

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Réévaluation des anti-JAK dans la dermatite atopique

CIBINQO (abrocitinib) 50 mg, 100 mg et 200 mg, comprimés

OLUMIANT (baricitinib) 2 mg et 4 mg, comprimés

RINVOQ (upadacitinib) 15 mg et 30 mg, comprimés

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 25 octobre 2023

- Dermatite atopique
- Adulte et Adolescent (≥ 12 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

- Chez l'adulte (CIBINQO, OLUMIANT, RINVOQ)
- CIBINQO (abrocitinib)

Maintien de l'avis favorable au remboursement uniquement dans le « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. »

Maintien de l'avis défavorable au remboursement dans « le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en échec des traitements topiques et naïf de ciclosporine, faute de données comparatives. »

Place dans la stratégie thérapeutique

Les spécialités CIBINQO (abrocitinib), OLUMIANT (baricitinib) et RINVOQ (upadacitinib) sont des traitements systémiques de 2^e ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

Conformément aux conclusions du PRAC, il est rappelé que les anti-JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients identifiés comme à surrisque d'effets indésirables :

- les patients âgés de 65 ans et plus ;
- les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (tels que les fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ;
- les patients ayant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).

Lorsque la prescription d'un anti-JAK est envisagée, il convient de tenir compte de la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques

et lipidiques), de même que des incertitudes qui persistent en termes de tolérance, notamment celles relatives aux risques d'événements cardiovasculaires majeurs et thromboemboliques et au risque cancérigène, mentionnés dans le PGR de ces médicaments.

La prescription doit être faite dans le strict respect des recommandations du RCP (voir RCP et paragraphe 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Profil de tolérance).

La Commission souhaite rappeler que les anti-JAK sont contre-indiqués en cas de grossesse du fait des effets tératogènes mis en évidence chez l'animal, et que pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place pendant le traitement suivant la dernière dose de l'anti-JAK (voir le RCP et <http://lecrat.fr/> pour plus de précisions).

Service médical rendu (SMR)	<ul style="list-style-type: none">– IMPORTANT uniquement dans le « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine ».– INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en échec des traitements topiques et naïf de ciclosporine, faute de données comparatives.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Un progrès thérapeutique mineur (ASMR IV) par rapport à DUPIXENT (dupilumab).</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none">– de la démonstration dans des études de phase III de bonne qualité méthodologique ayant inclus des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique :<ul style="list-style-type: none">• de la supériorité de l'abrocitinib 100 mg et 200 mg par rapport au placebo, avec une quantité d'effet importante, en termes de réponses IGA 0 ou 1, EASI-75, et de prurit après 12 semaines de traitement (critères de jugement hiérarchisés), en monothérapie (études JADE MONO-1 et 2) ou en association à un traitement de fond topique (étude JADE COMPARE) chez des patients adultes ou adolescents ;• de la supériorité de l'abrocitinib 200 mg par rapport au dupilumab, en termes de réponse EASI-75 à la semaine 16 (54,3 % versus 41,9 %, $p < 0,0008$), de réponse EASI-90 à la semaine 4 (28,5 % versus 14,6 %, $p < 0,0001$) et du pourcentage de répondeurs PP-NRS4 à la semaine 2 (48,2 % versus 25,5 %, $p < 0,0001$) dans l'étude JADE DARE (critères de jugement hiérarchisés) ;• de la probabilité d'absence de poussée au cours de la période d'entretien chez des patients répondeurs au traitement d'induction, qui a été plus faible dans le groupe placebo (19,1 %) comparativement aux groupe abrocitinib 200 mg (81,1 %, $p < 0,0001$) et au groupe abrocitinib 100 mg (57,4 %, $p < 0,0001$) dans l'étude JADE REGIMEN ;– d'un profil de tolérance dans les études chez des patients âgés de 35 ans environ en moyenne marqué principalement par de l'acné, des nausées, des céphalées, des vomissements, une élévation des créatines phosphokinases (CPK), des douleurs abdominales hautes, un <i>herpes simplex</i> et des vertiges ; <p>mais prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none">– l'absence de bénéfice démontré sur la qualité de vie des patients dans une maladie qui affecte particulièrement la qualité de vie des patients avec un fort retentissement psycho-social ;

- les incertitudes sur le maintien de l'efficacité au-delà de 26 semaines de traitement pour les critères évaluant la sévérité de la maladie et l'intensité du prurit, et au-delà de 52 semaines pour la probabilité d'absence de poussée au cours de la phase d'entretien chez des patients répondeurs au traitement d'induction ;
- l'absence de comparaison à la ciclosporine, traitement systémique de 1^{re} intention de référence dans la dermatite atopique ;
- les risques d'événements cardiovasculaires majeurs, de tumeurs malignes, d'infections graves et de mortalité toutes causes confondues liés aux médicaments de la classe des anti-JAK imposant des restrictions de leur utilisation chez certains patients, et des incertitudes qui persistent concernant les populations non étudiées dans l'étude de tolérance ORAL Surveillance, notamment les patients de moins de 65 ans (âge moyen d'environ 35 ans dans les études dans la dermatite atopique) ;

La Commission considère que CIBINQO 50 mg, 100 mg et 200 mg (abrocitinib), comprimé pelliculé, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à DUPIXENT (dupilumab) chez l'adulte atteint de dermatite atopique qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

Population cible	La population cible peut être estimée entre 26 500 et 42 500 patients.
Recommandations	En raison du risque infectieux potentiel engendré par ces médicaments, la Commission rappelle que, conformément aux RCP, l'utilisation de vaccins vivants atténués pendant ou immédiatement avant un traitement par anti-JAK n'est pas recommandée. Avant de commencer un traitement par anti-JAK, il est recommandé que les patients soient à jour de leurs vaccins, y compris contre le zona, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

– OLUMIANT (baricitinib)

Maintien de l'avis favorable au remboursement dans le « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. »

Maintien de l'avis défavorable au remboursement dans « le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en échec des traitements topiques et naïf de ciclosporine, faute de données comparatives. »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Les spécialités CIBINQO (abrocitinib), OLUMIANT (baricitinib) et RINVOQ (upadacitinib) sont des traitements systémiques de 2^e ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.</p> <p>Conformément aux conclusions du PRAC, il est rappelé que les anti-JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients identifiés comme à surrisque d'effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les patients âgés de 65 ans et plus ; – les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ; – les patients ayant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne). <p>Lorsque la prescription d'un anti-JAK est envisagée, il convient de tenir compte de la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques</p>
--	---

et lipidiques), de la contre-indication des anti-JAK en cas de grossesse, de même que des incertitudes qui persistent en termes de tolérance, notamment celles relatives aux risques d'événements cardiovasculaires majeurs et thromboemboliques et au risque cancérigène, mentionnés dans le PGR de ces médicaments.

La prescription doit être faite dans le strict respect des recommandations du RCP (voir RCP et paragraphe 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Profil de tolérance).

La Commission souhaite rappeler que les anti-JAK sont contre-indiqués en cas de grossesse du fait des effets tératogènes mis en évidence chez l'animal, et que pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place pendant le traitement suivant la dernière dose de l'anti-JAK (voir le RCP et <http://lecrat.fr/> pour plus de précisions).

<p>Service médical rendu (SMR)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – FAIBLE uniquement dans le « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine ». – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en échec des traitements topiques et naïf de ciclosporine, faute de données comparatives.
<p>Intérêt de santé publique (ISP)</p>	<p>Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
<p>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</p>	<p>Pas de progrès dans la prise en charge thérapeutique (ASMR V) de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des effets très modestes observés avec le baricitinib versus placebo, dans l'ensemble des études de phase III (en monothérapie ou en association aux dermocorticoïdes, en particulier chez les patients en échec de la ciclosporine) et sur l'ensemble des critères de jugement ; – de l'absence de bénéfice démontré en termes de qualité de vie dans une maladie qui affecte particulièrement la qualité de vie avec un fort retentissement psycho-social ; – l'absence de comparaison à la ciclosporine, traitement systémique de 1re intention de référence dans la dermatite atopique ; – de l'absence de comparaison au dupilumab après échec de la ciclosporine, alors qu'elle était réalisable ; – d'un profil de tolérance du baricitinib dans les études dans la dermatite atopique marqué principalement par des infections (rhinopharyngite ou une infection des voies aériennes supérieures majoritairement, <i>herpes simplex</i>) et des céphalées ; – des risques d'événements cardiovasculaires majeurs, de tumeurs malignes, d'infections graves et de mortalité toutes causes confondues liés aux médicaments de la classe des anti-JAK imposant des restrictions de leur utilisation chez certains patients et des incertitudes qui persistent concernant les populations non étudiées dans l'étude de tolérance ORAL Surveillance, notamment les patients de moins de 65 ans (âge moyen d'environ 35 ans dans les études dans la dermatite atopique) ; <p>la Commission considère qu'OLUMIANT 2 mg et 4 mg (baricitinib), comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.</p>

