUMIRA partage l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL, en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires En monothérapie, il n'a pas été démontré de supériorité d'HUMIRA par rapport au MTX seul chez les patients naïfs de MTX	Oui
		20/07/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non
ENBREL Etanercept Pfizer	En association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX (sauf contre-indication) ENBREL peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée <i>ENBREL est également indiqué dans le traitement de la PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le MTX</i>	02/03/2005	Important	ASMR importante (niveau II) en termes d'efficacité clinique mais aussi en termes de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par MTX seul	Oui
		20/07/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non
BENEPALI Etanercept Biogen Idec	Il a été montré qu'ENBREL, seul ou en association avec le MTX, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles	02/03/2016	Important	En tant que médicament biosimilaire, BENEPALI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, ENBREL (ASMR V)	Oui
		19/10/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
CIMZIA Certolizumab pegol UCB Pharma	En association au MTX, est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD), y compris le MTX, est inadéquate CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée Il a été montré que CIMZIA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au MTX	10/03/2010	Important	Chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée, CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres anti-TNF alpha (ENBREL, HUMIRA et REMICADE) dans la prise en charge de cette affection.	Oui
	CIMZIA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le <i>traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs)</i>	07/09/2016	Insuffisant	N/A	Non
SIMPONI Golimumab MSD France	En association avec le MTX, est indiqué dans : - le traitement de la PR active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux DMARD, y compris le MTX, a été inadéquate - <i>le traitement de la PR active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le MTX</i> Il a été démontré que SIMPONI, en association au MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique	01/02/2012	Important (échec du MTX)	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de PR qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée	Oui
		01/02/2012 et 09/11/2016 (naïfs)	Insuffisant (naïfs)	N/A	Non
REMICADE Infliximab MSD France	En association avec le MTX, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez : - les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux DMARDs, dont le MTX, a été inappropriée <i>-les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le MTX ni les autres DMARDs</i>	26/04/2006	Important	En association au MTX, REMICADE partage l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par le MTX seul	Oui
		20/07/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non
FLIXABI Infliximab Biogen	Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré	29/06/2016	Important	En tant que médicament biosimilaire, FLIXABI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son médicament biologique de référence, REMICADE	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
		19/10/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non
INFLECTRA Infliximab Hospira France		21/01/2015	Important	En tant que médicament biosimilaire, INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante)	Oui
		19/10/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non
REMSIMA Infliximab Celtrion		21/01/2015	Important	En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante)	Oui
		19/10/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non
<b>Inhibiteur d'interleukines</b>					
ROACTEMRA IV 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion Tocilizumab Roche	En association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles	09/09/2009 04/12/2013 11/05/2016	Important	- Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le méthotrexate, ROACTEMRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF; - Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF, ROACTEMRA partage l'amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) d'ORENCIA (abatacept) dans la stratégie thérapeutique, En monothérapie, ROACTEMRA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (IV) par rapport à l'adalimumab, compte tenu de sa supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'adalimumab	Oui
	ROACTEMRA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX	16/12/2015	Insuffisant	N/A	Non

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
ROACTEMRA SC 162 mg/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie (SC) Tocilizumab Roche	En association au méthotrexate (MTX) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles	23/07/2014	Important	La nouvelle formulation SC de ROACTEMRA est un complément de gamme de la formulation intraveineuse actuellement disponible. En conséquence, ROACTEMRA par voie sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à ROACTEMRA par voie intraveineuse (ASMR V, inexistante)	Oui
KINERET Anakinra Swedish Orphan Biovitrium	Traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le MTX, chez les adultes dont la réponse au MTX seul n'est pas satisfaisante	11/06/2014	Faible	Compte tenu d'une efficacité faible et de la place de l'anakinra en dernier recours dans le traitement de la PR, KINERET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de prise en charge de la PR	Oui
<b>Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T</b>					
ORENCIA IV 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion Abatacept Bristol-Myers- Squibb	En association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX (MTX) ou un anti-TNF Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX	18/07/2007 14/03/2012	Important	Avec une efficacité comparable à celle de MABTHERA pour les formes sévères, ORENCIA (abatacept) en association au MTX apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans le cadre de ses indications (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF) dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde	Oui
ORENCIA SC 125 mg, solution injectable Abatacept Bristol-Myers- Squibb	En association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX ou un anti-TNF Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX	04/12/2013	Important	Compte-tenu de la démonstration de sa non-infériorité par rapport à la présentation en perfusion intraveineuse, la Commission de la transparence considère qu'ORENCIA en administration sous-cutanée n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à ORENCIA en perfusion intraveineuse	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
<b>Anti-lymphocytes B</b>					
MABTHERA Rituximab Roche	En association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale) Il a été montré que MabThera, en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	13/12/2006	Important	Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, MABTHERA en association au MTX apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie actuelle chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF.	Oui
		18/07/2007		Les nouvelles données ne modifient pas les conclusions du précédent avis de la Commission de la transparence (13 décembre 2006).	
TRUXIMA Rituximab Biogaran		19/04/2017	Important	En tant que médicament biosimilaire, TRUXIMA 500 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son médicament biologique de référence, MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion.	

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

### ► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

### AMM

Cette spécialité dispose d'une AMM en Europe.

La procédure d'AMM est en cours aux Etats-unis, au Canada, en Australie et en Suisse.

Aux Etats-unis, en avril 2017 (soit après l'avis favorable de l'EMA), la FDA a rejeté la demande d'AMM et souhaité disposer de données supplémentaires d'efficacité et de tolérance.

« FDA is unable to approve the application in its current form. Additional clinical data are needed to determine the most appropriate doses. Also additional data are necessary to further characterize safety concerns across treatment arms. »

### Prise en charge

Les évaluations en vue de la prise en charge sont en cours en Allemagne, Italie, Royaume-Uni, Suède et Suisse.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

### 08.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité du baricitinib 4 mg et 2 mg par jour par voie orale (OLUMIANT) dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) repose principalement sur les résultats de **quatre études de phase III**. Ces études ont été réalisées chez des patients adultes ayant une PR active, modérée à sévère, diagnostiquée conformément aux critères ACR/EULAR 2010. Elles ont été contrôlées par rapport à un placebo et/ou un comparateur actif (adalimumab-HUMIRA) et randomisées en double aveugle. Parmi ces études, trois ont évalué l'efficacité et la tolérance du baricitinib (OLUMIANT) dans l'indication de l'AMM (échec des DMARD) :

- deux études l'ont évalué en 2<sup>ème</sup> ligne c'est-à-dire chez des patients en échec de traitement de fond classique (csDMARD) et naïfs de traitement de fond biologique. Il s'agit de :
  - l'étude **RA-BEAM<sup>5</sup> d'une durée de 52 semaines**, réalisée chez des patients en **échec du méthotrexate** (MTX) qui a comparé le baricitinib 4 mg/j à un placebo et à **l'adalimumab** SC 40 mg/2 semaines,
  - l'étude **RA-BUILD<sup>6</sup> d'une durée de 24 semaines** qui a comparé le baricitinib (2 posologies évaluées 2 et 4 mg/j) au placebo.
- Une étude (**RA-BEACON<sup>7</sup>**) l'a évalué (2 et 4 mg/j) par rapport au placebo en 3<sup>ème</sup> ligne c'est-à-dire chez des patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance **à au moins un anti-TNF**.

---

<sup>5</sup> P. C. Taylor et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. N. Engl. J. Med. 2017;376 :652-62.

<sup>6</sup> M. Dougados et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. Ann Rheum Dis 2017 ; 76:88-95.

<sup>7</sup> M. C. Genovese et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. N. Engl. J. Med. 2016;374:1243-52.

Dans ces trois études, les patients recevaient majoritairement<sup>8</sup> concomitamment **un csDMARD (MTX ou autre)**.

Enfin, l'étude **RA-BEGIN<sup>9</sup>**, d'une durée de **52 semaines** a comparé au **MTX** le baricitinib en **monothérapie** et **en association au MTX**. Elle ne peut être retenue pour l'évaluation de l'efficacité dans l'indication de l'AMM car la population incluse naïve de traitement de fond, ne correspond pas à celle retenue par l'AMM. Elle sera néanmoins décrite car elle a permis de valider l'utilisation du baricitinib en monothérapie.

Tous les patients arrivés au terme de ces études (RA-BEAM, RA-BUILD, RA-BEACON et RA-BEGIN) ainsi que ceux d'une étude de phase II (JADA) étaient éligibles pour participer à une étude d'extension jusqu'à 4 ans de traitement (**étude RA-BEYOND**). Cette étude est actuellement en cours. Un total de 2 539 patients y a été inclus au 10 août 2015. Les résultats d'efficacité de cette étude n'ont pas été fournis par le laboratoire mais les données de tolérance ont été incluses dans l'analyse de la tolérance.

Selon les informations transmises par le laboratoire, « le rapport de l'étude d'extension ne sera pas disponible avant 2020-2022, néanmoins des résultats intermédiaires sont attendus et seront adressés à la Commission ».

---

<sup>8</sup> Dans les études RA-BEAM et RA-BEACON 100% des patients recevaient des csDMARD à l'inclusion, dans l'étude RA-BUILD, cette proportion était de 93%.

<sup>9</sup> R. Fleischmann et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients with Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(3):506-517

