

OLUMIANT® (baricitinib)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets Indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

FORMES ET PRESENTATIONS

Olumiant 2 mg comprimés pelliculés

Comprimé oblong de 9,0 x 7,5 mm, de couleur rose pâle, avec la mention « Lilly » gravée sur un côté et le chiffre « 2 » gravé de l'autre côté.

Olumiant 4 mg comprimés pelliculés

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

Comprimé pelliculé (comprimé).

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

COMPOSITION

Olumiant 2 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de baricitinib.

Olumiant 4 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 4 mg de baricitinib.

Excipients :

Noyaux des comprimés : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, mannitol. **Pelliculage :** oxyde de fer rouge (E172), lécithine (soja) (E322), macrogol, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane (E171).

INDICATIONS

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 (voir rubriques « Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi », « Interactions médicamenteuses » et « Pharmacodynamie » pour les données sur les différentes associations).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié 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 (voir rubrique « Pharmacodynamie »).

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 1×10^9 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 (voir rubrique « Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi »).

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 (voir rubrique « Pharmacocinétique »).

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 (voir rubrique « Pharmacocinétique »).

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) à fort potentiel d'inhibition, comme le probénécide (voir rubrique « Interactions médicamenteuses »).

Personnes âgées

L'expérience clinique chez les patients âgés 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 âgés 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.

CTJ : 26,24 €(2 ou 4 mg/jour).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Composition ».

Grossesse (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement »).

MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Infections

Le baricitinib est associé à une augmentation du taux d'infections par rapport au placebo, notamment des infections des voies respiratoires supérieures (voir rubrique « Effets indésirables »). Chez les patients naïfs de tout traitement, l'association avec le méthotrexate a entraîné une augmentation de la fréquence des infections par rapport au traitement par baricitinib en monothérapie. Les risques et les

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

Tuberculose

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

Anomalies hématologiques

Un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1×10^9 cellules/l, un nombre absolu de lymphocytes inférieur à $0,5 \times 10^9$ cellules/l et un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl ont été rapportés chez moins de 1 % des patients dans les études cliniques. Le traitement ne doit pas être instauré, ou doit être temporairement interrompu, chez les patients ayant un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1×10^9 cellules/l, un nombre absolu de lymphocytes inférieur à $0,5 \times 10^9$ cellules/l ou un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl observés lors d'analyses réalisées en routine (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

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

Réactivation virale

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

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

Vaccination

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

Paramètres lipidiques

Des augmentations dose-dépendantes des paramètres lipidiques sanguins ont été rapportées chez des patients traités par baricitinib par rapport au placebo (voir rubrique « Effets indésirables »). Les

élevations du LDL-cholestérol ont été réversibles sous statines et sont revenus aux taux avant mise sous traitement. Les paramètres lipidiques doivent être évalués environ 12 semaines après le début du traitement par Olumiant et par la suite, les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales relatives à la gestion des dyslipidémies. L'impact de ces élévations des paramètres lipidiques sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas été déterminé.

Élévations des transaminases hépatiques

Des augmentations de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) à un niveau supérieur ou égal à 5 et 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées chez moins de 1 % des patients au cours des études cliniques. Chez les patients naïfs de tout traitement, l'association de baricitinib avec le méthotrexate a entraîné une augmentation de la fréquence des élévations des transaminases hépatiques par rapport au baricitinib en monothérapie (voir rubrique « Effets indésirables »). Si des augmentations de l'ALAT ou de l'ASAT sont observées pendant la prise en charge de routine des patients et qu'une lésion hépatique d'origine médicamenteuse est suspectée, le traitement par Olumiant doit être temporairement interrompu jusqu'à ce que ce diagnostic soit exclu.

Affections malignes

Le risque d'affections malignes, y compris de lymphome, est accru chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Des médicaments immunomodulateurs peuvent augmenter le risque d'affections malignes, y compris de lymphome. Les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer l'incidence potentielle des affections malignes après une exposition au baricitinib. Des évaluations de sécurité à long terme sont en cours.

Thrombo-embolies veineuses

Des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) ont été rapportées chez des patients recevant baricitinib. Olumiant doit être utilisé avec précaution chez les patients avec des facteurs de risque de TVP/EP, tels qu'un âge élevé, une obésité, un antécédent médical de TVP/EP, ou chez les patients faisant l'objet d'une intervention chirurgicale et d'une immobilisation. Si des signes cliniques de TVP/EP apparaissent, le traitement par Olumiant doit être temporairement interrompu et une évaluation médicale des patients doit être effectuée rapidement suivie d'une prise en charge thérapeutique appropriée.