Population cible	La population cible peut être estimée entre 26 500 et 42 500 patients.
Recommandations	En raison du risque infectieux potentiel engendré par ces médicaments, la Commission rappelle que, conformément aux RCP, l'utilisation de vaccins vivants atténués pendant ou immédiatement avant un traitement par anti-JAK n'est pas recommandée. Avant de commencer un traitement par anti-JAK, il est recommandé que les patients soient à jour de leurs vaccins, y compris contre le zona, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

– RINVOQ (upadacitinib)

Maintien de l'avis favorable au remboursement dans le « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. »

Maintien de l'avis défavorable au remboursement dans « le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en échec des traitements topiques et naïf de ciclosporine, faute de données comparatives. »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Les spécialités CIBINQO (abrocitinib), OLUMIANT (baricitinib) et RINVOQ (upadacitinib) sont des traitements systémiques de 2^e ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.</p> <p>Conformément aux conclusions du PRAC, il est rappelé que les anti-JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients identifiés comme à surrisque d'effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les patients âgés de 65 ans et plus ; – les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (tels que les fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ; – les patients ayant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne). <p>Lorsque la prescription d'un anti-JAK est envisagée, il convient de tenir compte de la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques et lipidiques), de la contre-indication des anti-JAK en cas de grossesse, de même que des incertitudes qui persistent en termes de tolérance, notamment celles relatives aux risques d'événements cardiovasculaires majeurs et thromboemboliques et au risque cancérigène, mentionnés dans le PGR de ces médicaments.</p> <p>La prescription doit être faite dans le strict respect des recommandations du RCP (voir RCP et paragraphe 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Profil de tolérance).</p> <p>La Commission souhaite rappeler que les anti-JAK sont contre-indiqués en cas de grossesse du fait des effets tératogènes mis en évidence chez l'animal, et que pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place pendant le traitement suivant la dernière dose de l'anti-JAK (voir le RCP et http://lecrat.fr/ pour plus de précisions).</p>
Service médical rendu (SMR)	<ul style="list-style-type: none"> – IMPORTANT uniquement dans le « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine ». – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans le traitement de la dermatite

	atopique modérée à sévère de l'adulte en échec des traitements topiques et naïf de ciclosporine , faute de données comparatives.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la démonstration dans des études de phase III de bonne qualité méthodologique, ayant inclus des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique : <ul style="list-style-type: none"> • de la supériorité de l'upadacitinib 15 mg et 30 mg par rapport au placebo, avec une quantité d'effet importante, en termes de réponses IGA 0 ou 1, EASI-75, EASI-90, et de prurit après 16 semaines de traitement (critères de jugement hiérarchisés), en monothérapie (études MEASURE-Up 1 et 2) ou en association aux dermocorticoïdes (étude AD-Up) chez des patients adultes ou adolescents (15 % de l'effectif environ), • de la supériorité de l'upadacitinib 30 mg par rapport au dupilumab, médicament qui a actuellement le plus fort niveau de preuve, en termes de réponse EASI-75 (71 % versus 61,1 %, p = 0,006), de réponse EASI-90 (60,6 % versus 38,8 %, p < 0,001) et de variation du score de prurit (WP-NRS : -66,88 versus -49,04, p < 0,001) après 16 semaines de traitement, dans l'étude HEADS-Up ayant inclus des adultes ; – de la démonstration de différences cliniquement significatives et cliniquement pertinentes versus placebo en termes de qualité de vie (différents critères de jugement hiérarchisés dont le DLQI) dans les études en monothérapie chez l'adulte et l'adolescent ; – du profil de tolérance de l'upadacitinib dans les études dans la dermatite atopique marqué principalement par des infections des voies respiratoires supérieures, de l'acné, de l'herpès et des céphalées ; <p>mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les incertitudes sur le maintien de l'efficacité au-delà de 76 semaines de traitement, – des risques d'événements cardiovasculaires majeurs, de tumeurs malignes, d'infections graves et de mortalité toutes causes confondues liés aux médicaments de la classe des anti-JAK imposant des restrictions de leur utilisation chez certains patients et des incertitudes qui persistent concernant les populations non étudiées dans l'étude de tolérance ORAL Surveillance, notamment les patients de moins de 65 ans (âge moyen d'environ 35 ans dans les études dans la dermatite atopique) ; <p>la Commission considère que RINVOQ 15 mg et 30 mg (upadacitinib), comprimé à libération prolongée, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à DUPIXENT (dupilumab) chez l'adulte atteint de dermatite atopique qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.</p>
Population cible	La population cible peut être estimée entre 26 500 et 42 500 patients.
Recommandations	En raison du risque infectieux potentiel engendré par ces médicaments, la Commission rappelle que, conformément aux RCP, l'utilisation de vaccins vivants atténués pendant ou immédiatement avant un traitement par anti-JAK n'est pas recommandée. Avant de commencer un traitement par anti-JAK, il est recommandé que les patients soient à jour de leurs vaccins, y compris contre le zona, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

→ Chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus

– RINVOQ (upadacitinib)

Maintien de l'avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM : « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique. »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu de la toxicité de la ciclosporine, contre-indiquée chez les moins de 16 ans, la Commission considère que RINVOQ 15 mg (upadacitinib) est un traitement systémique de 1^{re} ligne à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent en échec des traitements topiques.</p> <p>Conformément aux conclusions du PRAC, il est rappelé que les anti-JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients identifiés comme à surrisque d'effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none">– les patients âgés de 65 ans et plus ;– les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ;– les patients ayant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne). <p>Lorsque la prescription d'un anti-JAK est envisagée, il convient de tenir compte de la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques et lipidiques), de la contre-indication des anti-JAK en cas de grossesse, de même que des incertitudes qui persistent en termes de tolérance, notamment celles relatives aux risques d'événements cardiovasculaires majeurs et thromboemboliques et au risque cancérigène, mentionnés dans le PGR de ces médicaments.</p> <p>La prescription doit être faite dans le strict respect des recommandations du RCP (voir RCP et paragraphe 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Profil de tolérance).</p> <p>La Commission souhaite rappeler que les anti-JAK sont contre-indiqués en cas de grossesse du fait des effets tératogènes mis en évidence chez l'animal, et que pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place pendant le traitement et pendant 4 semaines suivant la dernière dose de l'anti-JAK (voir le RCP et http://lecrat.fr/ et pour plus de précisions).</p>
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique.
Intérêt de santé publique (ISP)	RINVOQ (upadacitinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none">– de la démonstration de la supériorité de l'upadacitinib 15 mg par rapport au placebo, avec une quantité d'effet importante, en termes de réponses IGA 0 ou 1, EASI-75, EASI-90, de prurit après 16 semaines de traitement (critères de jugement hiérarchisés), en monothérapie (études MEASURE-Up 1 et 2) ou en association aux dermocorticoïdes (étude AD-Up), dans des populations comportant des adultes et des adolescents (15 % de l'effectif environ) ayant une dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique ;– des résultats des analyses en sous-groupe chez l'adolescent ayant montré des résultats cohérents avec ceux de la population totale de ces études,– de la démonstration de différences cliniquement significatives et cliniquement pertinentes versus placebo en termes de qualité de vie (différents critères de

jugement hiérarchisés dont le DLQI) dans les études en monothérapie chez l'adulte et l'adolescent ;

- du profil de tolérance dans les études dans la dermatite atopique (chez des patients âgés de 35 ans en moyenne) marqué principalement par des infections (rhinopharyngite, infections respiratoires hautes, herpès buccal), de l'acné, des céphalées, une folliculite et une élévation des CPK) ;

mais :

- des incertitudes sur le maintien de l'efficacité au-delà de 76 semaines de traitement,
- de l'absence de comparaison directe de l'upadacitinib 15 mg par rapport au dupilumab dans une étude spécifique chez l'adolescent,
- des risques d'événements cardiovasculaires majeurs, de tumeurs malignes, d'infections graves et de mortalité toute causes confondues liés aux médicaments de la classe des anti-JAK imposant des restrictions de leur utilisation chez les patients à risque (âge > 65 ans, facteurs de risque cardiovasculaires, facteurs de risque tumoraux),

la Commission considère que RINVOQ 15 mg (upadacitinib), comprimé à libération prolongée, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la dermatite atopique de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique, celle-ci comportant DUPIXENT (dupilumab) et ADTRALZA (tralokinumab).