**Tableau 2. Description des études RA-BEGIN, RA-BEAM, RA-BUILD et RA-BEACON**

Etude Date de l'inclusion 1 <sup>er</sup> patient –dernier	Naïfs de MTX <sup>10</sup> (hors AMM)	Echec des traitements de fond classiques (csDMARD)		Echec d'au moins un anti-TNF
	RA-BEGIN (JADZ) 02/01/2013 au 26/08/2015	Echec du MTX RA-BEAM (JADV) 23/10/2012 au 29/09/2015	Echec des csDMARD RA-BUILD (JADX) 10/01/2013 au 19/12/2014	RA-BEACON (JADW) 23/01/2013 au 02/09/2014
Description	Contrôlée <b>versus MTX</b> randomisée, en double aveugle, double-placebo	Contrôlée <b>versus placebo et adalimumab</b> randomisée, en double aveugle, double- placebo	Contrôlée <b>versus placebo</b> randomisée, en double aveugle, double-placebo	Contrôlée <b>versus placebo</b> randomisée, en double aveugle, double-placebo
Effectif	Sur les 1180 patients pré-sélectionnés, seuls 588 ont été randomisés dont <b>584</b> ont été traités par au moins une dose d'un traitement de l'étude : - MTX : 210 - baricitinib 4 mg : 159 - baricitinib 4 mg + MTX : 215  Les principales raisons de non-sélection étaient un taux de CRP inférieur à 3,6 mg/L et la séronégativité pour le facteur rhumatoïde et l'ACPA.	Sur les 2 949 patients présélectionnés, seuls 1307 patients ont été randomisés dont <b>1 305</b> <sup>11</sup> ont été traités par au moins une dose d'un traitement de l'étude et constituent la population en ITT modifiée (mITT) : - 487 par baricitinib 4 mg par jour - 488 par placebo - 330 par adalimumab 40 mg/2semaines.  Les principales raisons de non-sélection étaient un taux de CRP inférieur à 6 mg/L et l'absence d'érosion articulaire. Parmi l'effectif, 308 patients européens dont 23 français.	Sur les 1 241 patients présélectionnés, seuls <b>684</b> ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude (mITT) : - 227 par baricitinib 4 mg/j - 229 par baricitinib 2 mg/j; - 228 par placebo.  La principale raison de non sélection était un taux de CRP inférieur à 3,6 mg/L. Parmi l'effectif, 181 patients européens (nombre de français non documenté).	Sur les 959 patients présélectionnés, <b>527 patients</b> ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude (population en mITT) : - 176 par placebo ; - 174 par baricitinib 2 mg/j ; - 177 par baricitinib 4mg/j.  La principale raison de non sélection était un taux de CRP inférieur à 3 mg/L. Parmi l'effectif, 150 patients européens dont 24 français.
Principaux critères d'inclusion <sup>12</sup>	- Adultes - PR (critères ACR/EULAR 2010) - <b>Jamais traités par MTX ou l'ayant été de façon limitée</b> (au maximum 3 semaines), et jamais traités ni par un csDMARD (autre que le MTX) ni par un bDMARD - FR et/ou ACPA positif - NAD (nombre d'articulations douloureuses) ≥ 6/68, NAG (nombre d'articulations	- Adultes - PR (critères ACR/EULAR 2010) - <b>Réponse inadéquate au MTX</b> - (traitement pendant au moins 12 semaines avant l'inclusion dans l'étude dont 8 semaines à dose stable comprise entre 7,5 et 25 mg/semaine, pour les posologies <15 mg/ semaine une justification clinique devait être fournie) - NAD ≥ 6/68 et NAG ≥ 6/66 ;	- Adultes - PR (critères ACR/EULAR 2010) - <b>Réponse inadéquate ou intolérance ≥ 1 csDMARD</b> - NAD ≥ 6 / 68, NAG ≥ 6 / 66 - CRP ≥ 1,2 fois la limite supérieure de la normale (3,6 mg/L)	- Adultes - PR (critères ACR/EULAR 2010) - NAD ≥ 6/68, NAG ≥ 6/66 - CRP ≥ 1 fois la limite supérieure de la normale (3 mg/L) - <b>Réponse inadéquate ou intolérance à ≥ 1 anti-TNF</b> - Pas de limite dans le

<sup>10</sup> Les patients pouvaient avoir été traités par MTX mais de manière limitée moins de 3 administrations et devaient être naïfs d'autres DMARD classiques et biologiques

<sup>11</sup> un patient du groupe baricitinib et un du groupe placebo n'a pas été traité.

<sup>12</sup> Source : Rapport clinique

Parmi les critères de non-inclusion	gonflées) ≥ 6/66 - CRP ≥ 1,2 fois la limite supérieure de la normale (3,6 mg/L)	- CRP ≥ 2 fois la limite supérieure de la normale (6 mg/L) - au moins 3 érosions (mains, poignets, pieds), - Ou au moins 1 érosion (mains, poignets, pieds) et FR et/ou ACPA positif		nombre de bDMARD antérieurs (anti-TNF ou autre) - <b>Poursuite du csDMARD</b>
	Antécédent récent d'infection dont tuberculose Certaines anomalies biologiques : hépatiques (ALAT ou ASAT), hématologiques (neutropénies, lymphopénies), rénale (filtration glomérulaire)	- Antécédent de traitement par bDMARD - Antécédent récent d'infection dont tuberculose	- Antécédent de traitement par bDMARD - Antécédent récent d'infection dont tuberculose	- Antécédent récent d'infection dont tuberculose
Traitement de fond associé	Aucun pour la monothérapie, MTX pour le groupe en association	Les patients ont continué à prendre du MTX au cours de l'étude	Les patients pouvaient recevoir ou non un csDMARD (MTX, leflunomide, hydroxychloroquine, sulfasalazine ou azathioprine) à dose stable pendant l'étude.	Les patients poursuivaient leur csDMARD à dose stable.
Schémas thérapeutiques	Période A : double-aveugle, contrôlée vs. MTX (S0 à S52). Un traitement de secours* par une association OLUMIANT + MTX pouvait être débuté à partir de la semaine 24 pour les patients non répondeurs Période B : à la semaine 52, les patients éligibles pouvaient intégrer l'étude d'extension RA-BEYOND, ou terminer l'étude par une période de suivi post-traitement de 28 jours Le MTX était administré par voie orale et instauré à 10 mg/ semaine puis augmenté progressivement pour atteindre 20 mg/semaine à la S8. Une dose plus faible pouvait être administrée (7,5 mg à 12,5 mg maximum).	Période A (S0 à S24) : double-aveugle, contrôlée vs. adalimumab et placebo. Un traitement de secours* par une association baricitinib et MTX pouvait être débuté à partir de S16 pour les patients non répondeurs à leur traitement initial Période B (S24 à S52) : double-aveugle, contrôlée versus adalimumab. Les patients traités par baricitinib et adalimumab poursuivaient leur traitement. Les patients traités par placebo recevaient baricitinib 4 mg à partir de S24. A S52, les patients éligibles pouvaient intégrer l'étude d'extension RA-BEYOND, ou terminer l'étude par une période de suivi post-traitement de 28 jours.	Période A (S0 à S24) : double-aveugle, contrôlée vs. placebo. Un traitement de secours* par baricitinib 4 mg pouvait être débuté à partir de S16 pour les patients non répondeurs à leur traitement initial Période B : à S24, les patients éligibles pouvaient intégrer l'étude d'extension RA-BEYOND, ou terminer l'étude par une période de suivi post-traitement de 28 jours	Période A (S0 à S24): double-aveugle, contrôlée vs. placebo. Un traitement de secours* par baricitinib 4 mg pouvait être débuté à partir de S16 pour les patients non répondeurs à leur traitement initial Période B : à S24, les patients éligibles pouvaient intégrer l'étude d'extension RA-BEYOND, ou terminer l'étude par une période de suivi post-traitement de 28 jours
Durée du traitement	<b>52 semaines</b>		<b>24 semaines</b>	
Critère de jugement principal	<b>Réponse ACR 20 à S 24</b>		<b>Réponse ACR 20 à S 12</b>	

Objectif principal	<b>Non-infériorité du baricitinib 4 mg en monothérapie vs. MTX en monothérapie</b>	<b>Supériorité du baricitinib 4 mg + MTX vs. placebo + MTX</b>	<b>Supériorité du baricitinib 4 mg + csDMARD vs. placebo + csDMARD</b>	<b>Supériorité du baricitinib 4 mg + csDMARD vs. placebo + csDMARD</b>
Parmi les objectifs secondaires		<b>Non-infériorité du baricitinib par rapport à l'adalimumab</b>		
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ACR20</li> <li>- DAS28 -hsCRP</li> <li>- SDAI</li> <li>- score HAQ-DI (capacité fonctionnelle)</li> <li>- <b>score radiographique de Sharp modifié par van der Heijde (mTSS) à S24</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evalués à 12, 24 et 52 semaines</li> <li>- ACR20, ACR50 et ACR70</li> <li>- DAS28</li> <li>- SDAI</li> <li>- CDAI</li> <li>- Score HAQ-DI</li> <li>- durée et la sévérité du dérouillage matinal, la sévérité de la douleur articulaire et la sévérité de la fatigue, l'échelle FACIT-F, la qualité de vie (SF-36 et EQ-5D-5L)</li> <li>- <b>score radiographique de Sharp modifié par van der Heijde (mTSS) a été évalué à 16, 24 et 52 semaines</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evalués à 12 et 24 semaines</li> <li>- ACR20, ACR50 et ACR70</li> <li>- DAS28</li> <li>- SDAI</li> <li>- CDAI</li> <li>- Score HAQ-DI</li> <li>- durée et la sévérité du dérouillage matinal, la sévérité de la douleur articulaire et la sévérité de la fatigue, l'échelle FACIT-F, les outils d'évaluation de la qualité de vie (SF-36 et EQ-5D-5L)</li> <li>- <b>mTSS à S24 a été considéré comme un objectif exploratoire</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evalués à 12 et 24 semaines</li> <li>- ACR20, ACR50 et ACR70</li> <li>- DAS28</li> <li>- Score SDAI</li> <li>- Score CDAI</li> <li>- Score HAQ-DI</li> <li>- le dérouillage matinal, la sévérité de la douleur articulaire et la sévérité de la fatigue, l'échelle FACIT-F, les outils d'évaluation de la qualité de vie (SF-36 et EQ-5D-5L)</li> </ul>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Puissance d'environ 89% pour l'analyse de non-infériorité sur l'ACR20 à S24 entre le baricitinib en monothérapie et le MTX (hypothèses 60% de taux de réponse attendue avec le baricitinib et 55% avec le MTX). Marge de non-infériorité fixée à 12%. Argumentation de ce seuil insuffisamment documentée dans le rapport de l'étude. Puissance de 79% à 80% pour tester la supériorité du baricitinib + MTX versus MTX seul (réponse attendue de 68,5% versus 55%).</p>	<p>Puissance &gt; 95% pour mettre en évidence une différence entre le baricitinib et placebo sur l'ACR20 à S12 (hypothèse : 60% vs. 35%) et puissance d'environ 94% pour la différence entre le baricitinib et placebo sur le score mTSS à S24 avec une taille d'effet de 0,25 et puissance d'environ 93% pour tester la non-infériorité entre le baricitinib et l'adalimumab avec une marge de non-infériorité de -12% sur l'ACR 20 à S12 (60% de réponse ACR 20 attendue pour les 2 traitements). Cette marge aurait été définie en se basant sur les résultats de l'étude AMPLE ayant évalué la non-infériorité de l'abatacept par rapport à l'adalimumab dans une population similaire naïve de bDMARD (Schiff et al. 2012).</p>	<p>Puissance &gt; 95% pour mettre en évidence une différence entre le baricitinib 4 mg et placebo sur le taux de réponse ACR20 à S12 (hypothèse : 60% vs. 35%) et puissance &gt; 90% pour la différence entre le baricitinib 2 mg et le placebo sur l'ACR20 à S12 (hypothèse : 51% à 55% vs. 35%).</p> <p><b>Aucun calcul pour comparer les 2 doses.</b></p>	<p>Puissance de 97% pour mettre en évidence une différence entre le baricitinib et placebo sur le taux de réponse ACR20 à S12 (hypothèse : 45% vs. 25%) et puissance de 80% pour la différence le 2 mg et placebo sur l'ACR20 à S12 (hypothèse : 39% vs. 25%).</p> <p><b>Aucun calcul pour comparer les 2 doses.</b></p>