Surveillance des paramètres biologiques

Tableau 1. Paramètres biologiques et recommandations de surveillance

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

Médicaments immunosuppresseurs

L'association avec des DMARDs biologiques ou d'autres inhibiteurs de Janus kinases (JAK) n'est pas recommandée, un risque d'immunosuppression supplémentaire ne pouvant être exclu. Les données relatives à l'utilisation du baricitinib en association avec des médicaments immunosuppresseurs puissants (tels que l'azathioprine, le tacrolimus, la ciclosporine) sont limitées et ces associations doivent être utilisées avec précaution (voir rubrique « Interactions médicamenteuses »).

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Interactions pharmacodynamiques

Médicaments immunosuppresseurs :

L'association avec des DMARDs biologiques ou d'autres inhibiteurs des JAK n'a pas été étudiée. L'utilisation du baricitinib en association avec des médicaments immunosuppresseurs puissants, tels que l'azathioprine, le tacrolimus ou la ciclosporine, était limitée dans les études cliniques évaluant le baricitinib, et un risque d'immunosuppression supplémentaire ne peut être exclu (voir rubrique « Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi »).

Impact potentiel d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du baricitinib

Transporteurs

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

Enzymes du cytochrome P450

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

Agents modificateurs du pH gastrique

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

Impact potentiel du baricitinib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Transporteurs

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

Enzymes du cytochrome P450

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

FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse

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

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

Allaitement

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

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

Fertilité

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

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés qui sont survenus chez au moins 2 % des patients traités par Olumiant en monothérapie ou en association avec des DMARDs conventionnels synthétiques, ont été l'augmentation du LDL-cholestérol (33,6 %), les infections des voies respiratoires supérieures (14,7 %) et les nausées (2,8 %). Les infections signalées avec Olumiant comprennent le zona.

Liste tabulée des effets indésirables

Au total, 3 464 patients ont été traités par Olumiant au cours des études cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, ce qui représente 4 214 patients-années d'exposition. Parmi ces patients, 2 166 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont été exposés à Olumiant pendant au moins un an. Six études contrôlées *versus* placebo ont été intégrées (997 patients traités par 4 mg une fois par jour et

1 070 patients sous placebo) pour évaluer la sécurité d'Olumiant en comparaison au placebo jusqu'à 16 semaines après l'instauration du traitement.

Tableau 2. Effets indésirables

Fréquence estimée : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures ^a	Zona, <i>Herpes simplex</i> ^b Gastroentérite Infections urinaires	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytose >600 x 10 ⁹ cellules/l ^c	Neutropénie <1 x 10 ⁹ cellules/l ^c
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypercholestérolémie ^c		Hypertriglycéridémie ^c
Affections gastro-intestinales		Nausées	
Affections hépatobiliaires		Élévation ALAT ≥ 3 x LSN ^c	Élévation ASAT ≥ 3 x LSN ^c
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Acné
Investigations			Prise de poids Élévation de la créatine phosphokinase >5 x LSN ^c

^a Terme combiné incluant sinusite aiguë, épiglottite, laryngite, rhinopharyngite, douleur oropharyngée, pharyngite, angine pharyngée, rhinite, sinusite, angine, trachéite, infection des voies respiratoires supérieures.

^b Terme combiné incluant eczéma herpétiforme, *Herpes simplex*, *Herpes simplex* ophtalmique, herpès labial.

^c Inclut les variations biologiques détectées pendant la surveillance réalisée en routine (voir texte ci-dessous).

Description d'effets indésirables sélectionnés

Nausées

Pendant 52 semaines, chez les patients naïfs de tout traitement, la fréquence des nausées a été plus élevée avec l'association du méthotrexate avec Olumiant (9,3 %) qu'avec le méthotrexate seul (6,2 %) ou Olumiant seul (4,4 %). Les nausées ont été plus fréquentes pendant les 2 premières semaines de traitement.

