

## De JAK-inhibitor baricitinib: nieuwe toepassingen sinds de commercialisering

Baricitinib, een JAK-inhibitor, werd oorspronkelijk geïntroduceerd voor de behandeling van reumatoïde artritis en heeft sindsdien goedkeuring gekregen voor andere indicaties zoals atopische dermatitis, alopecia areata, en juveniele idiopathische artritis. Het blijkt effectief in het behandelen van matige tot ernstige symptomen in deze aandoeningen, hoewel langdurig gebruik voor alopecia areata vereist is om hernieuwde haargroei te behouden, wat kan leiden tot bijwerkingen en hoge kosten. Er zijn echter zorgen over ernstige bijwerkingen, zoals infecties, cardiovasculaire problemen, en verhoogde mortaliteit. Hierdoor adviseert het EMA terughoudendheid bij het voorschrijven van JAK-inhibitoren, vooral als er alternatieve behandelingen beschikbaar zijn.

Baricitinib werd ook onderzocht voor ernstige gevallen van COVID-19 en systemische lupus erythematoses, maar kreeg geen formele goedkeuring in Europa.

De JAK-inhibitor baricitinib (Olumiant®) werd in 2017 gecommmercialiseerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij falen of intolerantie van andere behandelingen (zie 9.2. Chronische artritis en Folia oktober 2020). De indicatie werd ondertussen uitgebreid naar de behandeling van atopische dermatitis, alopecia areata en juveniele idiopathische artritis. Als gevolg van nieuwe gegevens over **ernstige ongewenste effecten** gelden er beperkingen bij het voorschrijven van JAK-inhibitoren.

### Nieuwe indicaties

#### Juveniele idiopathische artritis

De indicatie van baricitinib werd uitgebreid naar actieve juveniele idiopathische artritis na falen van eerdere behandelingen bij patiënten vanaf 2 jaar<sup>1</sup>. Baricitinib kan worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met methotrexaat.

#### Atopische dermatitis

Baricitinib is goedgekeurd voor de behandeling matige tot ernstige atopische dermatitis.

De goedkeuring voor volwassenen is gebaseerd op 3 RCT's waar baricitinib al dan niet in combinatie met lokale corticosteroïden significant beter was dan placebo met aanwijzingen van klinisch relevante verschillen wat betreft werkzaamheid (zie "meer info") en levenskwaliteit na 16 weken behandeling. De werkzaamheid lijkt aan te houden in vervolgonderzoek met gegevens tot 68 weken. Er waren geen vergelijkende onderzoeken.

Baricitinib was ook werkzaam dan placebo in een RCT bij patiënten die eerder faalden op oraal ciclosporine, dit niet verdroegen of die een contra-indicatie voor ciclosporine hadden.



#### Werkzaamheid bij volwassenen

- In twee studies werden 3 groepen vergeleken na 16 weken behandeling: baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg en placebo. Het primaire eindpunt was een globale beoordeling door de behandelaar (*Investigator's Global Assessment* (IGA)-score (range: 0-4) waarbij een IGA-score van 0 of 1 correspondeert met een responder). Het percentage responders was respectievelijk 14%-17%, 11% en 5%.
- In één studie werden baricitinib en placebo met elkaar vergeleken in combinatie met lokale corticosteroiden na 16 weken behandeling. Het primaire eindpunt was het aantal patiënten met 75% verbetering van de *Eczema Area and Severity Index* (EASI)-score ten opzichte van baseline (EASI-75). Het percentage responders was 31%, 24% en 15% in respectievelijk de groep op baricitinib 4 mg + lokale corticosteroiden, baricitinib 2 mg + lokale corticosteroiden en placebo + lokale corticosteroiden.
- In één studie werd baricitinib onderzocht bij falen van oraal ciclosporine of in geval van intolerantie of contra-indicatie ervoor. Het primair eindpunt was het aantal patiënten die EASI-75 bereikten na 16 weken behandeling. Het percentage responders was 31,5%, 28% en 17% in respectievelijk de groep op 4 mg baricitinib, 2 mg baricitinib en placebo.

Baricitinib werd later ook nog goedgekeurd voor pediatrische patiënten vanaf de leeftijd van 2 jaar<sup>2</sup>. Het veiligheidsprofiel in een studie bij deze populatie was over het algemeen vergelijkbaar met dat van volwassenen. Gegevens van langere termijn zijn nodig om het effect van baricitinib op de groei bij pediatrische patiënten te beoordelen. Zie “meer info” voor de resultaten voor het primaire eindpunt van deze studie.