<p>Analyses statistiques</p>	<p>Analyse en ITT modifiée (mITT) puis PP</p> <p>Méthode d'ajustement pour la gestion des tests multiples et procédure de tests séquentiels hiérarchisés selon l'ordre préétabli (11 tests effectués) :</p> <p><b>En monothérapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- noninfériorité du baricitinib vs MTX sur réponse ACR 20 à S24</li> <li>- supériorité du baricitinib au MTX sur ACR 20 à S24</li> <li>- variation DAS28-hsCRP à S24 entre baricitinib vs MTX</li> <li>- variation du score HAQ-DI à S24 entre baricitinib et MTX</li> <li>- <b>variation du score radiographique mTSS à S24 entre baricitinib et MTX</b></li> <li>- proportion de patients atteignant SDAI <math>\leq</math> 3,3 à S24 entre baricitinib et le MTX</li> </ul> <p><b>En association au MTX</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- réponse ACR20 à S24 entre baricitinib + MTX vs MTX seul</li> <li>- variation DAS28-hsCRP à S24 entre baricitinib + MTX vs MTX</li> <li>- variation HAQ-DI à S24 entre baricitinib+ MTX vs MTX</li> <li>- variation du score mTSS à S24 entre baricitinib + MTX vs MTX</li> <li>- proportion de patients atteignant SDAI <math>\leq</math> 3,3 à S24 entre baricitinib+ MTX vs MTX</li> </ul>	<p>Analyse en ITT modifiée (mITT) puis PP</p> <p>Méthode d'ajustement pour la gestion des tests multiples et procédure de tests séquentiels hiérarchisés selon l'ordre préétabli<sup>12</sup> (11 tests effectués) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- réponse ACR20 à S12, entre baricitinib et placebo</li> <li>- variation du mTSS à S24 entre baricitinib et placebo</li> <li>- variation du score HAQ-DI à S12 entre baricitinib et placebo</li> <li>- variation du score DAS28-CRP entre l'inclusion et S12 entre baricitinib et placebo</li> <li>- proportion de patients atteignant SDAI <math>\leq</math> 3,3 à S12 entre baricitinib et le placebo</li> <li>- réponse <b>ACR20 à S12 entre baricitinib et HUMIRA (test de non-infériorité, borne inf. de l'IC 95% de la différence de taux de réponse entre baricitinib et adalimumab &gt; -12%)</b>.</li> </ul> <p><b>Si la non-infériorité était démontrée, la supériorité pouvait être évaluée (borne inf. de IC 95% &gt;0%).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- variation du score <b>DAS28-CRP à S12 entre baricitinib et HUMIRA</b></li> <li>- durée moyenne du dérouillage matinal observée dans les 7 jours précédant la S12 entre baricitinib et le placebo</li> <li>- sévérité moyenne de la raideur matinale observée dans les 7 jours précédant la S12 entre baricitinib et le placebo</li> <li>- niveau moyen de la fatigue la plus intense observée dans les 7 jours précédant S12 entre baricitinib et le placebo</li> <li>- niveau moyen de la douleur</li> </ul>	<p>Analyse en ITT modifiée (mITT) et PP</p> <p>Méthode d'ajustement pour la gestion des tests multiples et procédure de tests séquentiels hiérarchisés selon l'ordre suivant :</p> <p>Entre le baricitinib 4 mg et le placebo à S12 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- taux de réponse ACR20</li> <li>- variation du score HAQ-DI</li> <li>- variation du DAS28-CRP</li> <li>- proportion de patients atteignant un SDAI <math>\leq</math> 3,3 (rémission)</li> <li>- durée moyenne du dérouillage matinal observée dans les 7 jours précédant S12</li> </ul> <p>Puis entre le baricitinib 2 mg et le placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- réponse ACR20, variation du score HAQ-DI, variation du DAS28-CRP</li> </ul> <p>Entre le baricitinib 4 mg et le placebo à S12 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sévérité moyenne de la raideur matinale observée dans les 7 jours précédant S12</li> <li>- niveau moyen de fatigue le plus intense observé dans les 7 jours précédant S12</li> <li>- niveau moyen de douleur articulaire le plus intense dans les 7 jours précédant S12</li> </ul> <p>Puis entre le baricitinib 2 mg et le placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- proportion de patients atteignant un SDAI <math>\leq</math> 3,3 (rémission) à S12</li> </ul>	<p>mITT et PP.</p> <p>Méthode d'ajustement pour la gestion des tests multiples et procédure de tests séquentiels hiérarchisés selon l'ordre suivant :</p> <p>Entre le baricitinib 4 mg et le placebo à S12 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- réponse ACR20 à S12</li> <li>- variation du score HAQ-DI</li> <li>- variation du DAS28-CRP</li> <li>- proportion de patients atteignant un SDAI <math>\leq</math> 3,3 (rémission)</li> </ul> <p>Puis entre le baricitinib 2 mg et le placebo à S12</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- taux de réponse ACR20</li> <li>- variation du score HAQ-DI</li> <li>- sur la variation du DAS28-CRP</li> <li>- proportion de patients atteignant un SDAI <math>\leq</math> 3,3</li> </ul>
------------------------------	---	--	---	---

		articulaire la plus intense observée dans les 7 jours précédant S12, entre baricitinib et le placebo.		
--	--	---	--	--

NAD : nombre d'articulations douloureuses sur 68, NAG : nombre d'articulations gonflées sur 66, MTX : méthotrexate

\*un traitement de secours était autorisé pour des raisons éthiques. Les patients en ayant bénéficié ont été considérés comme non répondeurs dans l'analyse de l'efficacité.

## **Résultats :**

### **8.1.1 Etude RA-BEGIN (1<sup>ère</sup> ligne, patients naïfs de DMARD, hors AMM)**

Bien que la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (patients naïfs de tout DMARD) n'ait pas été accordée à OLUMIANT, les résultats de cette étude sont présentés car la possible utilisation du baricitinib en monothérapie repose essentiellement sur les résultats de cette étude.

#### ➤ **Répartition des patients**

La proportion de patients randomisés et traités qui ont terminé les 52 semaines de l'étude a été de 80%. Le nombre d'arrêts de traitement a été de 23 dans le groupe baricitinib seul, 42 dans le groupe baricitinib+MTX et 49 avec le méthotrexate. La principale raison d'arrêt du traitement a été la survenue d'événements indésirables (EI) : 10 avec le baricitinib seul, 24 avec le baricitinib+MTX et 8 avec le méthotrexate seul, la 2<sup>ème</sup> raison la plus fréquente d'arrêt a été le manque d'efficacité : 2 avec le baricitinib seul, 2 avec le baricitinib+MTX et 13 avec le méthotrexate seul.

#### ➤ **Caractéristiques des patients inclus**

Les patients inclus avaient en moyenne 50 ans, une durée médiane d'évolution depuis le diagnostic de leur PR de 0,2 an soit 2,4 mois. Plus de 91% des patients étaient naïfs de tout traitement de fond, 8% avaient reçu un traitement par MTX à doses limitées (moins de 3 semaines). Ils avaient une maladie active et 65% avaient au moins une érosion articulaire à l'inclusion. La dose moyenne de MTX au cours de l'étude a été de 17,7 mg/semaine.

Les auteurs de l'étude ont relevé parmi les limites de l'étude, le fait que la posologie maximale ait été limitée à 20 mg une fois par semaine et qu'il n'y a pas eu d'ajustement de dose chez les patients ayant eu une réponse inadéquate au traitement.

#### ➤ **Résultats** (cf. Tableau 3)

A la semaine 24, la non-infériorité du baricitinib 4 mg en monothérapie par rapport au MTX en monothérapie en termes de taux de réponse ACR 20 à la semaine 24 (objectif principal de l'étude) a été démontrée. La proportion de patients répondeurs a été de 77% dans le groupe baricitinib seul versus 62% avec le méthotrexate soit une différence absolue de 14,8 [5,5 ; 24,1],  $p \leq 0,001$  selon l'analyse mITT, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% a été supérieure à la limite prédéfinie de -12%. Ce résultat a été confirmé par l'analyse PP, différence de 11,1% IC95% [1,5 ; 20,7].

L'analyse *per protocole* aurait dû être réalisée avant l'analyse ITT, s'agissant d'un essai de non-infériorité, néanmoins les résultats des deux analyses sont concordants. De plus, la supériorité du baricitinib en monothérapie au méthotrexate seul a aussi été démontrée dans cette étude (analyse de supériorité prévue *a priori*). De plus, la supériorité du baricitinib en monothérapie par rapport au MTX a été mise en évidence sur les critères secondaires de jugement DAS 28 et HAQ-DI évalués selon une analyse hiérarchique. En revanche, son efficacité en termes de ralentissement de la progression radiographique (autre critère secondaire de jugement hiérarchisé) n'a pas été démontrée. En conséquence, compte tenu de l'arrêt de la séquence hiérarchique, suite à ce résultat non significatif avec la monothérapie, les résultats sur les critères suivants pour le groupe monothérapie ainsi que ceux relatifs à l'association au MTX ne sont présentés qu'à titre indicatif et ne peuvent être pris en compte dans l'évaluation de l'efficacité.

A noter que l'étude n'a pas été conçue d'un point de vue méthodologique pour comparer les 2 schémas posologiques (monothérapie versus association au MTX).