Population cible	La population cible est estimée à 10 500 patients.
Recommandations	En raison du risque infectieux potentiel engendré par ces médicaments, la Commission rappelle que, conformément aux RCP, l'utilisation de vaccins vivants atténués pendant ou immédiatement avant un traitement par anti-JAK n'est pas recommandée. Avant de commencer un traitement par anti-JAK, il est recommandé que les patients soient à jour de leurs vaccins, y compris contre le zona et contre les papillomavirus humains (HPV), conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

Sommaire

1. Contexte	10
2. Environnement médical	15
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	15
2.2 Prise en charge actuelle	16
2.3 Couverture du besoin médical	20
3. Synthèse des données	21
3.1 Données disponibles	21
3.2 Synthèse des données d'efficacité	21
3.3 Profil de tolérance	34
3.4 Données d'utilisation	47
3.5 Modification du parcours de soins	49
3.6 Programme d'études	49
4. Discussion	51
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	54
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	54
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	55
5.3 Service Médical Rendu	56
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	61
5.5 Population cible	64
5.6 Autres recommandations de la Commission	65

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Octobre 2023

1. Contexte

Motif d'évaluation	Réévaluation		
Précisions dus le contexte	A la suite d'une réévaluation par le PRAC (EMA) des médicaments de la classe des anti-JAK et des mesures de minimisation du risque prises, la Commission de la Transparence réévalue ces médicaments dans l'ensemble des indications de leur AMM. Les anti-JAK concernés dans le traitement de la dermatite atopique sont l'abrocitinib (CIBINQO), le baricitinib (OLUMIANT) et l'upadacitinib (RINVOQ).		
DCI (code ATC) Présentations concernées*	abrocitinib (D11AH08) CIBINQO 50 mg, comprimé pelliculé – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 comprimés (CIP : 34009 302 425 6 8) – 4 plaquettes PVDC aluminium de 7 comprimés (CIP : 34009 302 425 7 5) CIBINQO 100 mg, comprimé pelliculé – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 comprimés (CIP : 34009 302 425 8 2) – 4 plaquettes PVDC aluminium de 7 comprimés (CIP : 34009 302 425 9 9) CIBINQO 200 mg, comprimé pelliculés – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 comprimés (CIP : 34009 302 426 1 2) – 4 plaquettes PVDC aluminium de 7 comprimés (CIP : 34009 302 426 2 9)	baricitinib (L04AA45) OLUMIANT 2 mg, comprimé pelliculé – plaquettes thermoformées PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 28 comprimés (CIP : 34009 300 873 6 7) – plaquettes thermoformées PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 84 comprimés (CIP : 34009 550 307 5 1) OLUMIANT 4 mg, comprimé pelliculé – plaquettes thermoformées PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 28 comprimés (CIP : 34009 300 873 9 8) – plaquettes thermoformées PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 84 comprimés (CIP : 34009 550 308 0 5)	upadacitinib (L04AA44) RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée – plaquettes PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium avec calendrier de 28 comprimés (CIP : 34009 301 939 8 3) RINVOQ 30 mg, comprimé à libération prolongée – plaquettes PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium avec calendrier de 28 comprimés (CIP : 34009 302 340 0 6)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)		
Laboratoire	PFIZER	LILLY FRANCE	ABBVIE

Indication concernée par l'évaluation	<p>– CIBINQO (abrocitinib) et OLUMIANT (baricitinib) Indication de l'AMM : traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte nécessitant un traitement systémique.</p> <p>– RINVOQ (upadacitinib) Indication de l'AMM : traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.</p>		
AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 09/12/2021 dans la dermatite atopique.</p>	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 13/02/2017 dans la polyarthrite rhumatoïde.</p> <p>Date des rectificatifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 19/10/2020 (extension d'indication) dans la dermatite atopique. – 20/06/2022 (extension d'indication) dans la pelade. – 15/09/2023 (extension d'indication) dans l'arthrite juvénile idiopathique. – 18/10/2023 (extension d'indication) dans la dermatite atopique pédiatrique (âgés de 2 ans et plus). 	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 16/12/2019 dans la polyarthrite rhumatoïde.</p> <p>Date des rectificatifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 22/01/2021 (extension d'indication dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique. – 20/08/2021 (extension d'indication) dans la dermatite atopique. – 27/07/2022 (extension d'indication) dans la rectocolite hémorragique et dans la spondyloarthrite axiale non radiographique. – 12/04/2023 (extension d'indication) dans la maladie de Crohn.
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <p>Liste I</p> <p>Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle</p> <p>Prescription initiale et renouvellement réservés (PRS) aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en allergologie.</p> <p>Statut particulier</p> <p>Médicament d'exception</p>	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <p>Liste I</p> <p>Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle.</p> <p>Prescription initiale et renouvellement réservés (PRS) aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie, en médecine interne ou en allergologie.</p> <p>Statut particulier</p> <p>Médicament d'exception</p>	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <p>Liste I</p> <p>Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle.</p> <p>Prescription initiale et renouvellement réservés (PRS) aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie, en dermatologie, en allergologie ou en hépatogastro-entérologie.</p> <p>Statut particulier</p> <p>Médicament d'exception</p>

<p>Posologie dans l'indication évaluée</p>	<p>La dose initiale recommandée est de 100 mg ou 200 mg une fois par jour, en fonction des caractéristiques individuelles du patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> – une dose initiale de 100 mg une fois par jour est recommandée pour les patients présentant un risque élevé de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) et de tumeur maligne (voir rubrique 4.4). Si le patient ne répond pas de manière adéquate à 100 mg une fois par jour, la dose peut être augmentée à 200 mg une fois par jour. – une dose de 200 mg une fois par jour peut être appropriée pour les patients qui ne présentent pas un risque élevé de MTEV, de MACE et de tumeur maligne avec un fort retentissement de la maladie ou pour les patients ayant présenté une réponse inadéquate à 100 mg une fois par jour. Lorsque la maladie est contrôlée, la dose doit être réduite à 100 mg une fois par jour. Si le contrôle de la maladie n'est pas maintenu après la réduction de la dose, un nouveau traitement à 200 mg une fois par jour peut être envisagé. <p>En traitement d'entretien, la dose efficace la plus faible doit être envisagée.</p> <p>L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui ne présentent aucun signe de bénéfice thérapeutique après 24 semaines.</p> <p>Cibinqo peut être utilisé avec ou sans traitement topique médicamenteux de la dermatite atopique.</p> <p>Un suivi des paramètres biologiques hématologiques (numération formule sanguine, NFS) et lipidiques est nécessaire, tel que précisé dans le RCP.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>	<p>La dose recommandée de baricitinib est de 4 mg une fois par jour.</p> <p>Une dose de 2 mg une fois par jour est recommandée pour les patients à plus haut risque de thromboembolie veineuse (TEV), d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE) et de tumeurs malignes, pour les patients âgés de 65 ans et plus et pour les patients ayant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).</p> <p>Une dose de 4 mg une fois par jour peut être envisagée pour les patients dont l'activité de la maladie est insuffisamment contrôlée avec la dose de 2 mg une fois par jour. Une dose de 2 mg une fois par jour doit être envisagée pour les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée durablement avec la dose de 4 mg une fois par jour et qui sont éligibles à une diminution de la dose (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »).</p> <p>Le baricitinib peut être utilisé avec ou sans corticoïde topique. L'efficacité du baricitinib peut être améliorée lorsqu'associé aux corticoïdes topiques (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »). Il est possible d'utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensibles uniquement, telles que le visage, le cou, les zones intertrigineuses et les parties génitales.</p> <p>L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui ne présentent pas de bénéfice thérapeutique après 8 semaines de traitement.</p> <p>Un suivi des paramètres biologiques hématologiques (numération formule sanguine, NFS), hépatiques et lipidiques est nécessaire, tel que précisé dans le RCP.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>	<p>Adultes</p> <p>La dose recommandée d'upadacitinib est de 15 mg ou 30 mg une fois par jour, selon les caractéristiques individuelles de chaque patient.</p> <p>Une dose de 15 mg est recommandée pour les patients présentant un risque accru de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM) et de tumeur maligne.</p> <p>Une dose de 30 mg une fois par jour peut être appropriée pour les patients ayant un fort retentissement de la maladie qui ne présentent pas un risque accru de MTEV, de EICM et de tumeur maligne (voir rubrique 4.4) ou pour les patients ayant présenté une réponse inadéquate à la dose de 15 mg une fois par jour.</p> <p>La dose efficace la plus faible permettant le maintien de la réponse doit être utilisée.</p> <p>Pour les patients âgés de 65 ans et plus, la dose recommandée est de 15 mg une fois par jour.</p> <p>Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)</p> <p>La dose recommandée d'upadacitinib est de 15 mg une fois par jour chez les adolescents pesant au moins 30 kg.</p> <p>Un suivi des paramètres biologiques hématologiques (numération formule sanguine, NFS), hépatiques et lipidiques est nécessaire, tel que précisé dans le RCP.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
<p>Classe pharmacothérapeutique</p>	<p>Ce sont des inhibiteurs de la famille des janus kinases (anti-JAK).</p>		
<p>Mécanisme d'action</p>	<p>Les janus kinases (JAK) sont des enzymes intracellulaires qui transmettent des signaux provenant des interactions entre des récepteurs de la membrane cellulaire et des cytokines ou des facteurs de croissance. JAK1 joue un rôle important dans la médiation des</p>		