#### Werkzaamheid bij kinderen

- In een studie bij 483 patiënten (gemiddelde leeftijd 12 jaar) werden 4 groepen vergeleken na 16 weken behandeling: placebo, baricitinib 1 mg, baricitinib 2 mg, baricitinib 4 mg. Het primaire eindpunt was een globale beoordeling door de behandelaar (Validated Investigator's Global Assessment (vIGA-AD) score (range: 0-4) waarbij een vIGA-AD score van 0 of 1 correspondeert met een responder). Het percentage responders was respectievelijk 16%, 18%, 26%, 42%.

**Conclusie van het BCFI:** er zijn meer gegevens nodig om de precieze risico-batenverhouding van de JAK-inhibitoren bij de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis te bepalen. Zie verder voor informatie over de veiligheid van de JAK-inhibitoren.

#### Alopecia areata

Baricitinib is goedgekeurd voor de behandeling van ernstige alopecia areata bij volwassenen op basis van twee fase III studies. Het gaat om de eerste fase III studies ooit met gelijk welk geneesmiddel voor deze indicatie. Er was met baricitinib een klinisch relevant verschil voor werkzaamheid vergeleken met placebo (zie “meer info”). De levenskwaliteit en psychosociale effecten (met uitzondering van de HADS schaal voor angst en depressie) zijn helaas niet onderzocht.

Baricitinib moet continu ingenomen worden om de hernieuwde haargroei te behouden<sup>3</sup> wat een risico op belangrijke ongewenste effecten met zich meebrengt (zie “veiligheid”). Daarnaast dient rekening te worden gehouden met de hoge kostprijs van deze behandeling<sup>4,5</sup>.



#### Werkzaamheid

- Baricitinib werd onderzocht in 2 fase III studies bij patiënten met ernstige alopecia areata gedefinieerd als een *Severity of Alopecia Tool* (SALT) score van  $\geq 50\%$ . Een SALT-score van 100 correspondeert met een volledig verlies van hoofdhuidbedekking met haar. Het primair eindpunt was een SALT-score van  $\leq 20$  na 36 weken behandeling. Het percentage patiënten dat een SALT-score van  $\leq 20$  bereikte was 34%, 20% en 4% in respectievelijk de groep op 4 mg baricitinib, 2 mg baricitinib en placebo<sup>4</sup>.

**Conclusie van het BCFI:** gecontroleerd onderzoek in dit zeer weinig onderzocht probleem is toe te juichen. De mogelijke ernstige ongewenste effecten en de hoge kostprijs van baricitinib zijn echter belangrijke nadelen.

#### Andere onderzochte indicaties (niet vergund)

Baricitinib is ook onderzocht geweest voor ernstige COVID-19 en systemische lupus erythematoses, maar dit heeft niet geleid tot een vergunning voor deze indicaties. De WHO geeft wel een plaats aan baricitinib bij ernstige COVID-19.



- Een aanvraag bij het EMA voor een uitbreiding van de indicatie van baricitinib naar de behandeling van bepaalde gehospitaliseerde patiënten met COVID-19 werd door de firma ingetrokken. Op het moment van de intrekking werd de risico-batenverhouding door het EMA als negatief beschouwd. Daarentegen, werd baricitinib voor deze indicatie wel goedgekeurd in de Verenigde Staten en wordt het onder bepaalde voorwaarden aanbevolen door NICE in het Verenigd Koninkrijk (off-label gebruik)<sup>6,7</sup>.  
In de Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 wordt erop gewezen dat de "levende" WHO-richtlijn een plaats geeft aan baricitinib, ondanks de negatieve evaluatie van de EMA. De WHO-richtlijn geeft een sterke aanbeveling voor baricitinib als alternatief voor IL-6 inhibitoren in combinatie met corticosteroiden bij patiënten met ernstige of kritieke COVID-19<sup>8</sup>.
- Na tegenvallende resultaten in studies bij systemische lupus erythematoses<sup>9-11</sup>, besliste de firma om hun programma met baricitinib voor deze indicatie niet verder te zetten.

#### Veiligheid

Studies met de JAK-inhibitor tofacitinib wijzen op een hoger risico op ernstige infecties, cardiovasculaire events, veneuze trombo-embolie, kanker en mortaliteit vergeleken met de TNF-inhibitoren. Preliminair gegevens met baricitinib wijzen ook in deze richting. Het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) beschouwt dit als een klasse-effect en beveelt aan JAK-inhibitoren alleen voor te schrijven aan bepaalde patiënten wanneer er geen geschikte alternatieven zijn: zie Folia december 2022.

#### Bronnen

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

- 6 COVID-19 Update: Baricitinib (Olmiant) 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.

### Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.