**Tableau 3. Résultats d'efficacité sur les critères de jugement hiérarchisés à S24 et sur les données à S52 (population m ITT) - étude RA-BEGIN**

	MTX N = 210	baricitinib 4 mg N = 159	baricitinib 4 mg +MTX N= 215
<b>Critère de jugement principal</b> <b>ACR20 à S24 %</b> Différence vs MTX	61,9%	76,7%	78,1%
		14,8 [5,5, 24,1]**	16,2 [7,7, 24,8]***
<b>Critères secondaires de jugement selon l'ordre hiérarchique</b>			
<b>Variation du DAS 28-hsCRP entre l'inclusion et S24 (mBOCF)</b> LSM, IC 95% Différence vs MTX	-2,06 [-2,26 ; -1,86]	-2,75 [-2,97 ; -2,52]	-2,84 [-3,03 ; -2,64]
		-0,69 [-0,98 ; -0,40] ***	-0,78 [-1,05 ; -0,51] ***
<b>Variation HAQ-DI à S24 (mBOCF)</b> LSM (IC 95%) Différence vs MTX	-0,72 [-0,80 ; -0,63]	-1 [-1,10 ; -0,91]	-0,95 [-1,03 ; -0,87]
		-0,29 [-0,41 ; -0,16] ***	-0,23 [-0,35 ; -0,12] ***
<b>Variation du mTSS à S24 (méthode d'interpolation linéaire)</b> LSM (IC 95%) Différence vs MTX	0,61 [0,40 ; 0,82]	0,39 [0,16 ; 0,63]	0,29 [0,09 ; 0,49]
		-0,22 [-0,52 ; 0,08] <b>NS</b>	-0,32 [-0,60 ; -0,04] ***
<b>Proportion de réponse SDAI rémission (≤ 3,3) à S 24 (NRI)</b> <b>n (%)</b> Différence vs MTX	22 (10,5)	35 (22) 11,5 [3,9 ; 19,2] ***	49 (22,8) 12,3 [5,3 ; 19,3] ***
<b>Résultats à 52 semaines</b>			
<b>Proportion de réponse ACR 20</b>	56%	73%***	73%***
<b>Proportion de patients en rémission DAS 28-hsCRP ≤ 3,2</b>	38%	57%***	62%***
<b>Proportion de patients en rémission SDAI rémission ≤ 3,3</b>	13%	25%**	30%***
<b>Différence minimale cliniquement importante HAQ-DI (diminution du score ≥ 0,30)</b>	53%	65%*	67%**
<b>Variation du mTSS depuis l'inclusion</b>	1,02	0,80	0,40**

mITT : analyse en intention de traiter modifiée ; mTSS : modified total sharp score, LSM : least squares mean, SE : standard error, mLOCF (modified last observation carried forward) ; BOCF: baseline observation carried forward (mBOCF correspond à une version modifiée de la méthode de report de la valeur observée à l'inclusion en cas de valeur manquante), DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LSMD = least squares mean difference; NRI : non responders imputation (les valeurs manquantes ont été imputées en non-réponse)  
\*\*\* p≤ 0,001, \*\* p≤ 0,01, \* p≤ 0,05

### 8.1.2 Etude RA-BEAM (patients en échec du méthotrexate)

#### ➤ Répartition des patients

La proportion de patients randomisés et traités qui ont terminé les 52 semaines de l'étude a été de 85,8%. Le nombre d'arrêts de traitement a été de 60 dans le groupe baricitinib, 44 avec l'adalimumab et 81 avec le placebo. La principale raison d'arrêt du traitement a été la survenue d'événements indésirables (EI) : 38 avec le baricitinib, 15 avec l'adalimumab et 33 avec le placebo.

➤ **Caractéristiques des patients inclus**

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient similaires entre les groupes, cf. Tableau 4. L'âge moyen était de 53 ans et la durée moyenne de diagnostic de la PR de 8,7 ans. Les patients avaient en moyenne au moins 3 érosions osseuses (76% des patients), plus de 99% d'entre-eux étaient traités à l'inclusion par du MTX dont 83% en monothérapie. Concernant les antécédents de traitements, plus de 99% des patients avaient été traités par au moins un traitement de fond classique (csDMARD) dont 22,4% par au moins 3 csDMARD.

**Tableau 4. Caractéristiques des patients à l'inclusion (population mITT), étude RA-BEAM**

	Placebo N = 488	adalimumab N = 330	Baricitinib 4 mg N = 487	Total N = 1 305
<b>Caractéristiques démographiques</b>				
Âge moyen années (écart-type)	53,4 (11,8)	52,9 (12,3)	53,5 (12,2)	53,3 (12,1)
sexe féminin (n, %)	382 (78,3)	251 (76,1)	375 (77,0)	1 008 (77,2)
<b>Caractéristiques de la maladie</b>				
Ancienneté moyenne du diagnostic de la PR, années (écart-type)	8,9 (8,0)	8,3 (7,9)	8,7 (8,6)	8,7 (8,2)
Nombre moyen d'articulations douloureuses basé sur 68 articulations (écart-type)	23,3 (13,5)	23,4 (13,7)	23,4 (13,0)	23,4 (13,3)
Nombre moyen d'articulations gonflées basé sur 66 articulations (écart-type)	15,5 (9,4)	15,4 (9,1)	15,0 (8,2)	15,3 (8,9)
Facteur rhumatoïde positif (n, %)	451 (92,4)	301 (91,2)	439 (90,1)	1 191 (91,3)
ACPA (anticorps anti-peptide citrulliné) positif ≥ 10 U/mL (n, %)	424 (86,9)	295 (89,4)	427 (87,7)	1 146 (87,8)
Score moyen de Sharp modifié par van der Heijde (mTSS) (écart-type)	45,05 (50,24)	44,36 (50,93)	42,46 (50,11)	43,89 (50,34)
Score d'érosion moyen (écart-type)	26,84 (28,60)	26,36 (28,68)	25,14 (28,26)	26,07 (28,48)
Score de pincement articulaire	18,21 (23,27)	18,01 (23,75)	17,32 (23,15)	17,82 (23,33)
1 à 2 érosions (n, %)	114 (23,5)	82 (25,1)	115 (23,7)	311 (24,0)
3 ou plus (n, %)	371 (76,5)	245 (74,9)	371 (76,3)	987 (76,0)
Évaluation moyenne globale de l'activité de la maladie par le médecin (0-100 mm) (écart-type)	64,2 (17,1)	65,3 (16,6)	65,7 (16,9)	65,0 (16,9)
Évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (0-100 mm) Moyenne (écart-type)	60,9 (22,7)	63,7 (21,2)	63,1 (21,2)	62,4 (21,8)
SDAI Moyen (écart-type)	39,54 (13,34)	40,12 (13,37)	40,30 (12,66)	-
CDAI Moyenne (écart-type)	37,59 (12,84)	37,95 (12,95)	38,06 (11,99)	-
Score DAS28-CRP Moyenne (écart-type)	5,69 (0,95)	5,76 (0,94)	5,76 (0,92)	5,73 (0,94)
HAQ-DI Moyenne (écart-type)	1,55 (0,67)	1,59 (0,70)	1,57 (0,68)	1,56 (0,68)
<b>Traitement antérieur par csDMARD (n, %)</b>				
Aucun	1 (0,2)	0	0	1 (0,1)
1 csDMARD	204 (41,8)	153 (46,4)	243 (49,9)	600 (46,0)
2 csDMARD	169 (34,6)	105 (31,8)	138 (28,3)	412 (31,6)
≥ 3 csDMARD	114 (23,4)	72 (21,8)	106 (21,8)	292 (22,4)
<b>Traitement par MTX en monothérapie à l'inclusion</b>				
MTX monothérapie (n, %)	398 (81,6)	277 (83,9)	413 (84,8)	1 088 (83,4)

Posologie moyenne en mg /semaine (écart-type)	14,8 (4,8)	14,6 (4,4)	14,9 (4,6)	14,8 (4,6)
Traitement par csDMARD à l'inclusion (n, %)				
Aucun	1 (0,2)	0	0	1 (0,1)
1 csDMARD	398 (81,6)	277 (83,9)	413 (84,8)	1 088 (83,4)
2 csDMARD	89 (18,2)	53 (16,1)	73 (15,0)	215 (16,5)
≥ 3 csDMARD	0	0	1 (0,2)	1 (0,1)
Traitement concomitant par corticoïdes à l'inclusion				
Effectif traité (n, %)	290 (59,4)	201 (60,9)	275 (56,5)	766 (58,7)
Posologie moyenne en mg/jour en équivalent prednisone (écart-type)	6,0 (2,5)	6,0 (2,4)	5,9 (2,6)	6,0 (2,5)

### ➤ Résultats

A la semaine 12, la réponse ACR 20 (critère de jugement principal) dans le groupe baricitinib en association au MTX a été supérieure à celle du groupe placebo + MTX : proportion de répondeurs de 69,6% versus 40,2% (différence absolue de 29,4%,  $p \leq 0,001$ ).

La supériorité au placebo sur les critères secondaires de jugement d'intérêt analysés de façon hiérarchique a aussi été démontrée. En particulier, une réduction statistiquement significative de la progression radiographique à S24 par rapport au placebo a été mise en évidence (cf. Tableau 5).

La non-infériorité du baricitinib par rapport à l'adalimumab à S12 avec une marge de -12% (objectif secondaire de l'étude) a été analysée en ITT modifiée puis en PP, cela aurait dû être le contraire s'agissant d'une étude de non-infériorité.

Les résultats de l'analyse mITT ont montré un taux de réponse ACR 20 de 69,6% dans le groupe baricitinib + MTX et de 61,2% dans le groupe adalimumab+ MTX : différence de 8,4, IC 95% [1,7% ; 15,1%],  $p = 0,014$ . Ceux de l'analyse PP ont mis en évidence une différence de 8,5 [1,6 ; 15,3],  $p = 0,015$ . La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de cette différence étant supérieure à la marge prédéfinie de -12%, la non-infériorité du baricitinib à l'adalimumab a été démontrée. De plus, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de cette différence étant supérieure à 0% (marge prédéfinie dans le protocole), la supériorité du baricitinib à l'adalimumab a aussi été démontrée.

Les données à 52 semaines sont en faveur d'un maintien de l'effet du traitement.

**Tableau 5. Résultats d'efficacité sur les critères de jugement hiérarchisés à S12<sup>13</sup> et données à S52 (population m ITT) - étude RA-BEAM**

	placebo N = 488	adalimumab N = 330	baricitinib 4 mg n = 487
<b>Critère de jugement principal = ACR20 à S12 N (%)</b>	196 (40,2%)	202 (61,2%)	339 (69,6%)
Différence vs placebo			<b>29,4 [23,5 ; 35,4] ***</b>
Différence vs adalimumab			<b>8,4 [1,7 ; 15,1]*</b>
<b>Critères secondaires de jugement selon l'ordre hiérarchique</b>			
<b>1. Variation du mTSS à S24</b> (méthode d'interpolation linéaire) LSM (IC 95%)	0,90 (0,70 ; 1,09)	0,33 (0,11 ; 0,56)	0,41 (0,22 ; 0,60)
Différence vs placebo			<b>-0,49 [-0,73 ; -0,25] ***</b>
<b>2. Variation HAQ-DI à S12</b> (mLOCF) LSM (IC 95%)	-0,34(-0,39 ; -0,29)	-0,55 (-0,61 ; -0,49)	-0,65 [-0,70 ; -0,60]