	signaux des cytokines inflammatoires, JAK2 dans la médiation de la myélopoïèse et de l'érythropoïèse et JAK3 joue des rôles essentiels dans la lymphopoïèse et l'homéostasie immune. Les anti-JAK vont venir inhiber de façon sélective ces enzymes.	
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Pour l'Europe, le médicament est pris en charge en Allemagne, aux Pays-Bas, en Espagne, en Italie et au Royaume-Uni.</p> <p>Aux Etats-Unis, CIBINQO (abrocitinib) dispose d'une AMM avec un libellé plus restreint : « CIBINQO is a Janus kinase (JAK) inhibitor indicated for the treatment of adults with refractory, moderate-to-severe atopic dermatitis whose disease is not adequately controlled with other systemic drug products, including biologics, or when use of those therapies is inadvisable. ».</p>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Pour l'Europe, le médicament est pris en charge en Allemagne, aux Pays-Bas, en Espagne, en Belgique et au Royaume-Uni.</p> <p>OLUMIANT (baricitinib) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis pour le traitement de la dermatite atopique.</p>
Rappel des évaluations précédentes	<p>SMR IMPORTANT dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.</p> <p>SMR INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en échec des traitements topiques et naïf de ciclosporine, faute de données comparatives.</p> <p>ASMR IV (mineure) par rapport à DUPIXENT (dupilumab) chez l'adulte atteint de dermatite atopique qui nécessite un traitement systémique en cas</p>	<p>SMR FAIBLE dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.</p> <p>SMR INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles chez les patients en échec des traitements topiques et naïfs de ciclosporine, faute de données comparatives.</p> <p>ASMR V dans la stratégie thérapeutique de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.</p>
		Adulte
		<p>SMR IMPORTANT dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.</p> <p>SMR INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en échec des traitements topiques et naïf de ciclosporine, faute de données comparatives.</p> <p>ASMR IV par rapport à DUPIXENT (dupilumab) chez l'adulte atteint de dermatite atopique qui nécessite un traitement</p>

	<p>d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. (avis du 09/03/2022)</p>	<p>(avis du 03/02/2021)</p>	<p>systemique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. (avis du 15/12/2021)</p> <p>Adolescent</p> <p>SMR IMPORTANT dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique.</p> <p>ASMR V dans la prise en charge de la dermatite atopique de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique, celle-ci comportant DUPIXENT (dupilumab). (avis du 15/12/2021)</p>
<p>Evaluation par la Commission</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 4 octobre 2023. • Date d'adoption : 25 octobre 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui (Association Française de l'Eczéma) – Expertise externe : Oui 		

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La dermatite (ou eczéma) atopique (DA) est une dermatose inflammatoire chronique et fréquente, d'origine multifactorielle, souvent associée à d'autres maladies atopiques telles que l'asthme ou la rhinite allergique. Elle débute généralement dans l'enfance avant l'âge de 2 ans, et évolue par poussées pour s'atténuer avant l'adolescence. Elle peut néanmoins persister, récidiver ou apparaître chez l'adulte¹. On estime qu'environ 10 % des patients continuent d'avoir des manifestations d'eczéma à l'âge adulte.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La DA se manifeste, dans sa forme chronique, par des lésions cutanées érythémateuses d'étendue et d'intensité variables, caractérisées par des plaques d'eczéma rouges, épaisses, lichénifiées et une hyperpigmentation cutanée. Les lésions cutanées sont toujours associées à un prurit intense et parfois à des papules isolées de prurigo. Les excoriations dues au grattage sont très fréquentes². Les mains, le visage et le cou sont le plus souvent atteints ainsi que les grands plis. L'évolution de la DA est caractérisée par une succession de poussées et de rémissions. Les poussées aiguës se traduisent par des vésicules suintantes et croûteuses et, dans certains cas, les poussées sont subintrales aboutissant à un état chronique de peau lichénifiée et constamment prurigineuse. L'érythrodermie est une poussée inflammatoire généralisée, grave, qui évolue pendant plus de 6 semaines et atteint la totalité de la peau. L'érythrodermie peut se compliquer d'infections et de troubles métaboliques et justifie d'une hospitalisation. Les surinfections cutanées bactériennes ou virales sont les complications les plus communes (une colonisation cutanée par staphylococcus aureus est retrouvée dans 90 % des cas)³.

Chez les adolescents, le prurit est le symptôme le plus évocateur de la DA, et la principale plainte rapportée par les patients. Il peut être invalidant et influencer sur les activités et le comportement le jour mais également la nuit et conduire à des insomnies⁴.

La sévérité de la DA est définie selon des scores cliniques composites validés^{5,6} évaluant des critères objectifs (intensité, étendue et localisation des lésions cutanées) et des critères subjectifs (qualité du sommeil, prurit). Ils permettent de classer la maladie en trois groupes de sévérité : légère (SCORAD < 25 et/ou EASI < 8), modérée ($25 \leq \text{SCORAD} \leq 50$ et/ou $8 \leq \text{EASI} \leq 21$) et sévère ($\text{SCORAD} > 50$ et/ou $\text{EASI} > 21$). Dans les formes modérées et sévères, la qualité de vie des patients est fortement altérée, principalement en raison du prurit, de troubles du sommeil, ainsi que du caractère stigmatisant

¹ Hello M. et al. Dermatite atopique de l'adulte. La Revue de médecine interne 2016;37:91-9

² Wallach D. La dermatite atopique de l'adulte. Février 2015. Disponible sur <http://www.fondation-dermatiteatopique.org/fr/espace-patients-parents-famille/actualites/la-dermatite-atopique-de-ladulte>

³ CEDEF. Item 114 - Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte : dermatite (ou eczéma) atopique. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2008;135S:F80-F87

⁴ Klinnert MD et al. Role of behavioral health in management of pediatric atopic dermatitis. Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol 2018;120:42-48.e8.

⁵ **SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)** : Score composite d'évaluation par l'investigateur de l'étendue et de la sévérité de l'eczéma ainsi que de l'intensité du prurit et des troubles du sommeil évalués par le patient selon une échelle validée spécifique de la DA allant de 0 à 103 (état le plus sévère). Une variation de 8,7 est considérée comme cliniquement significative.

⁶ **Score EASI (Eczema Area and Severity Index)** : Score composite évalué par l'investigateur d'étendue et de sévérité de l'eczéma selon une échelle validée de 0 à 72 (état le plus altéré). Une variation de 6,6 est considérée comme la différence minimale cliniquement importante.

des lésions cutanées qui ont un retentissement psychologique et socio-professionnel. L'impact de cette dermatose sur la qualité de vie des patients est important^{1,7}.

Épidémiologie

La prévalence de la DA chez l'adulte n'est pas connue avec précision, elle toucherait environ 3,5 % de la population en France et entre 2 et 5 % en Europe^{8,9}. Elle serait plus importante chez l'adolescent, de l'ordre de 14,3 %.

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif de la prise en charge est globalement d'améliorer la qualité de vie des patients en traitant les lésions cutanées, en prévenant le risque de surinfection lors des poussées, de rechutes précoces et de xérodermie. Il convient de traiter tous les patients hors poussées inflammatoires par des mesures adjuvantes (hygiène, émoullissants) et de traiter précocement les rechutes.

Chez l'adulte :

Selon les recommandations internationales^{10,11}, la prise en charge des poussées aiguës repose dans un premier temps sur l'utilisation de traitements topiques : dermocorticoïdes, très efficaces à court terme et bien tolérés, bien que l'adhésion au traitement soit perfectible compte tenu de la corticophobie des patients, et en cas d'échec/contre-indication aux dermocorticoïdes, un inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus). Eventuellement on peut avoir recours à la technique du « wet wrapping ».

