FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA DÉCEMBRE 2024

Focus

Le baricitinib, inhibiteur de JAK : nouvelles applications depuis sa commercialisation

Le baricitinib, un inhibiteur de JAK, a été commercialisé à l'origine pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et a depuis été approuvé pour d'autres indications telles que la dermatite atopique, la pelade et l'arthrite juvénile idiopathique. Il semble efficace pour traiter les symptômes modérés à sévères de ces affections, bien qu'une utilisation à long terme pour la pelade soit nécessaire pour maintenir la repousse des cheveux, ce qui peut entraîner des effets secondaires et des coûts élevés. Cependant, il existe des inquiétudes quant aux effets secondaires graves, tels que les infections, les problèmes cardiovasculaires et l'augmentation de la mortalité. C'est pourquoi l'EMA recommande la prudence lors de la prescription d'inhibiteurs de JAK, en particulier lorsque des traitements alternatifs sont disponibles.
Le baricitinib a également été étudié pour les cas graves de COVID-19 et de lupus érythémateux disséminé, mais n'a pas reçu d'autorisation officielle en Europe.

L'inhibiteur de JAK **baricitinib** (Olumiant®) a été commercialisé en 2017 pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance à d'autres traitements (cf. 9.2. Arthrite chronique et Folia d'octobre 2020). Depuis lors, l'indication a été étendue au traitement de la dermatite atopique et de la pelade. La prescription d'inhibiteurs de JAK est soumise à certaines restrictions en raison de nouvelles données relatives à de **graves effets indésirables**.

Nouvelles indications

Arthrite juvénile idiopathique

L'indication du baricitinib a été étendue à l'arthrite juvénile idiopathique active après échec des traitements précédents chez les patients âgés de 2 ans et plus[1]. Le baricitinib peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.

Dermatite atopique

Le baricitinib est approuvé pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère, chez l'adulte uniquement (cf.Folia de février 2022).
L'autorisation repose sur 3 RCT dans lesquelles le baricitinib – seul ou en association avec des corticostéroïdes locaux – s'est révélé significativement supérieur au placebo, montrant des différences cliniquement significatives en ce qui concerne l'efficacité (cf. « En savoir plus ») et la qualité de vie après 16 semaines de traitement. L'efficacité semble se maintenir dans l'étude de suivi, qui fournit des données jusqu'à 68 semaines. Il n'y a pas eu d'études comparatives.
Le baricitinib s'est également avéré plus efficace que le placebo dans une RCT menée auprès de patients qui n'avaient pas répondu adéquatement à la ciclosporine par voie orale, ou qui ne l'avaient pas tolérée ou bien chez qui elle était contre-indiquée.

Efficacité chez les adultes

- Deux études ont comparé 3 groupes après 16 semaines de traitement : baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg et placebo. Le critère d'évaluation primaire était une évaluation globale de l'investigateur (score IGA, pour *Investigator's Global Assessment*, (intervalle : 0-4), un score IGA de 0 ou 1 correspondant à un répondeur). Le pourcentage de répondeurs était respectivement de 14 %, 17 %, 11 % et 5 %.
- Une étude a comparé le baricitinib à un placebo en association avec des corticostéroïdes locaux après 16 semaines de traitement. Le critère d'évaluation primaire était le nombre de patients présentant une amélioration de 75 % du score EASI (*Eczema Area and Severity Index*) par rapport à la valeur initiale (EASI-75). Le pourcentage de répondeurs était de 31 %, 24 % et 15 %, respectivement, dans les groupes baricitinib 4 mg + corticostéroïdes locaux, baricitinib 2 mg + corticostéroïdes locaux et placebo + corticostéroïdes locaux.
- Une étude a évalué le baricitinib en cas de réponse inadéquate, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine par voie orale. Le critère d'évaluation primaire était le nombre de patients ayant atteint l'indice EASI-75 après 16 semaines de traitement. Le pourcentage de répondeurs était de 31,5 %, 28 % et 17 %, respectivement, dans les groupes 4 mg de baricitinib, 2 mg de baricitinib et placebo.

Par la suite, le baricitinib a également été approuvé pour les patients pédiatriques à partir de l'âge de 2 ans[2]. Le profil de sécurité d'une étude menée dans cette population était généralement similaire à celui des adultes. Des données à plus long terme sont nécessaires pour évaluer l'effet du baricitinib sur la croissance des patients pédiatriques. Voir « plus d'info » pour les résultats relatifs au critère d'évaluation principal de cette étude.

Efficacité chez les enfants

- Dans une étude portant sur 483 patients (âge moyen de 12 ans), 4 groupes ont été comparés après 16 semaines de traitement : placebo, baricitinib 1 mg, baricitinib 2 mg, baricitinib 4 mg. Le critère d'évaluation primaire était l'évaluation clinique globale (score vIGA-AD (Validated Investigator's Global Assessment) (intervalle : 0-4) où un score vIGA-AD de 0 ou 1 correspond à un répondeur). Le pourcentage de répondeurs était de 16%, 18%, 26%, 42%, respectivement.