<sup>13</sup> S24 uniquement pour le critère radiographique

Difference vs placebo			<b>-0,31 [-0,38 ; -0,25] ***</b>
<b>3. Variation du DAS 28-hsCRP entre l'inclusion et S12 (mBOCF), LSM, IC 95%</b>	-0,96 [-1,08 ; -0,85]	-1,91[-2,04 ; -1,78]	-2,19 [-2,30 ; -2,08] vs placebo -1,23 [-1,37 ; -1,09] *** vs adalimumab -0,28 [-0,44, -0,12]**
Difference			
<b>4. Proportion de réponse SDAI rémission (≤ 3,3) à S 12 (NRI) n (%)</b>	9 (1,8)	24 (7,3)	41 (8,4)
Difference vs placebo			6,6 [3,8 ; 9,3] ***
<b>5. Durée moyenne du dérouillage matinal observée dans les 7 jours précédant la S12 min</b>	60	36,6	27,1***
<b>6. Sévérité moyenne de la raideur matinale observée dans les 7 jours précédant la S12 (SE)</b>	4,1 (0,10)	3,5 (0,12)	3 (0,10) ***
<b>7. Niveau moyen de la fatigue la plus intense observée dans les 7 jours précédant S12</b>	4,3 (0,10)	3,9 (0,12)	3,6 (0,10) ***
<b>8. Niveau moyen de la douleur articulaire la plus intense observée dans les 7 jours précédant S12</b>	4,6 (0,10)	4 (0,12)	3,4 (0,10)***
<b>Résultats à 52 semaines</b>			
<b>Proportion de réponse ACR 20</b>	--	62%	71% <sup>+</sup>
<b>Proportion de patients en rémission DAS 28-hsCRP ≤ 3,2</b>		48%	56% <sup>++</sup>
<b>Proportion de patients en rémission SDAI rémission ≤ 3,3</b>		18%	23%
<b>Différence minimale cliniquement importante HAQ-DI (diminution du score ≥ 0,30)</b>		55%	61%
<b>Variation du mTSS depuis l'inclusion</b>	1,80	0,60***	0,71***

mITT : analyse en intention de traiter modifiée ; mTSS : modified total sharp score, LSM : least squares mean, SE : standard error, mLOCF (modified last observation carried forward) ; BOCF: baseline observation carried forward (mBOCF correspond à une version modifiée de la méthode de report de la valeur observée à l'inclusion en cas de valeur manquante), DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LSM = least squares mean difference; NRI : non responders imputation (les valeurs manquantes ont été imputées en non-réponse)

\*\*\* p ≤ 0,001 versus placebo , \*\* p ≤ 0,001 entre le baricitinib et l'adalimumab \* p = 0,014 entre baricitinib et l'adalimumab, + p ≤ 0,01 versus adalimumab, ++ p ≤ 0,05 versus adalimumab

### 8.1.3 Etude RA-BUILD (patients en échec des traitements de fond classiques)

#### ➤ Répartition des patients

La proportion de patients randomisés et traités qui ont terminé les 24 semaines de l'étude a été de 89,3%.

Le nombre d'arrêts de traitement a été de 24 dans le groupe baricitinib 4 mg et de 20 avec le dosage de 2 mg versus 29 avec le placebo. Les principales raisons d'arrêt du traitement ont été :

- le souhait du patient (8 dans le groupe baricitinib 4 mg et de 5 avec le dosage de 2 mg versus 11 avec le placebo),
- la survenue d'événements indésirables (EI) : 12 avec le baricitinib 4 mg et de 10 avec le dosage de 2 mg versus 8 avec le placebo,
- le manque d'efficacité : 1 avec le baricitinib 4 mg et de 4 avec le dosage de 2 mg versus 7 avec le placebo.

#### ➤ Caractéristiques des patients inclus

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient similaires entre les groupes, cf. Tableau 6. L'âge moyen était de 52 ans et la durée moyenne de diagnostic de la PR de 6,3 ans. La majorité des patients (99%) avaient déjà été traités par traitement de fond classique (csDMARD) et 25% d'entre-eux avaient reçu au moins 3 traitements. La majorité d'entre-eux (74,3%) recevait un traitement par MTX à l'inclusion dans l'étude, dans 49% des cas en monothérapie et dans 23% des cas en association à un autre csDMARD. Pour 16% des patients, un csDMARD autre que le MTX était utilisé en monothérapie.

**Tableau 6. Caractéristiques des patients à l'inclusion (population mITT), étude RA-BUILD**

	Placebo N = 228	baricitinib 2 mg N = 229	baricitinib 4 mg N = 227	Total N = 684
<b>Caractéristiques démographiques</b>				
Âge moyen années (écart-type)	51,4 (12,5)	52,2 (12,3)	51,8 (12,1)	51,8 (12,3)
Sexe féminin n (%)	189 (82,9)	184 (80,3)	187 (82,4)	560 (81,9)
<b>Caractéristiques de la maladie</b>				
Ancienneté moyenne du diagnostic de la PR (années) (écart-type)	5,9 (6,8)	6,5 (7,6)	6,4 (7,5)	6,3 (7,3)
Nombre moyen d'articulations douloureuses basé sur 68 articulations (écart-type)	24,3 (15,0)	23,5 (14,1)	24,3 (14,0)	24,0 (14,3)
Nombre moyen d'articulations gonflées basé sur 66 articulations (écart-type)	13,1 (7,2)	13,6 (8,7)	13,5 (6,9)	13,4 (7,6)
Facteur rhumatoïde positif n (%)	171 (75,0)	177 (77,3)	173 (76,2)	521 (76,2)
ACPA positif ≥ 10 U/mL (n, %)	172 (75,4)	169 (73,8)	163 (71,8)	504 (73,7)
mTSS	18,54 (31,47)	25,78 (40,26)	23,71 (40,01)	22,76 (37,62)
Score d'érosion	11,73 (18,96)	15,88 (23,51)	14,60 (22,97)	14,12 (21,99)
Score d'espacement articulaire	6,82 (13,64)	9,90 (18,42)	9,11 (18,11)	8,64 (16,94)
Statut d'érosion articulaire (oui/non), oui = n (%)	170 (74,9)	163 (71,2)	169 (75,4)	502 (73,8)
Évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin (0-100 mm) moyenne (écart-type)	62,2 (16,8)	64,4 (17,0)	64,0 (18,4)	63,5 (17,4)
Évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (0-100 mm) moyenne (écart-type)	60,4 (21,4)	61,6 (20,2)	60,1 (21,7)	60,7 (21,1)

SDAI moyenne (écart-type)	37,17 (11,94)	38,32 (13,42)	37,62 (11,83)	-
CDAI moyen (écart-type)	35,45 (11,74)	36,50 (13,06)	36,20 (11,51)	-
Score DAS28-CRP moyen à l'inclusion moyen (écart-type)	5,53 (0,91)	5,57 (0,96)	5,55 (0,87)	5,55 (0,91)
de > 3,2 à ≤ 5,1 (n, %)	73 (32,4)	80 (34,9)	63 (27,9)	216 (31,8)
> 5,1 (n, %)	150 (66,7)	148 (64,6)	163 (72,1)	461 (67,8)
HAQ-DI moyen (écart-type)	1,50 (0,60)	1,51 (0,62)	1,55 (0,60)	1,52 (0,61)
Traitement antérieur par un ou plusieurs csDMARD (n, %)				
Aucun	1 (0,4)	3 (1,3)	1 (0,4)	5 (0,7)
1 csDMARD	96 (42,1)	104 (45,4)	98 (43,2)	298 (43,6)
2 csDMARD	81 (35,5)	61 (26,6)	68 (30,0)	210 (30,7)
≥ 3 csDMARD	50 (21,9)	61 (26,6)	60 (26,4)	171 (25,0)
Traitement par MTX à l'inclusion (monothérapie et association)				
Effectif (n, %)	167 (73,2)	170 (74,2)	171 (75,3)	508 (74,3)
Posologie moyenne mg/semaine (écart-type)	16,0 (4,8)	16,4 (4,7)	16,1 (5,0)	16,2 (4,8)
csDMARD à l'inclusion (n, %)				
Aucun	17 (7,5)	18 (7,9)	13 (5,7)	48 (7,0)
1 csDMARD	150 (65,8)	145 (63,3)	151 (66,5)	446 (65,2)
2 csDMARD	55 (24,1)	58 (25,3)	57 (25,1)	170 (24,9)
≥ 3 csDMARD	6 (2,6)	8 (3,5)	6 (2,6)	20 (2,9)
Traitement concomitants par corticoïdes au cours de l'étude				
Effectif traité (n, %)	114 (50,0)	117 (51,1)	115 (50,7)	346 (50,6)
Posologie moyenne (mg/jour en équivalent prednisone) (écart-type)	5,9 (2,6)	6,5 (2,5)	6,2 (2,4)	6,2 (2,5)

### ➤ Résultats

A la semaine 12, la réponse ACR 20 (critère de jugement principal) dans le groupe baricitinib 4 mg en association à un traitement de fond classique (csDMARD) a été supérieure à celle du groupe placebo + csDMARD.

La supériorité de la posologie de 4 mg et de 2 mg au placebo ont aussi été démontrés sur les autres critères de jugement évalués selon l'ordre hiérarchique pré-établi (cf. Tableau 7). L'étude n'a pas été conçue d'un point de vue méthodologique pour comparer les 2 posologies.

**Tableau 7. Résultats d'efficacité sur les critères de jugement hiérarchisés (population mITT) -étude RA-BUILD**

Critères évalués selon un ordre hiérarchique	Placebo N = 228	baricitinib 2 mg N = 229	baricitinib 4 mg N = 227
<b>Critère de jugement principal (ACR 20 à S12) N (%)</b>	90 (39,5)	151 (65,9)	<b>140 (61,7)</b>
<b>Différence versus placebo</b>		26,5 [17,6 ; 35,3] ***	<b>22,2 [13,2 ; 31,2] ***</b>
<b>Parmi les critères secondaires de jugement analysés à S12 selon un ordre hiérarchique</b>			
$\Delta$ HAQ-DI, LSM (SE), mBOCF	-0,34 (0,037)	-0,54 (0,036)	<b>-0,53 (0,037)</b>
<b>Différence versus placebo</b>		-0,21 [-0,30 ; -0,11]***	<b>-0,20 [-0,30 ; -0,10]***</b>
$\Delta$ DAS28-hsCRP LSM (IC 95%) mBOCF	-1,08 [-1,25 ; 0,91]	-1,83 [-1,99 ; -1,66]	<b>-1,92 [-2,09, -1,75]</b>
<b>Différence versus placebo</b>		-0,75 [-0,97 ; -0,53] ***	<b>-0,84 [-1,07 ; -0,62]***</b>
Taux de réponse SDAI ( $\leq$ 3,3) rémission n (%) NRI	<b>2 (0,9)</b>	<b>21 (9,2)***</b>	<b>20 (8,8)***</b>

mITT : analyse en intention de traiter modifiée ; mTSS : modified total sharp score, LSM : least squares mean, SE : standard error, mLOCF (modified last observation carried forward) ; BOCF: baseline observation carried forward (mBOCF correspond à une version modifiée de la methodE de report de la valeur observe à l'inclusion en cas de valeur manquante), DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LSMD = least squares mean difference; NRI : non responders imputation.\*\*\* p $\leq$ 0,001

Les données radiographiques ont suggéré compte tenu de leur caractère exploratoire dans cette étude, une réduction de la variation du score mTSS à S24 de 0,15 avec le baricitinib 4 mg, de 0,33 avec le baricitinib 2 mg et de 0,70 avec le placebo.

#### 8.1.4 Etude RA-BEACON (échec des traitements ciblés biologiques- bDMARD)

##### ➤ Répartition des patients

La proportion de patients randomisés et traités qui ont terminé les 24 semaines de l'étude a été de 87,1%.