La photothérapie est principalement recommandée dans la prise en charge de la phase chronique mais peut être utilisée en deuxième ligne dans les poussées aiguës en cas d'échec des traitements locaux bien que son accessibilité limite son utilisation.

Les traitements systémiques sont réservés aux DA chroniques, sévères et résistantes aux dermocorticoïdes ou à la photothérapie sans qu'il n'existe de données suffisantes pour recommander un schéma optimal de traitement. Le choix du traitement systémique dépend de différents facteurs, notamment les comorbidités, l'âge, l'expérience clinique ou un éventuel désir de grossesse.

En France, les corticoïdes systémiques ne sont pas recommandés, même en cure courte, en raison du risque de rebond de la maladie à l'arrêt du traitement.

On dispose actuellement de traitements systémiques non biologiques, parmi lesquels la ciclosporine utilisée en première intention, et des médicaments utilisés hors AMM (méthotrexate, mycophénolate mofétil et azathioprine). L'utilisation de ces derniers repose sur un niveau de preuve scientifique insuffisant et, comme pour la ciclosporine, elle doit être limitée dans le temps en raison d'un profil de tolérance défavorable à long terme.

On dispose également depuis peu de traitements biologiques anti-interleukine, un anti-IL4 et anti-IL13, le dupilumab (2017) et un anti IL-13, le tralokinumab (juin 2021) administrés par voie sous-cutanée, et de trois inhibiteurs de janus kinase administrés par voie orale, le baricitinib (anti JAK 1 et 2, en 2020), l'upadacitinib (anti JAK 1 et JAK 1/3, en 2021) et l'abrocitinib (anti JAK1, en 2022). Ces traitements

⁷ Karimkhani C. et al. Global burden of skin disease as reflected in Cochrane Database of Systematic Reviews. *JAMA Dermatol* 2014;150:945–51.

⁸ Harrop J. et al. Eczema, atopy and allergen exposure in adults: A population-based study. *Clin Exp Allergy* 2007;37:52635.

⁹ Wollenberg A. et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2016;30:729–47

¹⁰ Sidbury R. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:327–49

¹¹ Wollenberg A et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:2717–44.

sont recommandés par la Commission de la Transparence en cas d'échec d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

L'alitrétinoïne (TOCTINO), un rétinoïde systémique, a une AMM uniquement dans le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains après échec des dermocorticoïdes puissants.

Chez l'adolescent :

La prise en charge des poussées aiguës repose dans un premier temps, comme chez l'adulte, sur l'utilisation de dermocorticoïdes, très efficaces à court terme et bien tolérés, bien que l'adhésion au traitement soit perfectible compte tenu de la corticophobie des patients. Eventuellement on peut avoir recours à la technique du « wet wrapping ».

En cas d'échec des dermocorticoïdes, l'arsenal thérapeutique disponible chez l'adolescent est plus restreint que celui de l'adulte. Chez l'enfant et l'adolescent, le tacrolimus topique a une AMM, comme chez l'adulte, dans le traitement des poussées et le traitement d'entretien de la DA modérée à sévère en cas d'échec ou de contre-indication des dermocorticoïdes et il est proposé dans les recommandations¹¹ à ce stade de la stratégie. Toutefois, son remboursement en France est pris en charge uniquement dans la DA sévère pour le traitement des poussées¹².

Le tacrolimus topique a une AMM dans le traitement de la DA sévère de l'enfant et l'adolescent en cas d'échec ou de contre-indication des dermocorticoïdes et il est proposé dans les recommandations⁹ à ce stade de la stratégie, toutefois, la Commission de la Transparence a considéré que son service médical rendu dans cette tranche d'âge était insuffisant et son remboursement est pris en charge en France uniquement chez l'adulte.

La photothérapie est utilisée de façon très marginale dans la population pédiatrique en raison du peu de données disponibles chez ces patients, des conditions d'administration qui nécessitent des visites pluri-hebdomadaires chez un dermatologue équipé et la toxicité cumulative grave (risque mutagène/carcinogène notamment).

En cas d'échec du traitement topique, on dispose depuis peu de traitements systémiques validés chez l'adolescent : un inhibiteur des interleukines 4 et 13 (anti-IL4 et 13), le dupilumab, un inhibiteur de l'interleukine 13 (anti-IL13), le tralokinumab et un inhibiteur de janus kinase (anti-JAK), l'upadacitinib. Un traitement par ciclosporine peut être envisagé, selon son AMM, uniquement à partir de 16 ans. Auparavant, seuls des traitements systémiques immunosuppresseurs, de faible niveau de preuve et dont la toxicité limite leur utilisation dans le temps, étaient recommandés dans la population pédiatrique mais utilisés en dehors de leur AMM, tels que le méthotrexate, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

- Chez l'adulte

Chez l'adulte, les traitements systémiques disposant actuellement d'une AMM dans la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique sont la ciclosporine, le dupilumab, le baricitinib, le tralokinumab, l'upadacitinib et l'abrocitinib. Tous ces médicaments sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents. Les conclusions des évaluations de la Commission relatives à ces médicaments sont rappelées dans le Tableau 1.

¹² Voir l'avis de la Commission de la transparence de réévaluation de PROTOPIC (tacrolimus) du 20 juillet 2022.

Les autres immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM dans la DA mais recommandés chez l'adulte^{10,11,13,14} sont le méthotrexate (très nombreuses spécialités et génériques par voie orale et injectable), l'azathioprine (IMUREL, laboratoire HAC PHARMA et génériques des laboratoires EG, MYLAN et TEVA) et le mycophénolate mofétil (CELL-CEPT laboratoire ROCHE SAS et nombreux génériques). Ils sont utilisés dans la DA réfractaire aux autres traitements systémiques, notamment en cas d'échec de la ciclosporine (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication). De ce fait, ils sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation.

- Chez l'adolescent

Chez l'adolescent, les traitements disposant d'une AMM dans la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique sont la ciclosporine à partir de 16 ans, le dupilumab, le tralokinumab et l'upadacitinib. Les conclusions de la Commission pour les médicaments ayant une AMM chez l'adolescent dans la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique sont présentées dans le Tableau 2.

Les autres immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM dans la DA mais recommandés chez l'adolescent¹¹ sont le méthotrexate (très nombreuses spécialités et génériques par voie orale et injectable), l'azathioprine (IMUREL, laboratoire HAC PHARMA et génériques des laboratoires EG, MYLAN et TEVA) et le mycophénolate mofétil (CELL-CEPT laboratoire ROCHE SAS et nombreux génériques) sont utilisés dans la DA réfractaire aux autres traitements systémiques, notamment la ciclosporine. De ce fait, ils sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation.

Tableau 1 : Rappel des conclusions de la Commission concernant les médicaments ayant une AMM dans la dermatite atopique chez l'adulte

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Agent immunosuppresseur				
NEORAL (ciclosporine) Novartis Pharma	Patients atteints de dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique.	03/12/2014 (modification de l'indication) 21/06/2017 (renouvellement)	Important	-
	Indication initiale : Formes sévères de DA de l'adulte, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques (photothérapie et/ou chimiothérapie).	08/04/1998 (Extension d'indication)	Important	ASMR II , comparable à SANDIMMUN ¹³ , dans la dermatite atopique de l'adulte.
Anti-interleukines				
DUPIXENT (dupilumab) Sanofi Aventis	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.	11/07/2018 (inscription)	Important uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Insuffisant dans les autres cas.	ASMR III dans la stratégie de prise en charge des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

¹³ SANDIMMUN n'est plus commercialisé en France à ce jour.

¹⁴ L'ensemble des spécialités SANDIMMUN ont été radiées en 2017.

ADTRALZA (tralokinumab) <i>Leo Pharma</i>	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	27/10/2021 (Inscription)	Important uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Insuffisant dans les autres cas.	ASMR V par rapport à la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.
Anti-JAK				
CIBINQO (abrocitinib) <i>Pfizer</i>	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte nécessitant un traitement systémique.	09/03/2022 (Inscription)	Important uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Insuffisant dans les autres cas.	ASMR IV par rapport à DUPIXENT (dupilumab) chez les patients atteints de dermatite atopique qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.
OLUMIANT (baricitinib) <i>Lilly</i>	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	03/02/2021 (Extension d'indication)	Faible uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Insuffisant dans les autres cas.	ASMR V dans la stratégie thérapeutique de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.
RINVOQ (upadacitinib) <i>Abbvie</i>	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.	15/12/2021 (Inscription)	Important uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine chez les patients adultes . Insuffisant dans les autres cas.	ASMR IV par rapport à DUPIXENT (dupilumab) chez l'adulte atteint de dermatite atopique qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

Tableau 2 : Rappel des conclusions de la Commission concernant les médicaments ayant une AMM dans la dermatite atopique chez l'adolescent

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Agent immunosuppresseur				
NEORAL (ciclosporine) <i>Novartis Pharma</i>	Patients atteints de dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique.	03/12/2014 (suppression de l'adulte dans l'indication) 21/06/2017 (renouvellement)	Important	-
	Rappel de l'indication initiale chez l'adulte : Formes sévères de DA de l'adulte, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques (photothérapie et/ou chimiothérapie).	08/04/1998 (Extension d'indication)	Important	ASMR II , comparable à SANDIMMUN ¹³ , dans la dermatite atopique de l'adulte.