Infections

Dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, le taux d'incidence globale d'infections (taux de patients ayant au moins 1 événement pour 100 patients-années d'exposition) a été de 101 avec Olumiant, contre 83 avec le placebo. La plupart des infections étaient d'intensité légère à modérée. Dans les études comprenant les deux doses, des infections ont été rapportées chez 31,9 %, 28,8 % et 24,1 % des patients jusqu'à 16 semaines dans les groupes 4 mg, 2 mg et placebo respectivement. Les taux de déclaration d'EI liés à une infection pour Olumiant par rapport au placebo ont été : infections des voies respiratoires supérieures (14,7 % *versus* 11,7 %), infections urinaires (3,4 % *versus* 2,7 %), gastroentérite (1,6 % *versus* 0,8 %), *Herpes simplex* (1,8 % *versus* 0,7 %) et zona (1,4 % *versus* 0,4 %). Chez les patients naïfs de tout traitement, jusqu'à 52 semaines, la fréquence des infections des voies respiratoires supérieures a

été plus élevée avec le traitement associant le méthotrexate et Olumiant (26,0 %) qu'avec le méthotrexate seul (22,9 %) ou Olumiant seul (22,0 %). Le taux d'infections graves avec Olumiant (1,1 %) a été similaire à celui observé avec le placebo (1,2 %). Les infections graves les plus fréquentes sous Olumiant ont été le zona et la cellulite. Le taux d'infections graves est resté stable pendant une exposition à long terme. Le taux d'incidence global des infections graves dans le programme d'études cliniques a été de 3,2 pour 100 patients-années.

Élévations des transaminases hépatiques

Dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, des élévations de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) supérieures ou égales à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observées chez 1,4 % et 0,8 % des patients traités par Olumiant, contre 1,0 % et 0,8 % des patients traités par placebo respectivement. La plupart des cas d'élévations des transaminases hépatiques étaient asymptomatiques et transitoires.

Chez les patients naïfs de tout traitement, l'association d'Olumiant avec des médicaments potentiellement hépatotoxiques, comme le méthotrexate, a entraîné une fréquence accrue de ces élévations. Jusqu'à 52 semaines, la fréquence des élévations de l'ALAT et de l'ASAT supérieures ou égales à 3 fois la LSN était plus élevée avec l'association de méthotrexate et d'Olumiant (7,5 % et 3,8 %) qu'avec le méthotrexate seul (2,9 % et 0,5 %) ou Olumiant seul (1,9 % et 1,3 %).

Le schéma et l'incidence de l'élévation d'ALAT/ASAT sont restés stables dans le temps, y compris dans l'étude d'extension à long terme.

Élévations des lipides

Le traitement par baricitinib a été associé à des augmentations dose-dépendantes des paramètres lipidiques, incluant le cholestérol total, les triglycérides, le LDL-cholestérol et le HDL-cholestérol. Aucun changement du rapport LDL/HDL n'a été observé. Les élévations ont été observées à 12 semaines et sont restées stables par la suite à une valeur plus élevée que celle observée à l'inclusion, y compris pendant l'étude d'extension à long terme. Dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, les taux suivants ont été observés pour Olumiant *versus* placebo :

- Augmentation du cholestérol total $\geq 5,17$ mmol/l : 49,1 % *versus* 15,8 %, respectivement
- Augmentation du LDL-cholestérol $\geq 3,36$ mmol/l : 33,6 % *versus* 10,3 %, respectivement
- Augmentation du HDL-cholestérol $\geq 1,55$ mmol/l : 42,7 % *versus* 13,8 %, respectivement
- Augmentation des triglycérides $\geq 5,65$ mmol/l : 0,4 % *versus* 0,5 %, respectivement

Dans les études comprenant les deux doses, une relation dose-effet a été observée avec une augmentation du cholestérol total $\geq 5,17$ mmol/l rapportée chez 48,8 %, 34,7 % et 17,8 % des patients jusqu'à 16 semaines, respectivement dans les groupes 4 mg, 2 mg et placebo.

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

Créatine phosphokinase (CPK)

Dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, des augmentations des valeurs de la CPK ont été fréquentes. Des augmentations significatives (> 5 x LSN) ont été observées chez 0,8 % des patients traités par Olumiant et 0,3 % des patients ayant reçu le placebo. Une relation dose-effet a été observée entre la dose et les élévations de la CPK ≥ 5 x LSN rapportées chez 1,5 %, 0,8 % et 0,6 % des patients à 16 semaines, respectivement dans les groupes 4 mg, 2 mg et placebo. La plupart des cas ont été transitoires et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Dans les études cliniques, aucun cas de rhabdomyolyse n'a été confirmé. Des élévations de la CPK ont été observées à 4 semaines et sont restées stables à une valeur plus élevée que celle observée à l'inclusion, y compris par la suite pendant l'étude d'extension à long terme.