Le nombre d'arrêts de traitement a été de 19 dans le groupe baricitinib 4 mg et de 17 avec le dosage de 2 mg versus 32 avec le placebo. Les principales raisons d'arrêt du traitement ont été :

- le souhait du patient (1 dans le groupe baricitinib 4 mg et de 6 avec le dosage de 2 mg versus 7 avec le placebo),
- la survenue d'effets indésirables (EI) : 10 avec le baricitinib 4 mg et de 7 avec le dosage de 2 mg versus 7 avec le placebo,
- le manque d'efficacité : 4 avec le baricitinib 4 mg et de 4 avec le dosage de 2 mg versus 16 avec le placebo.

##### ➤ Caractéristiques des patients inclus

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient similaires entre les groupes (cf. Tableau 8). L'âge moyen était de 56 ans et la durée moyenne de diagnostic de la PR de 12,5 ans. La majorité des patients avait été antérieurement traitée par bDMARD : en moyenne, 41,9% par un seul bDMARD, 30,4% par 2 bDMARD et 26,9% par au moins 3 bDMARD. A l'inclusion, 82,4% des patients étaient traités par MTX, 17% des patients étaient traités par un csDMARD autre que le MTX.

**Tableau 8. Caractéristiques des patients à l'inclusion (population mITT), étude RA-BEACON**

	placebo N = 176	baricitinib 2 mg N = 174	baricitinib 4 mg N = 177	Total N = 527
<b>Caractéristiques démographiques</b>				
Âge moyen années (écart-type)	56,0 (10,7)	55,1 (11,1)	55,9 (11,3)	55,7 (11,0)
Sexe féminin (n, %)	145 (82,4)	137 (78,7)	149 (84,2)	431 (81,8)
<b>Caractéristiques de la maladie</b>				
Ancienneté moyenne du diagnostic de la PR années (écart-type)	12,8 (9,4)	12,3 (7,5)	12,5 (8,7)	12,5 (8,6)
Nombre moyen d'articulations douloureuses sur 68 (écart-type)	28,3 (16,4)	31,0 (16,3)	28,1 (15,6)	29,1 (16,1)
Nombre moyen d'articulations gonflées sur 66 articulations	17,2 (10,8)	18,6 (12,3)	16,3 (8,9)	17,4 (10,8)
Facteur rhumatoïde positif (n, %)	130 (73,9)	128 (73,6)	128 (72,3)	386 (73,2)
ACPA positif $\geq 10$ U/mL (n, %)	125 (71,4)	124 (71,3)	119 (67,2)	368 (70,0)
Évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin (0-100 mm) moyenne (écart-type)	66,6 (19,3)	66,9 (17,0)	67,3 (18,3)	67,0 (18,2)
Évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (0-100 mm) moyenne (écart-type)	66,1 (18,8)	67,4 (19,3)	66,4 (21,9)	66,6 (20,1)
SDAI moyen (écart-type)	42,65 (13,75)	44,62 (13,58)	42,28 (14,40)	-
CDAI moyen (écart-type)	40,62 (12,85)	42,62 (13,08)	40,30 (13,65)	-
Score DAS28-CRP moyen à l'inclusion moyen (écart-type)	5,89 (0,94)	6,03 (0,89)	5,87 (1,00)	5,93 (0,95)
de $> 3,2$ à $\leq 5,1$ (n, %)	32 (18,4)	29 (16,7)	33 (18,6)	94 (17,9)
$> 5,1$ (n, %)	142 (81,6)	145 (83,3)	144 (81,4)	431 (82,1)
HAQ-DI moyenne (écart-type)	1,78 (0,57)	1,71 (0,55)	1,74 (0,59)	1,74 (0,57)
<b>Traitement antérieur par csDMARD, n (%)</b>				
Aucun	0	0	1 (0,6)	1 (0,2)
1 csDMARD	75 (42,6)	66 (37,9)	71 (40,1)	212 (40,2)
2 csDMARD	47 (26,7)	54 (31,0)	52 (29,4)	153 (29,0)
$\geq 3$ csDMARD	54 (30,7)	54 (31,0)	53 (29,9)	161 (30,6)
<b>csDMARD à l'inclusion, n (%)</b>				
Aucun	0	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,4)
1	160 (90,9)	156 (89,7)	151 (85,3)	467 (88,6)
2	16 (9,1)	15 (8,6)	24 (13,6)	55 (10,4)
$\geq 3$	0	2 (1,1)	1 (0,6)	3 (0,6)
<b>Traitement par MTX à l'inclusion (monothérapie et associations)</b>				
Effectif (n, %)	143 (81,2)	141 (81,0)	150 (84,7)	434 (82,4)
Posologie moyenne mg/semaine (écart-type)	15,9 (5,0)	16,0 (4,8)	17,0 (11,1)	16,3 (7,7)
<b>Traitement antérieur par bDMARD, n (%)</b>				
Aucun	1 (0,6)	0	3 (1,7)	4 (0,8)

1	81 (46,0)	69 (39,7)	71 (40,1)	221 (41,9)
2	47 (26,7)	55 (31,6)	58 (32,8)	160 (30,4)
≥ 3	47 (26,7)	50 (28,7)	45 (25,4)	142 (26,9)
bDMARD précédemment utilisés, n (%)				
Abatacept	37 (21,0)	34 (19,5)	36 (20,3)	107 (20,3)
Adalimumab	78 (44,3)	85 (48,9)	71 (40,1)	234 (44,4)
Anakinra	2 (1,1)	3 (1,7)	2 (1,1)	7 (1,3)
Certolizumab	17 (9,7)	19 (10,9)	17 (9,6)	53 (10,1)
Etanercept	107 (60,8)	90 (51,7)	100 (56,5)	297 (56,4)
Golimumab	21 (11,9)	16 (9,2)	21 (11,9)	58 (11,0)
Infliximab	44 (25,0)	51 (29,3)	56 (31,6)	151 (28,7)
Rituximab	23 (13,1)	33 (19,0)	34 (19,2)	90 (17,1)
Tocilizumab	36 (20,5)	36 (20,7)	30 (16,9)	102 (19,4)
Traitement par corticoïdes à l'inclusion				
Effectif traité (n, %)	116 (65,9)	92 (52,9)	96 (54,2)	304 (57,7)
Posologie moyenne (mg/jour en équivalent prednisone) (écart-type)	6,7 (2,6)	5,9 (2,7)	6,8 (2,6)	6,5 (2,6)

### ➤ Résultats

A la semaine 12, la réponse ACR 20 (critère de jugement principal) dans le groupe baricitinib 4 mg en association à un traitement de fond classique (csDMARD) a été supérieure à celle du groupe placebo + csDMARD.

La supériorité des posologies de 4 mg et de 2 mg au placebo ont aussi été démontrés sur les autres critères de jugement évalués selon l'ordre hiérarchique préétabli (HAQ-DI et DAS 28 mais pas sur la proportion de patients en rémission selon le CDAI (cf. tableau 9). Compte tenu de l'arrêt de la séquence hiérarchique les résultats sur les critères de jugement suivants ne peuvent être pris en compte, ils ne sont présentés qu'à titre indicatif.

A noter que l'étude n'a pas été conçue d'un point de vue méthodologique pour comparer les 2 posologies.

**Tableau 9. Principaux résultats d'efficacité (population m ITT), étude RA-BEACON**

	Placebo N = 176	baricitinib 2 mg N = 174	Baricitinib 4 mg N = 177
<b>Critère de jugement principal (ACR20 à S12) N (%)</b> Différence versus placebo	48 (27,3)	85 (48,9) 21,6[11,7; 31,5]***	<b>98 (55,4)</b> <b>28,1[18,2;37,9]***</b>
<b>Parmi les critères secondaires de jugement évalués à S12 selon un ordre hiérarchique à S12</b>			
$\Delta$ HAQ-DI, LSM (SE), mBOCF Différence versus placebo	-0,17 (0,04)	-0,37 (0,04) -0,20[-0,30;-0,10]***	<b>-0,40 (0,04)</b> <b>-0,23 [-0,33;-0,13]***</b>
$\Delta$ DAS28-hsCRP LSM (IC 95%) mBOCF Différence versus placebo	-0,83 [-1,05 ; -0,61]	-1,49 [-1,71 ; -1,27] -0,66 [-0,93 ; -0,39] ***	<b>-1,79 [-2,01 ; 1,56]</b> <b>-0,95 [-1,22 ; -0,69]</b> ***
<b>Taux de réponse SDAI rémission (≤ 3,3) n (%)</b> Différence versus placebo	3 (1,7)	4 (2,3) 0,6 [-2,3; 3,5], NS	<b>9 (5,1)</b> <b>3,4 [-0,4; 7,1], NS</b>

\*\*\* p≤0,001

## 08.2 Tolérance

### 8.2.1 Données versus placebo issues des études cliniques et du RCP

Les données de tolérance portent sur un total de 3492 patients ayant reçu au moins une dose du baricitinib dans les études cliniques réalisées dans la PR dont 69,8% ont été exposés à au moins 52 semaines et 25,9% à au moins 104 semaines.

Les données de tolérance à 24 semaines sont issues de 6 études dont de 3 études de phase II et 3 études de phase III (BUILD, BEAM et BEACON). La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) apparu ou aggravé au cours du traitement à S24 a été de 61,6% avec le placebo et de 69,7% avec le baricitinib 4 mg. Les EI les plus fréquemment rapportés entre 0 et 24 semaines ont été :

- les infections des voies aériennes supérieures : 39,4% avec le placebo versus 44,7% avec le baricitinib 4 mg ;
- une augmentation du LDL-cholestérol  $\geq 3,36$  mmol/L : 15% avec le placebo versus 44,1% avec le baricitinib 4 mg ;
- les nausées : 5,1% avec le placebo versus 7,8% avec le baricitinib 4 mg ;
- le zona : 1% avec le placebo versus 4,3% avec le baricitinib 4 mg ;
- un EI conduisant à un arrêt temporaire du traitement : 23% avec le placebo versus 27,1% avec le baricitinib 4 mg. La cause la plus fréquente d'arrêt temporaire a été une infection.

Au total, 31 décès ont été rapportés au cours du programme de développement clinique d'OLUMIANT dont 17 cas chez des patients traités par le baricitinib. Les causes de ces décès étaient variées et aucun décès n'a été considéré par les investigateurs comme imputable au baricitinib.

La proportion d'EI graves à S24 a été de 4,7% avec le placebo versus 5,3% avec le baricitinib 4 mg.