Anti-interleukines

DUPIXENT (dupilumab) <i>Sanofi-Aventis</i>	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique.	11/03/2020 (extension d'indication)	Important	ASMR III dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 et plus qui nécessite un traitement systémique.
ADTRALZA (tralokinumab) <i>Leo Pharma</i>	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans qui nécessitent un traitement systémique.	30/08/2023 (extension d'indication)	Important	ASMR III dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 et plus qui nécessite un traitement systémique, comme DUPIXENT (dupilumab).

Anti-JAK

RINVOQ (upadacitinib) <i>Abbvie</i>	RINVOQ est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.	15/12/2021 (Ins-cription)	Important , chez les patients adolescents âgés de 12 ans et plus et qui nécessite un traitement systémique.	ASMR V dans la prise en charge de la dermatite atopique de l' adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique, celle-ci comportant DUPIXENT (dupilumab).
---	--	---------------------------	---	--

➔ Traitements non-médicamenteux

Néant.

La photothérapie est utilisée à un stade plus précoce de la stratégie thérapeutique, elle n'est donc pas retenue comme un CCP.

2.3 Couverture du besoin médical

Chez l'adulte :

Compte tenu de la prise en charge thérapeutique actuelle et du peu d'alternatives disponibles, notamment en cas d'échec de la ciclosporine, le besoin médical est considéré comme partiellement couvert dans la DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. De ce fait, chez l'adulte, il existe un besoin médical à disposer de traitements efficaces (sur le prurit, les lésions cutanées, la prévention du risque de surinfection lors des poussées, des rechutes précoces et de la xérodémie) et bien tolérés au long cours permettant d'améliorer la qualité de vie des patients.

Chez l'adolescent :

Compte tenu de la prise en charge thérapeutique actuelle et des alternatives disponibles qui sont moins nombreuses que chez l'adulte, la ciclosporine n'étant utilisable qu'à partir de 16 ans, les immunosuppresseurs étant difficiles d'utilisation dans cette tranche d'âge et le dupilumab étant le seul autre médicament à avoir obtenu une AMM chez l'adolescent, le besoin médical est considéré comme partiellement couvert dans la DA modérée à sévère de l'adolescent qui nécessite un traitement systémique. De ce fait, chez l'adolescent, il existe un besoin médical à disposer de traitements efficaces (sur le prurit, les lésions cutanées, la prévention du risque de surinfection lors des poussées, des rechutes précoces et de la xérodémie) et bien tolérés au long cours permettant d'améliorer la qualité de vie des patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Les nouvelles données disponibles comportent :

- les nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance fournies pour les différents médicaments réévalués récapitulées dans le Tableau 3 ;
- les données de tolérance l'étude ORAL SURVEILLANCE, une étude **de tolérance de phase IIIb/IV** (N = 4 362) **comparant le tofacitinib à deux doses (5 mg et 10 mg, deux fois par jour) aux anti-TNF α** ;
- les données actualisées de pharmacovigilance,
- des données observationnelles sur les conditions d'utilisation en vie réelle des anti-JAK (cf paragraphe Données d'utilisation).

Tableau 3 : Résumé des nouvelles données disponibles pour chaque spécialité.

Nom du médicament	Efficacité	Tolérance	Données observationnelles
CIBINQO (abrocitinib)	– Aucune nouvelles données	– Analyse intégrée de la tolérance de l'abrocitinib réalisée à partir des phases II et phases III précédemment examinées (non décrit dans l'avis).	
OLUMIANT (baricitinib)	– Données d'efficacité à long terme jusqu'à 104 semaines (soit 2 ans) issues des études BREEZE-AD3 (JAHN) et BREEZE-AD4 (JAIN)	– Données de tolérance à long terme	– Données de l'étude observationnelle B023 – Données issues d'une revue de la littérature (non retenue) ¹⁵
RINVOQ (upadacitinib)	– Nouvelles données issues du suivi des patients inclus dans les études MEASURE Up 1, MEASURE Up 2 et AD Up jusqu'à 76 semaines, – Données issues de méta-analyses [Wan et al. (2022), Sedeh FB et al. (2022), Nusbaum et al. (2022)]	– Nouvelles données issues du suivi des patients inclus dans les études MEASURE Up 1, MEASURE Up 2, AD Up et HEADS-UP, – Données issues de méta-analyse [Wan et al. (2022)], – Données de tolérance regroupées à long terme de toutes indications confondues	

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Données cliniques de CIBINQO (abrocitinib) dans la DA de l'adulte

3.2.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 09/03/2022)

Dans son avis du 09/03/2022 (SMR important uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine et ASMR IV versus DUPIXENT), l'efficacité et la tolérance de l'abrocitinib (CIBINQO) ont été évaluées dans 5 études de phase III de supériorité, randomisées, en double aveugle dont :

¹⁵ uniquement une étude retenue lors de la recherche bibliographique mais les résultats ne seront pas décrits compte tenu des effectifs très limités avec uniquement 51 patients.

- deux études versus comparateur actif et en association aux traitements de fond topiques, réalisées chez l'adulte, dont l'une versus dupilumab (**JADE DARE**) et l'autre versus placebo et versus dupilumab (**JADE COMPARE**),
- et trois études en monothérapie versus placebo, réalisées chez l'adulte et l'adolescent (**JADE MONO-1, JADE MONO-2, JADE REGIMEN**).

Les patients de ces 5 études étaient atteints d'une DA modérée à sévère définie par un score IGA ≥ 3 , un score EASI¹⁶ ≥ 16 , une atteinte de la surface corporelle ≥ 10 % et un score de prurit PP-NRS¹⁹ ≥ 4 à l'inclusion, avant la randomisation. Les patients qui avaient déjà eu une réponse inadéquate ou pour lesquels les traitements topiques étaient médicalement déconseillés, ou qui avaient reçu des traitements systémiques étaient éligibles à l'inclusion.

La Commission a estimé que :

- **La supériorité de l'abrocitinib 100 mg et 200 mg par rapport au placebo a été démontrée** de façon robuste, dans plusieurs études indépendantes randomisées, en double-aveugle, multicentriques, avec contrôle du risque α , ayant mis en évidence une quantité d'effet importante, en termes de réponses IGA 0 ou 1¹⁷, EASI-75 (amélioration de l'EASI de 75 % par rapport à l'inclusion), et de prurit après 12 semaines de traitement (critères de jugement hiérarchisés), en monothérapie (études JADE MONO-1 et 2) ou en association à un traitement de fond topique (étude JADE COMPARE) chez des patients adultes ou adolescents.
- **La supériorité de l'abrocitinib 200 mg a été démontrée par rapport au dupilumab**, sur la réponse EASI-90 à la semaine 4 (28,5 % versus 14,6 %, $p < 0,0001$) qui a été maintenu également à la semaine 16 (54,3 % versus 41,9 %, $p < 0,0008$) et le pourcentage de répondeurs PP-NRS4 à la semaine 2 (48,2 % versus 25,5 %, $p < 0,0001$) dans l'étude JADE DARE.
- La probabilité d'une absence de poussée au cours de la période d'entretien chez les patients répondeurs au traitement d'induction, a été plus faible dans le groupe placebo (19,1 %) comparativement au groupe abrocitinib 200 mg (81,1 %, $p < 0,0001$) et au groupe abrocitinib 100 mg (57,4 %, $p < 0,0001$) dans l'étude JADE REGIMEN.
- **On ne dispose pas de données versus ciclosporine**, qui est actuellement le traitement systémique de 1^{re} intention après échec des dermocorticoïdes. Aucun des autres traitements systémiques actuellement disponibles n'a été comparé à la ciclosporine, par conséquent, la place de ces médicaments dans la stratégie se situe après échec de la ciclosporine.
- **On ne dispose pas de données chez les patients en échec de la ciclosporine**, place actuelle dans la stratégie thérapeutique des autres traitements systémiques actuellement disponibles. Dans les études cliniques fournies, on dispose uniquement des analyses en sous-groupes exploratoires chez les patients ayant des antécédents de traitement systémique (10 à 15 % des patients avaient un antécédent de traitement par ciclosporine). Les résultats de ces analyses ont suggéré la supériorité de l'abrocitinib 100 mg et 200 mg, en monothérapie ou en association à des traitements de fond topiques, par rapport au placebo dans les deux sous-

¹⁶ **Score EASI (Eczema Area and Severity Index)** : Score composite évalué par l'investigateur d'étendue et de sévérité de l'eczéma selon une échelle validée de 0 à 72 (état le plus altéré). Une variation de 6,6 est considérée comme la différence minimale cliniquement importante.