Neutropénie

Dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, des diminutions du nombre de polynucléaires neutrophiles en-dessous de 1×10^9 cellules/l sont survenues chez 0,3 % des patients traités par Olumiant

contre 0 % des patients ayant reçu le placebo. Aucune corrélation claire n'a été établie entre les baisses du nombre de polynucléaires neutrophiles et la survenue d'infections graves. En revanche, dans les études cliniques, le traitement a été interrompu en cas de découverte d'un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles $< 1 \times 10^9$ cellules/l. Le schéma et l'incidence des diminutions du nombre de polynucléaires neutrophiles sont restés stables dans le temps à une valeur inférieure à celle observée à l'inclusion, y compris pendant l'étude d'extension à long terme.

Thrombocytose

Dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, des augmentations du nombre de plaquettes au-dessus de 600×10^9 cellules/l sont apparues chez 2,0 % des patients traités par Olumiant 4 mg et 1,1 % des patients ayant reçu le placebo. Aucun lien n'a été établi entre l'augmentation du nombre de plaquettes et les effets indésirables de nature thrombotique. Le schéma et l'incidence des augmentations du nombre de plaquettes sont restés stables dans le temps à une valeur plus élevée que celle observée à l'inclusion, y compris pendant l'étude d'extension à long terme.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

SURDOSAGE

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

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseur sélectif, code ATC : L04AA37.

Mécanisme d'action

Le baricitinib est un inhibiteur sélectif et réversible des Janus kinases (JAK) 1 et JAK2. Dans des tests d'activité d'enzymes isolées, le baricitinib a inhibé l'activité de JAK1, JAK2, de la tyrosine kinase 2 et de JAK3 avec des valeurs de CI_{50} de 5,9, 5,7, 53 et > 400 nM respectivement.

Les Janus kinases (JAK) sont des enzymes qui sont impliquées dans la transduction des signaux intracellulaires provenant de récepteurs membranaires pour un certain nombre de cytokines et de facteurs de croissance impliqués dans l'hématopoïèse, l'inflammation et la fonction immunitaire. Dans la voie de signalisation intracellulaire, les JAK phosphorylent et activent des transducteurs de signaux et activateurs de transcription (STATs), qui activent l'expression des gènes dans la cellule. Le baricitinib module ces voies de signalisation par inhibition partielle de l'activité enzymatique de JAK1 et de JAK2, réduisant ainsi la phosphorylation et l'activation des STAT.

Effets pharmacodynamiques

Inhibition de la phosphorylation de STAT3 induite par l'IL-6

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

Immunoglobulines

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

Lymphocytes

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

Protéine C-réactive

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

Créatinine

Le baricitinib a induit une augmentation moyenne des taux de créatinine sérique de 3,8 µmol/l après deux semaines de traitement, par rapport au placebo, qui s'est stabilisée par la suite jusqu'à 104 semaines de traitement. Ce phénomène peut être dû à l'inhibition de la sécrétion de créatinine par le baricitinib dans les tubules rénaux. Par conséquent, les estimations du taux de filtration glomérulaire basées sur la créatinine sérique peuvent être légèrement réduites, sans diminution réelle de la fonction rénale ou de survenue d'effets indésirables rénaux.

Etude des vaccins

L'influence de baricitinib sur la réponse humorale après administration de vaccins inactivés a été évaluée chez 106 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sous traitement stable par baricitinib 2 ou 4 mg, recevant des vaccins inactivés contre le pneumocoque ou contre le tétanos. La majorité de ces patients (n = 94) était co-traitée avec méthotrexate. Pour la population totale, la vaccination contre le pneumocoque a entraîné une réponse humorale de type IgG satisfaisante chez 68 % (IC : 95 % : 58,4 %, 76,2 %) des patients. Chez 43,1 % (IC 95 % : 34,0 %, 52,8 %) des patients, une réponse humorale de type IgG satisfaisante au vaccin contre le tétanos a été atteinte.

Efficacité clinique

L'efficacité et la sécurité d'Olumiant administré une fois par jour ont été évaluées dans 4 études de phase III multicentriques, randomisées, en double-aveugle chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, diagnostiquée conformément aux critères ACR/EULAR 2010 (voir Tableau 3). Les patients de plus de 18 ans pouvaient participer à ces études. La présence d'au moins 6 articulations douloureuses et 6 articulations gonflées était requise à l'inclusion. Tous les patients arrivés au terme de ces études étaient éligibles pour participer à une étude d'extension à long terme et recevoir jusqu'à 4 ans de traitement.