Parmi les EI d'intérêt identifiés dans les études cliniques contrôlées avec le baricitinib, on note :

- la tuberculose (1 cas avec l'adalimumab et 7 cas rapportés avec le baricitinib 4 mg)
- le zona et herpès simplex (fréquence du zona de 0,4% avec le placebo versus 1,4% avec le baricitinib 4 mg. Seuls 4,3% des patients avaient été vaccinés avant la randomisation conformément aux préconisations des études. Les infections à herpès simplex ont été rapportés chez 0,7% des patients du groupe placebo versus 1,8% avec le baricitinib 4 mg).
- les tumeurs malignes incluant les lymphomes (38 cas de cancers excluant les cancers cutanés non mélanomes ont été rapportés avec le baricitinib dont 5 cas de lymphomes ).
- l'hyperlipidémie (des augmentations dose-dépendantes des paramètres lipidiques, incluant le cholestérol total, les triglycérides, le LDL-cholestérol et le HDL-cholestérol ont été observées avec le baricitinib. Les taux suivants ont été observés dans les études contrôlées jusqu'à 16 semaines pour le placebo *versus* le baricitinib :
  - o Augmentation du cholestérol total  $\geq 5,17$  mmol/l : 15,8% versus 49,1%, respectivement
  - o Augmentation du LDL-cholestérol  $\geq 3,36$  mmol/l : 10,3% versus 33,6%, respectivement
  - o Augmentation du HDL-cholestérol  $\geq 1,55$  mmol/l : 13,8% versus 42,7%, respectivement
  - o Augmentation des triglycérides  $\geq 5,65$  mmol/l : 0,5% versus 0,4%, respectivement
- l'événement indésirable cardiovasculaire majeur (MACE) : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC a été rapporté chez 16 patients traité par baricitinib (décès cardiovasculaire : 6 ; infarctus du myocarde : 9 ; AVC : 4). Parmi ces 16 patients, six sont décédés.
- élévation des transaminases hépatiques : des élévations supérieures ou égales à 3 fois la limite de la normale supérieure (LSN) de l'alanine aminotransférase (ALAT) ont été observées chez 1% des patients sous placebo versus 1,4% avec le baricitinib. Des élévations de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été observées chez 0,8% des patients sous placebo versus 0,8% des patients traités par baricitinib. La plupart de ces cas ont été asymptomatiques et transitoires.

- perforation gastro-intestinale : 2 cas confirmés de perforation gastro-intestinale ont été rapportés avec le baricitinib et pour lesquels les médicaments concomitants ont été incriminés (un patient prenait de manière concomitante du MTX, de la prednisolone et du méloxicam et l'autre prenait de manière concomitante du célécoxib, de la prednisolone et du MTX).
- élévation de la créatinine phosphokinase (CKP) incluant rhabdomyolyse : dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, des augmentations significatives (> 5 x LSN) ont été observées chez 0,3% des patients ayant reçu le placebo versus 0,8% des patients traités par baricitinib. La plupart des cas ont été transitoires et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.
- myelosuppression (agranulocytose) : dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, aucun patient ayant reçu le placebo n'a eu des diminutions du nombre de polynucléaires neutrophiles en-dessous de  $1 \times 10^9$  cellules/L versus 0,3% de ceux traités par baricitinib. La fréquence à 16 semaines des augmentations de grade des neutropénies (tous grades confondus) a été de 2,9% avec le placebo et de 9,2% avec le baricitinib 4 mg.

De plus, sur la base des études de toxicologie, un risque de malformations fœtales après exposition in utero (foetotoxicité) a été démontré. Aussi, le baricitinib est contre indiqué pendant la grossesse. Au cours des études, 15 femmes ont déclaré une grossesse, parmi lesquelles 12 ont été exposées au baricitinib (données au 10 août 2015). Les résultats relatifs à leur grossesse sont disponibles pour 10 d'entre elles : cinq ont abouti à une naissance prématurée ou à terme sans qu'il ne soit observé d'événement indésirable fœtal et 5 ont abouti à une interruption volontaire (1) ou spontanée de grossesse (4).

L'ensemble de ces EI d'intérêt sont intégrés dans le plan de gestion de risques décrit dans la rubrique 7.2.3.

### 8.2.2 Données versus adalimumab issues de l'étude clinique RA-BEAM<sup>14</sup>

Dans l'étude RA-BEAM ayant comparé le baricitinib à l'adalimumab, la proportion d'EI à 24 semaines a été de 71% avec le baricitinib 4 mg/j, 70% avec l'adalimumab et de 60,5% avec le placebo. Celle des arrêts de traitement pour EI à 24 semaines a été de 5% avec le baricitinib, de 2% avec l'adalimumab et de 3,5% avec le placebo. Celle des EI graves de 4,3% avec le baricitinib, 2% avec l'adalimumab et de 4% avec le placebo. Le baricitinib et l'adalimumab ont tous les deux été associés à des infections incluant le zona (fréquence du zona à 24 semaines de 1,4% avec le baricitinib, 1,2% avec l'adalimumab et 0,4 % avec le placebo), une réduction des neutrophiles, une augmentation des transaminases et de la créatine et du LDL et HDL cholestérol.

### 8.2.3 Plan de gestion des risques

La participation à des registres de surveillance des risques identifiés est prévu dans le plan de gestion des risques.

Résumé des risques	
Risques importants identifiés	Zona Hyperlipidémie (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie)
Risques importants potentiels	Cancers (incluant les lymphomes et les cancers viro-induits typiques, tels que le cancer du col de l'utérus et un certain nombre de cancers oropharyngés) Infections graves et opportunistes (incluant la tuberculose, les infections à Candida, la leucoencéphalopathie multifocale progressive) Myelosuppression (agranulocytose) Myopathie, incluant rhabdomyolyse Potentiel à induire des atteintes hépatiques Perforation gastro-intestinale

<sup>14</sup> Source EPAR

	Evènements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE) Malformations fœtales (foetotoxicité)
Informations manquantes	Usage à long terme du baricitinib Usage dans la population très âgée (> 75 ans) Usage dans la population pédiatrique Usage chez les patients avec une infection avérée par les virus de l'Hépatite B ou de l'Hépatite C Usage chez les patients ayant une atteinte sévère de la fonction hépatique Usage chez les patients ayant des antécédents ou des symptômes d'une maladie lymphoproliférative Usage chez les patients ayant une pathologie maligne active, récente ou une rechute de leur pathologie Effet sur la fertilité, la grossesse et le fœtus, l'allaitement Effet sur l'efficacité de la vaccination, l'usage de vaccins vivants/atténués Usage en association avec les médicaments DMARD biologiques, avec les médicaments DMARDs conventionnels synthétiques (autres que le MTX), ou avec d'autres inhibiteurs de JAK Effet inhibiteur d'OLUMIANT sur OAT2

## 08.3 Résumé & discussion

### Résumé des données d'efficacité

L'efficacité d'un traitement oral par baricitinib à la posologie de 4 mg ou 2 mg/j dans le traitement de la PR active modérée à sévère chez des patients adultes ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (classiques-csDMARD tels que le méthotrexate-MTX ou biologiques-bDMARD tels que les anti-TNF) a été évaluée dans quatre études cliniques.

Une de ces études d'une durée de 52 semaines, réalisée chez des patients en échec du MTX (étude RA-BEAM, n = 1307) a été contrôlée versus un comparateur actif, l'adalimumab (un anti-TNF) et le placebo. Les patients ont tous continué à prendre du MTX au cours de cette étude. Bien que l'objectif principal était la non-infériorité, la supériorité (prévue au protocole de l'étude) du baricitinib 4 mg par rapport à l'adalimumab 40 mg en injection SC toutes les 2 semaines tous deux en association au MTX a aussi été démontrée en termes de réponse ACR 20. La proportion de répondeurs a été de 69,6% avec le baricitinib+MTX, 61,2% avec l'adalimumab+MTX et de 40,2% avec le placebo+MTX soit une différence absolue baricitinib-placebo de 29,4% [23,5 ; 35,4] et baricitinib-adalimumab de 8,5 [1,6 ; 15,3],  $p \leq 0,001$  (analyse PP, marge prédéfinie de non-infériorité de -12%), analyse mITT, différence de 8,4, IC 95% [1,7% ; 15,1%], (marge de supériorité de 0%).

La supériorité du baricitinib 4 mg/j au placebo sur le score radiographique a aussi été démontrée, attestant ainsi de l'efficacité structurale de cette posologie en association au MTX dans la population en échec du MTX. Les données à 52 semaines sont en faveur d'un maintien de l'effet du traitement.

Une deuxième étude d'une durée de 24 semaines (étude RA-BUILD, n = 684) a été réalisée chez des patients en échec des traitements de fond classiques (incluant le MTX mais aussi le léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine). Les patients pouvaient continuer à prendre leur csDMARD au cours de l'étude. Environ 30% des patients recevaient à l'inclusion un csDMARD autre que le MTX, 70%. Ils étaient tous naïfs de biologiques. La supériorité du baricitinib aux posologies de 4 mg et de 2 mg/j en association à un csDMARD par rapport au placebo+ csDMARD a été mise en évidence en termes de réponse ACR 20 à S12. La proportion de répondeurs ACR 20 a été de 61,7% avec le baricitinib 4 mg, 65,9% avec le baricitinib 2 mg comparé à 39,5% avec le placebo  $p \leq 0,001$  (analyse en mITT). Ces résultats confortent ceux de l'étude RA-BEAM.

La troisième étude d'une durée de 24 semaines (RA-BEACON, n = 527) a été réalisée chez des patients en échec de bDMARD, 60% des patients inclus avaient reçu au moins 2 biologiques : 40% étaient en échec d'un bDMARD, 30% étaient en échec de 2 bDMARD, 30% de 3 bDMARD.

Parmi ces patients, 20% avaient été traités par abatacept, 17% par rituximab et 19% par tocilizumab (biologiques disposant d'une AMM après échec des anti-TNF<sup>15</sup>). La supériorité du baricitinib 4 et de 2 mg/jour en association à un csDMARD par rapport au placebo+csDMARD a été démontrée en termes de proportion de patients obtenant une réponse ACR 20 à S12 : 55,4% avec le baricitinib 4 mg, 48,9% avec le baricitinib 2 mg comparé à 27,3% avec le placebo  $p \leq 0,001$  (analyse en mITT).

Enfin, une quatrième étude d'une durée de 52 semaines (RA-BEGIN), a été réalisée hors champ de l'indication AMM à savoir en 1<sup>ère</sup> ligne (naïfs de DMARD) mais a permis de valider l'utilisation du baricitinib en monothérapie. Dans cette étude la non-infériorité et la supériorité du baricitinib 4 mg par rapport au méthotrexate en monothérapie a été démontrée sur la réponse ACR 20 à la semaine 24 : différence absolue de 14,8 [5,5 ; 24,1],  $p \leq 0,001$ , marge de non-infériorité fixée à -12%). Néanmoins, l'efficacité de la monothérapie en termes de ralentissement de la progression radiographique (critère secondaire de jugement hiérarchisé) n'a pas été démontrée.