Conclusion du CBIP : des données supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la balance bénéfice/risque des inhibiteurs de JAK dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère. Voir ci-dessous pour des informations sur la sécurité des inhibiteurs de JAK.

Pelade (alopecia areata)

Le baricitinib a été approuvé pour le traitement de la pelade sévère chez l'adulte sur la base de deux études de phase III. Il s'agit en l'occurrence des toutes premières études de phase III jamais réalisées avec un quelconque médicament pour cette indication. Sur le plan de son efficacité, les auteurs observent une différence cliniquement significative par rapport au placebo (cf. « En savoir plus »). La qualité de vie et les effets psychosociaux (à l'exception de l'échelle HADS pour l'anxiété et la dépression) n'ont malheureusement pas été évalués.
Le baricitinib doit être pris en continu pour maintenir la repousse des cheveux[3], ce qui comporte un risque d'effets indésirables importants (voir « sécurité »). En outre, le coût élevé de ce traitement doit être pris en compte[4,5].

Efficacité

- Le baricitinib a été examiné dans 2 études de phase III chez des patients atteints de pelade sévère, définie par un score SALT (*Severity of Alopecia Tool*) de ≥ 50 %. Un score SALT de 100 correspond à une absence complète de cheveux sur le cuir chevelu. Le critère d'évaluation primaire était un score SALT de ≤ 20 après 36 semaines de traitement. Le pourcentage de patients atteignant un score SALT de ≤ 20 était de 34 %, 20 % et 4 %, respectivement, dans les groupes 4 mg de baricitinib, 2 mg de baricitinib et placebo[4].

Conclusion du CBIP : des études contrôlées dans ce domaine très peu étudié sont les bienvenues.Cependant, les effets indésirables graves potentiels et le coût élevé du baricitinib constituent des inconvénients majeurs.

Autres indications étudiées (non autorisées)

Le baricitinib a également été évalué dans le COVID-19 sévère et le lupus érythémateux systémique, mais ces recherches n'ont pas abouti à une autorisation pour ces indications. L'OMS accorde néanmoins une place au baricitinib dans le COVID-19 sévère.

- La firme a retiré une demande introduite auprès de l'EMA en vue d'étendre l'indication du baricitinib au traitement de certains patients COVID-19 hospitalisés. Au moment du retrait, le rapport bénéfice/risque était jugé négatif par l'EMA. En revanche, le baricitinib a été approuvé pour cette indication aux États-Unis et il est recommandé par le NICE, au Royaume-Uni, à certaines conditions (utilisation off-label)[6,7].
  Les Balises pour le traitement médicamenteux du COVID-19 soulignent que le guideline « vivant » de l'OMS accorde une place au baricitinib malgré l'évaluation négative de l'EMA. Le guideline de l'OMS formule une forte recommandation pour le baricitinib en traitement alternatif aux inhibiteurs d'IL-6 en association avec des corticostéroïdes chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de COVID-19[8].
- Après les résultats décevants obtenus dans les études sur le lupus érythémateux systémique[9-11], la firme a décidé de ne pas poursuivre son programme avec le baricitinib pour cette indication.

Innocuité

Les études avec l'inhibiteur de JAK tofacitinib indiquent un risque accru d'infections sévères, d'événements cardio-vasculaires, de thromboembolie veineuse, de cancer et de mortalité par rapport aux inhibiteurs du TNF. Les données préliminaires avec le baricitinib pointent aussi dans cette direction. L'Agence européenne des médicaments (EMA) considère qu'il s'agit d'un effet de classe et recommande de ne prescrire d'inhibiteurs de JAK à certains patients, que lorsqu'il n'existe pas de traitement alternatif approprié : cf. Folia de décembre 2022.

Sources

1 Ramanan AV, Quartier P, Okamoto N, et al. Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial [published correction appears in Lancet. 2023 Aug 12;402(10401):528.

2 Torrelo A, Rewerska B, Galimberti M, et al. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (BREEZE-AD PEDS). Br J Dermatol. 2023;189(1):23-32.

3 King B, Ko J, Kwon O, et al. Baricitinib Withdrawal and Retreatment in Patients With Severe Alopecia Areata: The BRAVE-AA1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2024;160(10):1075–1081.

4 King B, Ohyama M, Kwon O, et al. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. N Engl J Med. 2022 May 5;386(18):1687-1699.

5 Messenger A, Harries M. Baricitinib in Alopecia Areata. N Engl J Med. 2022 May 5;386(18):1751-1752.

6 COVID-19 Update: Baricitinib (Olumiant) FDA-Approved for Treatment of COVID-19 (online only). Med Lett Drugs Ther. 2022 Jun 13;64(1652):e2-3

7 COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/chapter/Recommendations. Accessed on 09/06/2023

8 Update to living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2022; 376 :o80 doi:10.1136/bmj.o80

9 Morand EF, Vital EM, Petri M, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-I). Lancet. 2023;401(10381):1001-1010.

10 Petri M, Bruce IN, Dörner T, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-II). Lancet. 2023;401(10381):1011-1019.

11 Durcan L, Murphy G. SLE-BRAVE I and II. Lancet. 2023;401(10381):972-973.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.