L'étude clinique RA-BEGIN chez les patients naïfs de méthotrexate fournit des informations supplémentaires dans la population-cible de patients ayant une réponse inadéquate ou une intolérance à d'autres DMARDs (voir rubrique « Indications »).

Tableau 3. Synthèse des études cliniques

Nom de l'étude (Durée)	Population (Nombre)	Bras de traitement	Synthèse des principales mesures de résultat
RA-BEGIN (52 semaines)	Naïfs de MTX ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg 1x/j • Olumiant 4 mg 1x/j + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Critère principal : ACR20 à la semaine 24 • Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) • Progression radiographique (mTSS) • Faible activité de la maladie et rémission (SDAI)
RA-BEAM (52 semaines)	MTX-RI ² (1 305)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg 1x/j • Adalimumab 40 mg SC 1 sem./2 • Placebo <p>Tous les patients étaient sous MTX en traitement de fond</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Critère principal : ACR20 à la semaine 12 • Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) • Progression radiographique (mTSS) • Faible activité de la maladie et rémission (SDAI) • Raideur articulaire matinale
RA-BUILD (24 semaines)	DMARD conventionnel-RI ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg 1x/j • Olumiant 2 mg 1x/j • Placebo <p>Sous DMARDs conventionnels en traitement de fond⁵, si l'administration du DMARD conventionnel était stable à l'entrée dans l'étude</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Critère principal : ACR20 à la semaine 12 • Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) • Faible activité de la maladie et rémission (SDAI) • Progression radiographique (mTSS) • Raideur articulaire matinale
RA-BEACON (24 semaines)	TNF-RI ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg 1x/j • Olumiant 2 mg 1x/j • Placebo <p>Sous DMARDs conventionnels en traitement de fond⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Critère principal : ACR20 à la semaine 12 • Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) • Faible activité de la maladie et rémission (SDAI)

Abréviations : 1x/j = une fois par jour ; 1 sem./2 = une semaine sur 2 ; SC = sous-cutané ; ACR = American College of Rheumatology ; SDAI = Simplified Disease Activity Index (version simplifiée de l'indice d'activité de la maladie) ; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index (questionnaire d'évaluation de l'état de santé utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde) ; mTSS = Score Total de Sharp modifié

¹ Patients ayant reçu moins de 3 administrations de méthotrexate (MTX) ; naïfs de traitement par d'autres DMARDs conventionnels ou biologiques

² Patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX (+/- d'autres DMARDs conventionnels) ; naïfs de traitement biologique

³ Patients ayant eu une réponse inadéquate ou étant intolérant à au moins 1 DMARD conventionnel ; naïfs de traitement biologique

⁴ Patients ayant eu une réponse inadéquate ou étant intolérant à au moins 1 DMARD biologique ; incluant au moins un inhibiteur du TNF

⁵ Les DMARDs conventionnels concomitants les plus fréquents étaient MTX, hydroxychloroquine, léflunomide et sulfasalazine

Réponse clinique :

Dans toutes les études, les patients traités par Olumiant 4 mg une fois par jour ont montré une réponse ACR20, ACR50 et ACR70 à 12 semaines statistiquement significativement plus élevée comparée au placebo, au MTX ou à l'adalimumab (voir tableau 4). Le délai d'apparition de l'efficacité a été court pour toutes les mesures, avec des réponses significativement plus élevées dès la semaine 1. Des taux de réponse persistants et durables ont été observés, avec des réponses ACR20/50/70 qui se sont maintenues pendant au moins 2 ans, y compris pendant l'étude d'extension à long terme.

Le traitement par Olumiant 4 mg, seul ou en association avec des DMARDs conventionnels, a entraîné des améliorations significatives de toutes les composantes individuelles de la réponse ACR, incluant le nombre d'articulations douloureuses et gonflées, les évaluations globales du patient et du médecin, l'indice HAQ-DI, l'évaluation de la douleur et la CRP, par rapport au placebo ou au MTX en monothérapie. Dans l'étude RA-BEAM, le traitement par Olumiant a entraîné une amélioration significative des évaluations globales du patient et du médecin, de l'indice HAQ-DI, de l'évaluation de la douleur et de la CRP aux semaines 12, 24 et 52 par rapport à l'adalimumab.