¹⁷ **IGA-AD (« Investigator Global Assessment »)** : score d'évaluation global de la DA par l'investigateur coté de 0 (lésions claires) à 4 (atteinte sévère).

groupes de patients avec ou sans antécédents de traitements systémiques (résultats non décrits du fait de leur caractère exploratoire).

- **L'impact sur la qualité de vie des patients n'a pas été démontré** or celle-ci est particulièrement altérée dans cette affection.
- Un doute sur la transposabilité des résultats persiste dans la mesure où la posologie variable en traitement d'entretien, telle que recommandée par le RCP, et la dose de 50 mg par jour n'ont pas été évaluées dans les études cliniques.¹⁸
- Des incertitudes existent sur le maintien de l'efficacité au-delà de 26 semaines de traitement pour les critères évaluant la sévérité de la maladie et l'intensité du prurit, et au-delà de 52 semaines pour la probabilité d'absence de poussée au cours de la phase d'entretien chez des patients répondeurs au traitement d'induction.
- Le profil de tolérance de l'abrocitinib a été comparable à celui observé avec les autres inhibiteurs de janus kinases. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été l'acné, les nausées, les céphalées, les vomissements, une élévation des créatines phosphokinases (CPK), des douleurs abdominales hautes, un herpès simplex et des vertiges. L'abrocitinib est également contre-indiqué chez la femme enceinte et une contraception efficace doit être mise en place chez la femme en âge de procréer, ce qui n'est pas le cas avec le dupilumab pour lequel le RCP précise qu'il peut être utilisé pendant la grossesse si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel pour le fœtus. Une importance particulière doit être portée au risque d'événement thromboembolique veineux ou de zona, considéré comme risque important identifié, de même que l'apparition de tumeurs malignes ; le risque cardiovasculaire, le risque d'infection graves, y compris la tuberculose, la perforation gastro-intestinale, des myopathies et des risques de fractures ainsi qu'une malformation fœtale après exposition in utero sont considérés comme risques importants potentiels dans le PGR.

3.2.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique depuis le précédent avis de la Commission (avis du 09/03/2022).

3.2.2 Données cliniques d'OLUMIANT (baricitinib) dans la DA de l'adulte

3.2.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 03/02/2021)

Dans son avis du 03/02/2021 (SMR faible uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine et ASMR V dans la stratégie thérapeutique), l'efficacité et la tolérance

¹⁸ Pour rappel, le RCP précise qu'au cours du traitement, la dose peut être diminuée ou augmentée en fonction de la tolérance et de l'efficacité et qu'en traitement d'entretien, la dose efficace la plus faible doit être envisagée. Par ailleurs, le dosage de CIBINQO (abrocitinib) à 50 mg a été autorisé en l'absence d'évaluation de la dose de HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation 39/48 Avis version définitive 50 mg par jour dans les études. Le CHMP a considéré que cette dose serait particulièrement adaptée aux patients qui ont un risque accru d'exposition en raison de la sévérité de la maladie et en cas de co-médication.

d'OLUMIANT (baricitinib) ont été évaluées dans 5 études de phase III ayant inclus des patients traités par baricitinib en monothérapie ou en association avec les dermocorticoïdes (DC) :

- les études **J AHL** et **J AHM**, avec un protocole similaire, sont deux études de 16 semaines ayant comparé le baricitinib en monothérapie, à la posologie quotidienne de 1 mg (dose non retenue dans l'AMM), 2 mg ou 4 mg, au placebo, chez des adultes atteints de DA modérée à sévère et nécessitant un traitement systémique ;
- l'étude **J AIY**, d'une durée de 16 semaines, ayant évalué le baricitinib à la dose quotidienne de 2 mg et 4 mg, en association aux DC, par rapport à l'association placebo plus DC, chez des patients atteints d'une DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique ;
- l'étude **J AIN**, d'une durée de 104 semaines, dont on dispose des résultats à la semaine 16, évaluant le baricitinib, à la dose quotidienne de 1 mg, 2 mg et 4 mg, en association aux DC, par rapport à l'association placebo plus DC, chez des patients atteints d'une DA modérée à sévère **en échec (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication) de la ciclosporine** ;
- l'étude **J AHN**, une étude d'extension des études J AHL, J AHM et J AIY de 104 semaines, dont on dispose des résultats à la semaine 52, et au cours de laquelle tous les patients inclus ont été traités par baricitinib 2 mg ou 4 mg.

Les patients de ces 5 études étaient atteints d'une DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique, définie par un score IGA ≥ 3 , un score EASI ≥ 16 , une atteinte de la surface corporelle $\geq 10\%$ à l'inclusion, avant la randomisation. Les patients qui avaient déjà eu une réponse inadéquate ou pour lesquels les traitements topiques étaient médicalement déconseillés, ou qui avaient reçu des traitements systémiques étaient éligibles à l'inclusion.

La Commission a estimé que :

- **La supériorité du baricitinib 4 mg par rapport au placebo a été démontrée, en association ou non aux DC**, dans la DA modérée à sévère chez des patients en échec des traitements topiques, dans quatre études de bonne qualité méthodologique (comparatives, randomisées, en double aveugle, multicentriques, avec contrôle du risque alpha pour le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires). Cette supériorité a également été démontrée, en association aux DC, chez des patients qui étaient en échec de la ciclosporine en raison d'une efficacité insuffisante, principalement, d'une intolérance ou d'une contre-indication (pré-existante ou survenue au cours du traitement par ciclosporine).
- En revanche, **le baricitinib 2 mg a été supérieur au placebo uniquement en monothérapie** chez des patients qui étaient en échec des traitements topiques mais dont la moitié avaient reçu précédemment des traitements systémiques (20 à 40 % par ciclosporine). Aucune différence significative versus placebo n'a été démontrée dans l'étude J AIN qui a inclus uniquement des patients en échec (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication) de la ciclosporine. Dans l'AMM, la dose de 4 mg a été retenue mais 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.
- Les réponses cliniques observées sur les critères de jugement principaux et secondaires ont été modestes. Les différences observées sur le critère de jugement principal des différentes études ont été de l'ordre de 5 à 15 % versus placebo alors que les hypothèses de ces études prévoient des différences de 20 à 25 %. Par ailleurs, les différences, en termes de qualité de vie observées en faveur du baricitinib 2 mg et 4 mg, appréciée par l'item 2 du score ADSS à S16 (évaluation de la qualité du sommeil), bien que statistiquement significatives, n'ont pas été cliniquement pertinentes.

- **On ne dispose pas de données robustes en termes de qualité de vie** sur une échelle évaluant plusieurs dimensions de la qualité de vie, tel que le score DLQI classiquement utilisé dans les maladies dermatologiques, démontrant la supériorité du baricitinib par rapport au placebo. En effet, plusieurs échelles ont été utilisées dans les études mais uniquement à des fins exploratoires.
- Le profil de tolérance, établi avec un recul de 68 semaines d'exposition, a été similaire à celui observé dans la polyarthrite rhumatoïde avec principalement des infections (rhinopharyngite ou une infection des voies aériennes supérieures majoritairement) et une céphalée, cependant une différence concernant la survenue d'*herpes simplex* apparaît plus fréquente chez les patients atteints de dermatite atopique (jusqu'à 7 %). A noter également, le risque important de zona qui a été ajouté au RCP. Etant donné l'activité immunosuppressive du baricitinib, des données de tolérance à plus long terme sont nécessaires pour évaluer les risques immunogènes et tumoraux.
- Dans l'état actuel des données, on ne dispose pas de données d'efficacité comparatives au-delà de 16 semaines dans une maladie chronique pouvant nécessiter un traitement de longue durée.
- On peut regretter également **l'absence de comparaison avec le dupilumab (DUPIXENT), notamment en cas d'échec de la ciclosporine**, alors qu'elle était possible (AMM de DUPIXENT octroyée le 26/09/2017). De même dans les 3 études n'ayant pas inclus de patients réfractaires à la ciclosporine, on peut regretter l'absence de comparaison à celle-ci.