### Résumé des données de tolérance

Sur la base des données de tolérance disponibles, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques avec le baricitinib ont été les infections incluant les infections des voies aériennes supérieures, le zona et l'hyperlipidémie qui sont les deux risques importants identifiés avec ce médicament. Des lymphomes ont aussi été rapportés. Selon l'EPAR, l'incidence des lymphomes (risque potentiel) avec le baricitinib a été conforme aux taux attendus mais compte tenu de l'intervalle de confiance de l'estimation très large et de 2 cas de lymphomes survenus dans un délai court (4,5 mois), des données complémentaires sont nécessaires pour évaluer ce risque. De même, l'incidence des cancers non lymphomes a été conforme aux taux attendus mais des données à long terme sont nécessaires pour évaluer le risque.

Au total, des inquiétudes existent sur la tolérance à long terme du baricitinib en particulier concernant le risque potentiel carcinogène et cardiovasculaire lié à l'hyperlipidémie. Afin d'évaluer ces risques, des registres de suivi (européen et américain) seront mis en place dans le cadre du PGR.

### Discussion

Critère de jugement principal :

Dans ces trois études, le choix de l'ACR 20 comme critère de jugement principal de jugement de l'efficacité peut être discuté car il représente un objectif très modeste (amélioration de 20% des signes et symptômes par rapport aux valeurs basales) dans la mesure où l'objectif thérapeutique selon les recommandations en vigueur est l'obtention d'une rémission durable ou à défaut la faible activité de la maladie. En revanche, la supériorité du baricitinib 4 mg au placebo a aussi été démontrée sur d'autres critères de jugement cliniques pertinents incluant la rémission clinique évaluée par le DAS 28 ou le SDAI/CDAI, la faible activité de la maladie, la prévention des dommages articulaires. Ces critères de jugement ont été analysés dans certaines études comme critères secondaires de jugement selon une approche hiérarchisée avec correction du risque alpha, en particulier dans l'étude RA-BEAM pour le critère de jugement radiologique.

Choix des comparateurs- échec du MTX :

Le choix de l'adalimumab comme comparateur dans l'étude en échec du MTX (RA-BEAM) est acceptable dans la mesure où cet anti-TNF est une option thérapeutique utilisée en pratique courante dans cette situation. La marge de non-infériorité choisie de -12% est la même que celle qui avait été définie dans l'étude AMPLE qui a comparé l'abatacept à l'adalimumab, elle permet de conserver au moins 50% de l'effet de l'adalimumab conformément aux résultats de précédentes études cliniques.

Pour rappel, la supériorité du tocilizumab à l'adalimumab avait été mise en évidence en monothérapie et non en association au MTX (conditions d'utilisation préférentielle des bDMARD selon les recommandations) dans l'étude ADACTA sur l'évolution du score DAS 28-VS à 24 semaines (critère principal de jugement) chez des patients ayant une PR active modérée à sévère

---

<sup>15</sup> L'abatacept et le tocilizumab ont aussi l'AMM après échec du MTX soit au même stade que les anti-TNF.

depuis plus de 6 mois, intolérants au MTX ou chez lesquels la poursuite du traitement était considérée comme inappropriée.

Données manquantes :

Dans la population en échec bDMARD (3<sup>ème</sup> ligne), on peut relever :

- l'absence de comparaison à un médicament ayant l'AMM en 3<sup>ème</sup> ligne : l'abatacept, le rituximab et le tocilizumab.
- l'absence d'évaluation de l'effet structural du baricitinib dans cette population réfractaire à d'autres bDMARD.

Tolérance :

Il existe des inquiétudes sur la tolérance du baricitinib notamment à long terme en particulier concernant les risques potentiels carcinogène et cardiovasculaire lié à l'hyperlipidémie. La FDA a pour l'instant rejeté au moment de la rédaction de ce document la demande d'AMM et a souhaité disposer de données complémentaires d'efficacité et de tolérance permettant notamment de déterminer la dose la plus appropriée. Les résultats finaux de la phase d'extension des études à 4 ans seront disponibles en 2020-2022. De plus, des registres de suivi (européen et américain) permettant de collecter des données à long terme seront mis en place dans le cadre du PGR.

#### Discussion de l'impact de santé publique

Au vu des données d'efficacité démontrant une supériorité par rapport à l'adalimumab, OLUMIANT est susceptible d'avoir un impact sur la morbidité et la qualité de vie des patients atteints de PR. Cependant, son impact devrait être limité, compte tenu :

- de l'absence de comparaison aux biothérapies de 3<sup>ème</sup> intention,
- du faible recul en termes d'efficacité et de tolérance comparativement aux biothérapies disponibles,
- et surtout des inquiétudes en termes de tolérance notamment à long terme portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes.

Son mode d'administration par voie orale pourrait avoir un impact favorable sur l'organisation du parcours de soins et permettre d'alléger les contraintes liées à l'injection pour les patients.

En conséquence, OLUMIANT est susceptible d'apporter une réponse au besoin médical identifié lié à des phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou de tolérance des médicaments actuellement disponibles.

## 08.4 Programme d'études

Les informations communiquées par le laboratoire et figurant dans le PGR sont synthétisées dans le tableau ci-après.

<b>Demande d'études cliniques complémentaires ou d'études de suivi</b>	Addendum au protocole I4V-MC-JADY pour évaluer l'impact de l'utilisation de vaccins vivants atténués avec OLUMIANT
<b>Suivi particulier de pharmacovigilance/PGR</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Registre observationnel post-marketing US pour suivre la tolérance</li><li>- Etude observationnelle de tolérance utilisant une base de données préexistante</li><li>- Registre observationnel post-commercialisation de tolérance</li></ul>

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Conformément à son libellé d'indication de l'AMM, OLUMIANT pourrait être utilisé après échec d'un ou de plusieurs traitements de fond et donc en 2<sup>ème</sup> intention (après échec des traitements de fond classiques type méthotrexate) ou en 3<sup>ème</sup> intention (échec d'une biothérapie) voire plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biologiques).

Cependant, la Commission considérant d'une part les inquiétudes en termes de tolérance notamment à long terme liées à ce nouveau mécanisme d'action et d'autre part, le recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance des biothérapies, conseille qu'OLUMIANT soit utilisé de préférence, en l'état actuel des connaissances, en 3<sup>ème</sup> intention (à savoir après l'échec d'une biothérapie) voire plus. La Commission considère que l'association au méthotrexate doit être privilégiée et que la monothérapie doit être réservée aux situations d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ Les spécialités OLUMIANT sont des traitements de fond à visée symptomatique. Le baricitinib a aussi démontré son efficacité en termes de prévention des dommages articulaires.
- ▶ Leur rapport efficacité/effets indésirables est moyen en raison des inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes.
- ▶ Il s'agit de spécialités de 2<sup>ème</sup> intention ou plus (échec d'un ou de plusieurs traitements de fond).
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.

#### ▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde,
- du besoin médical lié à des phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou de tolérance des médicaments actuellement disponibles,
- de l'impact attendu sur la morbidité et la qualité de vie des patients atteints de PR,
- de l'impact attendu sur l'organisation de soins (diminution du recours aux infirmières, des hospitalisations nécessaires à l'administration de certaines biothérapies et du recours aux transports sanitaires),
- de la réponse au besoin médical identifié

OLUMIANT est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OLUMIANT est important.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). OLUMIANT peut être utilisé en association avec le méthotrexate ou en monothérapie uniquement en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée. » et aux posologies de l'AMM.**

► Taux de remboursement proposé : 65%

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la supériorité démontrée d'OLUMIANT (baricitinib) en association au méthotrexate (MTX) par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) en association au MTX en 2<sup>ème</sup> intention c'est-à-dire après échec du MTX,
- mais l'absence de comparaison aux alternatives disponibles en 3<sup>ème</sup> intention (notamment tocilizumab, abatacept, rituximab) alors qu'elle était faisable,
- et les inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes,

la Commission de la transparence considère qu'OLUMIANT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.

## 010.3 Population cible

Selon le libellé de son indication de l'AMM, la population cible d'OLUMIANT est représentée par les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère, qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond. Cette population peut être approchée à partir de la population de patients en échec du méthotrexate.

Selon une étude épidémiologique ancienne (Guillemin et Saraux ), la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde en France avait été estimée en 2001 à 0,31% dans la population âgée de plus de 18 ans. Cette étude étant relativement ancienne, il a été choisi d'estimer la population prévalente à partir de données plus récentes de la CNAMTS sur le nombre de personnes en ALD pour « polyarthrite rhumatoïde grave évolutive » en France.

Selon cette source, le nombre de personnes en ALD pour PR grave évolutive en France était au 31 décembre 2015 de 226 640<sup>16</sup>. Au cours des trois dernières années (2013, 2014 et 2015), une augmentation respective de 3,4%, 4,4% et 4,6% des personnes prises en charge pour cette ALD a été observée. En prenant l'hypothèse que le nombre de personne en ALD pour PR ait continué d'augmenter à un rythme d'environ 5% par an, le nombre de personne en ALD pour PR serait d'environ 237 972 en 2016 et 249 871 en 2017.

En considérant que les données de la CNAMTS couvrent 88% de la population française, on pourrait estimer à 284 000 le nombre de personnes atteintes de PR grave évolutive en France en 2017.

D'après avis d'experts et selon une étude<sup>17</sup> réalisée sur les données de l'EGB de 2009 et 2010, 45% à 60% de ces patients sont actuellement traités par MTX et environ 18% des patients traités par MTX échappent au traitement (avis d'expert) soit au maximum 30 700 patients

En partant du principe que le MTX est le médicament de fond classique de référence, on peut estimer que la population ayant une PR en échec à au moins un traitement de fond et susceptible d'être traitée par **OLUMIANT en 2<sup>ème</sup> intention est au maximum de 30 700 patients. Une partie de ces patients pourrait être traitée par OLUMIANT en 3<sup>ème</sup> intention ou plus.**

<sup>16</sup> Ameli. Statistiques et publications. Données statistiques. Affections de longue durée. Prévalence. Disponible en ligne: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2015.php>.

<sup>17</sup> B. Fautrel et al. Coûts d'utilisation des services de soins de santé imputables à la polyarthrite rhumatoïde en France : analyse d'une base de données représentative nationale. Rev Rhum 2017 ;84 : 42–6.

### Estimation

Sur ces bases, la population cible d'OLUMIANT peut être estimée au maximum à 30 700 patients

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Ils ne sont pas adaptés à un traitement de 30 jours et 90 jours.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement. Pour les traitements d'une durée de 3 mois, un conditionnement à 90 jours de traitement est recommandé.

### ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit attribué à ces spécialités.

### ► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude d'extension RA-BEYOND actuellement en cours et dont les résultats finaux sont attendus selon le calendrier fourni par le laboratoire en 2020-2022.

### ► Autres demandes

La Commission souhaite réévaluer ces spécialités dans un délai de 3 ans.