Dans les études cliniques contrôlées versus placebo dans lesquelles le MTX n'était pas requis, 501 patients randomisés dans les groupes baricitinib 2 mg ou 4 mg ont reçu du MTX en traitement de fond, et 303 ont reçu un DMARD conventionnel autre que le MTX (environ la moitié avec le MTX et l'autre moitié sans). Les DMARDs concomitants les plus fréquents chez ces patients étaient le MTX (79 % des patients), l'hydroxychloroquine (19 %), le léflunomide (11 %) et la sulfasalazine (9 %). Aucune différence pertinente concernant l'efficacité et la sécurité a été observée dans les sous-groupes définis par type de DMARDs concomitants utilisés en association avec le baricitinib.

Rémission et faible niveau d'activité de la maladie

La proportion de patients atteignant la rémission, définie par un SDAI \leq 3,3 et un CDAI \leq 2,8, aux semaines 12 et 24, était statistiquement et significativement plus élevée dans le groupe Olumiant 4 mg que dans le groupe placebo ou MTX (tableau 4).

Dans les 4 études, la proportion de patients atteignant un faible niveau d'activité de la maladie ou la rémission (DAS-28 lié à la vitesse de sédimentation DAS28-VS ou DAS-28 lié au dosage à ultrasensible de la CRP DAS28-CRP_{us} \leq 3,2 et DAS28-VS ou DAS28-CRP_{us} $<$ 2,6) aux semaines 12 et 24 était significativement plus élevée dans le groupe Olumiant 4 mg que dans le groupe placebo ou MTX.

Des taux de rémission plus élevés que dans le groupe placebo ont été observés dès la semaine 4. En tenant compte de l'étude d'extension à long terme, les taux de rémission et de faible niveau d'activité de la maladie se sont maintenus pendant au moins 2 ans.

Tableau 4 : Réponse, rémission et capacité fonctionnelle

Étude	RA-BEGIN Patients naïfs de MTX			RA-BEAM Patients MTX-RI			RA-BUILD Patients DMARD conventionnel-RI			RA-BEACON Patients TNF-RI		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO	OLU 4 mg	ADA 40 mg 1 sem./2	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20 :												
Semaine 12	59 %	79 % ^{***}	77 % ^{***}	40 %	70 % ^{***†}	61 % ^{***}	39 %	66 % ^{***}	62 % ^{***}	27 %	49 % ^{***}	55 % ^{***}
Semaine 24	62 %	77 % ^{**}	78 % ^{***}	37 %	74 % ^{***†}	66 % ^{***}	42 %	61 % ^{***}	65 % ^{***}	27 %	45 % ^{***}	46 % ^{***}
Semaine 52	56 %	73 % ^{***}	73 % ^{***}		71 % ^{††}	62 %						
ACR50 :												
Semaine 12	33 %	55 % ^{***}	60 % ^{***}	17 %	45 % ^{***††}	35 % ^{***}	13 %	33 % ^{***}	34 % ^{***}	8 %	20 % ^{**}	28 % ^{***}
Semaine 24	43 %	60 % ^{**}	63 % ^{***}	19 %	51 % ^{***}	45 % ^{***}	21 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}	13 %	23 % [*]	29 % ^{***}
Semaine 52	38 %	57 % ^{***}	62 % ^{***}		56 % [†]	47 %						
ACR70 :												
Semaine 12	16 %	31 % ^{***}	34 % ^{***}	5 %	19 % ^{***†}	13 % ^{***}	3 %	18 % ^{***}	18 % ^{***}	2 %	13 % ^{***}	11 % ^{**}
Semaine 24	21 %	42 % ^{***}	40 % ^{***}	8 %	30 % ^{***†}	22 % ^{***}	8 %	25 % ^{***}	24 % ^{***}	3 %	13 % ^{***}	17 % ^{***}
Semaine 52	25 %	42 % ^{***}	46 % ^{***}		37 %	31 %						
DAS28-hsCRP ≤ 3,2 :												
Semaine 12	30 %	47 % ^{***}	56 % ^{***}	14 %	44 % ^{***††}	35 % ^{***}	17 %	36 % ^{***}	39 % ^{***}	9 %	24 % ^{***}	32 % ^{***}
Semaine 24	38 %	57 % ^{***}	60 % ^{***}	19 %	52 % ^{***}	48 % ^{***}	24 %	46 % ^{***}	52 % ^{***}	11 %	20 % [*]	33 % ^{***}
Semaine 52	38 %	57 % ^{***}	63 % ^{***}		56 % [†]	48 %						
DAS28-VS ≤ 3,2 :												
Semaine 12	15 %	21 %	34 % ^{***}	7 %	24 % ^{***}	21 % ^{***}	7 %	21 % ^{***}	22 % ^{***}	4 %	13 % ^{**}	12 % ^{**}
Semaine 24	23 %	36 % ^{**}	39 % ^{***}	10 %	32 % ^{***}	34 % ^{***}	10 %	29 % ^{***}	32 % ^{***}	7 %	11 %	17 % ^{**}
Semaine 52	27 %	36 %	45 % ^{***}		39 %	36 %						
SDAI ≤ 3,3 :												
Semaine 12	6 %	14 % [*]	20 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{***}	1 %	9 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	2 %	5 %
Semaine 24	10 %	22 % ^{**}	23 % ^{***}	3 %	16 % ^{***}	14 % ^{***}	4 %	17 % ^{***}	15 % ^{***}	2 %	5 %	9 % ^{**}
Semaine 52	13 %	25 % ^{**}	30 % ^{***}		23 %	18 %						
CDAI ≤ 2,8 :												
Semaine 12	7 %	14 % [*]	19 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{**}	2 %	10 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	3 %	6 %
Semaine 24	11 %	21 % ^{**}	22 % ^{**}	4 %	16 % ^{***}	12 % ^{***}	4 %	15 % ^{***}	15 % ^{***}	3 %	5 %	9 % [*]
Semaine 52	16 %	25 % [*]	28 % ^{**}		22 %	18 %						
HAQ-DI Différence minimale cliniquement importante (diminution du score HAQ-DI ≥ 0,30) :												
Semaine 12	60 %	81 % ^{***}	77 % ^{***}	46 %	68 % ^{***}	64 % ^{***}	44 %	60 % ^{***}	56 % ^{**}	35 %	48 % [*]	54 % ^{***}
Semaine 24	66 %	77 % [*]	74 %	37 %	67 % ^{***†}	60 % ^{***}	37 %	58 % ^{***}	55 % ^{***}	24 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}
Semaine 52	53 %	65 % [*]	67 % ^{**}		61 %	55 %						

Note : Proportions de répondeurs à chaque repère temporel basées sur ceux initialement randomisés dans le groupe de traitement (N). Les patients ayant arrêté le traitement ou ayant reçu un traitement de secours ont été considérés comme non-répondeurs par la suite.

Abréviations : ADA = adalimumab ; MTX = méthotrexate ; OLU = Olumiant ; PBO = Placebo

* p ≤ 0,05 ; ** p ≤ 0,01 ; *** p ≤ 0,001 versus placebo (versus MTX pour l'étude RA-BEGIN)

† p ≤ 0,05 ; †† p ≤ 0,01 ; ††† p ≤ 0,001 versus adalimumab

Réponse radiographique

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

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

Tableau 5. Modifications radiographiques

Étude	RA-BEGIN Patients naïfs de MTX			RA-BEAM Patients sous MTX-RI			RA-BUILD Patients sous DMARDs conventionnels-RI		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO ^a	OLU 4 mg	ADA 40 mg 1 sem./2	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
Score Total de Sharp modifié, changement moyen depuis l'inclusion :									
Semaine 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Semaine 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Score d'érosion, changement moyen depuis l'inclusion :									
Semaine 24	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24***	0,47	0,30	0,11**
Semaine 52	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42***			
Score de pincement de l'interligne articulaire, changement moyen depuis l'inclusion :									
Semaine 24	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*
Semaine 52	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
Proportion de patients sans progression radiographique^b :									
Semaine 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Semaine 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Abréviations : ADA = adalimumab ; MTX = méthotrexate ; OLU = Olumiant ; PBO = Placebo

^a Données avec le placebo à la semaine 52 issues d'une extrapolation linéaire

^b Aucune progression = modification mTSS \leq 0.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ versus placebo (versus MTX pour l'étude RA-BEGIN)

Réponse fonctionnelle et résultats liés à l'état de santé

Le traitement par Olumiant 4 mg, seul ou en association avec des DMARDs conventionnels, a entraîné une amélioration significative de la capacité fonctionnelle par rapport à tous les comparateurs (placebo, MTX, adalimumab), telle que mesurée par l'indice HAQ-DI, aux semaines 12, 24 et 52. La proportion de patients obtenant une amélioration cliniquement significative (HAQ-DI \geq 0,30) était également plus élevée avec Olumiant qu'avec le placebo ou le MTX à la semaine 12 (tableau 4). Des améliorations ont été observées dès la semaine 1 et, dans les études RA-BEGIN et RA-BEAM, ces améliorations se sont maintenues jusqu'à 52 semaines.

Le traitement par Olumiant 4 mg, seul ou en association avec des DMARDs conventionnels, a entraîné une amélioration significative de la douleur par rapport à tous les comparateurs (placebo, MTX, adalimumab), mesurée sur une échelle visuelle analogique de 0 à 100, à 12 semaines. Une diminution statistiquement significative de la douleur a été observée dès la semaine 1, et s'est maintenue jusqu'à 52 semaines dans les études RA-BEGIN et RA-BEAM.

Dans les études RA-BEAM et RA-BUILD, le traitement par Olumiant 4 mg a entraîné une amélioration significative de la durée moyenne et de la sévérité de la raideur articulaire matinale par rapport au placebo ou à l'adalimumab, évaluée par des relevés électroniques quotidiens des patients sur 12 semaines.

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

Olumiant 4 mg versus 2 mg

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

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

- À la semaine 12 : 234/251 (93 %) ont continué la dose de 4 mg et 207/251 (82 %) ont reçu la dose réduite à 2 mg ($p \leq 0,001$)
- À la semaine 24 : 163/191 (85 %) ont continué la dose de 4 mg et 144/189 (76 %) ont reçu la dose réduite à 2 mg ($p \leq 0,05$)
- À la semaine 48 : 57/73 (78 %) ont continué la dose de 4 mg et 51/86 (59 %) ont reçu la dose réduite à 2 mg ($p \leq 0,05$)

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

Population pédiatrique

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

PHARMACOCINÉTIQUE

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

Absorption

Après administration orale, le baricitinib est rapidement absorbé avec un t_{max} médian d'environ 1 heure (intervalle 0,5 - 3,0 h) et une biodisponibilité absolue d'environ 79 % (Coefficient de variation CV = 3,94 %). La consommation d'aliments a donné lieu à une diminution de l'exposition pouvant atteindre 14 %, une diminution de la C_{max} pouvant atteindre 18 % et un t_{max} retardé de 0,5 heure. L'administration pendant les repas n'a pas été associée à un effet cliniquement pertinent sur l'exposition.

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

L'élimination rénale est le principal mécanisme de la clairance du baricitinib par filtration glomérulaire et sécrétion active via OAT3, Pgp, BCRP et MATE2-K. Dans une étude de pharmacologie clinique, environ 75 % de la dose administrée a été éliminée dans les urines, tandis qu'environ 20 % de la dose a été éliminée dans les selles. La clairance apparente moyenne (CL/F) et la demi-vie chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde étaient respectivement de 9,42 l/h (CV = 34,3 %) et de 12,5 h (CV = 27,4 %). La C_{max} et l'AUC à l'état d'équilibre étaient respectivement 1,4 et 2,0 fois plus élevées chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde que chez les sujets sains.

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du baricitinib n'ont pas encore été établies dans une population pédiatrique (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Autres facteurs intrinsèques

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

DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

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

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

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

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

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

NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

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

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie.

INFORMATIONS ADMINISTRATIVES / PRISE EN CHARGE

EU/1/16/1170/002 : **Olumiant 2 mg comprimés pelliculés** – 28 comprimés sous plaquettes thermoformées - CIP 34009 **300 873 6 7** - code UCD : 3400894279938 - Prix : 734,70 €

EU/1/16/1170/010 : **Olumiant 4 mg comprimés pelliculés** - 28 comprimés sous plaquettes thermoformées - CIP 34009 **300 873 9 8** - code UCD : 3400894280019 - Prix : 734,70 €

Médicament d'exception (prescription selon la fiche d'information thérapeutique) Remb. Séc. Soc. à 65% et agréé Collect. et divers services publics 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.

Date de dernière révision : 25 janvier 2018.

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

LILLY FRANCE

24 boulevard Vital Bouhot

CS 50004

92521 NEUILLY-SUR-SEINE CEDEX

Tél. : 01.55.49.34.34

Information médicale et Pharmacovigilance :

Tél. 01.55.49.32.51 ou n° vert : 0.800.00.36.36

Fax : 01.55.49.33.07

Société par Actions Simplifiée au capital de 375 713 701 €- 609 849 153 R.C.S. Nanterre.

OLUMIANT_ML_version1-février2018