3.2.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Depuis l'avis rendu par la Commission de la Transparence (avis du 03/02/2021), le laboratoire a fourni de nouvelles données d'efficacité :

- les données de suivi d'efficacité à long terme jusqu'à 104 semaines (soit 2 ans) issues des études **JAHN et JAIN** ;
- des nouvelles données en vie réelle, issue d'une revue de la littérature scientifique, dont les résultats ne seront pas décrits car ils portent uniquement sur une étude avec des effectifs très limités avec seulement 51 patients.

→ Résultats de l'étude JAHN jusqu'à 104 semaines

Objectif

Pour rappel, l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité à long terme du baricitinib chez les patients considérés comme répondeurs ou répondeurs partiels à l'entrée dans l'étude.

Il s'agissait d'une étude d'extension des études JAHL, JAHM et JAIY de 104 semaines, dont les résultats à la semaine 52 ont déjà été examinés par la Commission lors de l'évaluation initiale, et au cours de laquelle tous les patients inclus ont été traités par baricitinib 2 mg ou 4 mg.

On dispose désormais des résultats jusqu'à la semaine 104 soit 2 ans de suivi.

Schéma de l'étude

Pour rappel, l'étude a été divisée en 3 périodes :

- **Période 1** (S0 à S52) :
 - Patients répondeurs ou répondeurs partiels à S0 : poursuite du traitement initial
 - Patients non-répondeurs à S0 dans les groupes placebo, baricitinib 1 et 2 mg : nouvelle randomisation (1:1) pour recevoir baricitinib 2 mg ou 4 mg.
 - Patients non-répondeurs dans le groupe baricitinib 4 mg : poursuite du traitement

Les patients avaient la possibilité de recevoir un traitement de secours.

- **Période 2** (S52 à S104) :
 - Répondeurs chez les patients traités par baricitinib 2 ou 4 mg : inclusion dans une étude de diminution de dose / arrêt de traitement :
 - les patients traités par 4 mg étaient à nouveau randomisés (1:1:1) pour recevoir baricitinib 4 mg ou 2 mg ou placebo ;
 - les patients traités par 2 mg étaient à nouveau randomisés (1:1:1) pour recevoir baricitinib 2 mg ou 1 mg ou placebo.

En cas d'aggravation de la pathologie (IGA \geq 3), les patients pouvaient être retraités par leur traitement initial.

Les patients non-éligibles à cette étude de diminution de dose / arrêt de traitement poursuivaient le traitement reçu au cours de la période 1. En cas d'aggravation de la pathologie (IGA \geq 3), les patients traités par baricitinib 1 mg pouvaient recevoir du baricitinib 2 ou 4 mg (1:1) et ceux traités par baricitinib 2 ou 4 mg restaient sous leur traitement initial.

- **Période 3** : période de suivi de 28 jours.

Résultats

Les résultats exploratoires suggèrent un maintien de la réponse au traitement par baricitinib (2 mg/j ou 4 mg/j) en monothérapie ou en association aux DC chez des patients traités jusqu'à 2 ans (104 semaines) dans l'étude de phase III d'extension à long terme évaluant l'efficacité et la tolérance du baricitinib à long terme chez les patients issus des études de phase III, JAHL, JAHM et JAIY ainsi que de l'étude de phase II, JAHG.

En outre, les résultats suggèrent la possibilité d'ajuster la dose de baricitinib (réduction de dose, augmentation de dose) chez des patients répondeurs partiels.

→ Résultats de l'étude JAIN jusqu'à 104 semaines

Objectif

A titre de rappel, l'objectif principal de l'étude était de démontrer la supériorité de baricitinib, à la posologie quotidienne de 2 mg ou 4 mg, en association aux DC, par rapport au placebo associé aux DC, chez des patients adultes atteints de DA modérée à sévère en situation d'échec, d'intolérance ou ayant une contre-indication à un traitement par ciclosporine.

Dans le précédent avis de la Commission de la Transparence, on disposait des données jusqu'à la semaine 52. Désormais, les résultats issus de la période en double aveugle d'extension à long terme allant de la semaine 52 à la semaine 104 sont disponibles.

Schéma de l'étude

A titre de rappel, l'étude a été divisée en 5 périodes :

- Période 1 : période allant du 35^e au 8^e jour précédant la visite n°2 (correspondant à la semaine 0), au cours de laquelle l'éligibilité des patients a été évaluée ;
- Période 2 : période en double-aveugle, comparative versus placebo allant de la semaine 0 à la semaine 52 avec évaluation du critère de jugement principal à la semaine 16 ;
- **Période 3 : période en double-aveugle, d'extension à long terme allant de la semaine 52 à la semaine 104 afin d'évaluer l'effet de la diminution de dose ;**
- Période 4 : période de relai de la phase d'extension allant de la semaine 104 à la semaine 200. Au cours de cette période, les patients poursuivent le traitement reçu au cours de la période 3 ;
- Période 5 : période de suivi de 28 jours.

Méthode d'analyse des résultats

En fonction du type de censure, deux types d'analyses ont été réalisés :

- Censure primaire : les patients étaient considérés comme non-répondeurs après traitement de secours ou arrêt définitif du traitement à l'étude (analyse principale)
- Censure secondaire : les patients étaient considérés comme non-répondeurs après arrêt définitif du traitement à l'étude.

Pour l'analyse des données à plus long terme à 52 et 104 semaines, les résultats avec censure secondaire ont été pris en compte.

Résultats

Les résultats présentés dans le Tableau 3 rappellent que les pourcentages de répondeurs EASI-75 sous baricitinib 2 mg ou 4 mg ont été maintenus au cours du temps jusqu'à 52 semaines de suivi.

Tableau 4 : Résultats sur la réponse EASI-75 jusqu'à la semaine 52 - NRI

Population ITT	Placebo N = 93	Baricitinib 2 mg N = 185	Baricitinib 4 mg N = 92
Semaine 16, NRI			
Réponse EASI-75, n (%)	18 (19,4)	51 (27,6)	32 (34,8)
IC _{95%}	[12,6 ; 28,5]	[21,6 ; 34,4]	[25,8 ; 44,9]
Semaine 52, NRI			
Réponse EASI-75, n (%)	23 (24,7)	47 (25,4)	29 (31,5)
IC _{95%}	[17,1 ; 34,4]	[19,7 ; 32,1]	[22,9 ; 41,6]

Concernant la période 4, tous les patients randomisés à l'inclusion (semaine 0) pour recevoir du baricitinib 4 mg/j ou du baricitinib 2 mg/j et qui :

- avaient atteints un score IGA de 0, 1 ou 2 à la semaine 52 ;
- n'avaient pas eu d'absence d'interruption de traitement au cours des 52 semaines de traitement ;
- n'avaient pas utilisés de dermocorticoïdes de puissance forte dans les 14 jours précédents

étaient éligibles à cette analyse de diminution de dose.

A la semaine 52, 81 patients répondeurs aux critères ci-dessus ont été éligibles à cette analyse. Les patients initialement sous baricitinib 4 mg/j, ont été rerandomisés (1 :1) :

- soit pour rester sous baricitinib 4 mg/j (n = 16) ;
- soit pour diminuer la dose et recevoir du baricitinib 2 mg/j (n = 16).

Les patients initialement sous baricitinib 2 mg/j, ont été rerandomisés (1 :1) :

- soit pour rester sous baricitinib 2 mg/j (n = 25) ;
- soit pour diminuer la dose et recevoir du baricitinib 1 mg/j (ces résultats ne seront pas décrits car le dosage à 1 mg n'est pas dans l'AMM de baricitinib).

A la semaine 104 :

- 50 % (n = 8/16) des patients ayant eu une réduction de dose de 4 mg/j à 2 mg/j de baricitinib ont maintenu le niveau de leur réponse clinique jusqu'à la semaine 104 ;
- 69 % (n = 11/16) des patients ayant maintenu leur dose baricitinib à 4 mg/j ont maintenu le niveau de leur réponse clinique jusqu'à la semaine 104.
- 72 % (n = 18/25) des patients ayant maintenu leur dose de baricitinib à 2 mg/j ont maintenu le niveau de leur réponse clinique jusqu'à la semaine 104.

3.2.3 Données cliniques de RINVOQ (upadacitinib) dans la DA de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans

3.2.3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 15/12/2021)

Dans son avis du 15/12/2021, la Commission avait octroyé à RINVOQ (upadacitinib) :

- chez l'adulte : un SMR important dans la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine et ASMR IV versus DUPIXENT (dupilumab) ;
- chez l'adolescent à partir de 12 ans : un SMR important dans la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique et une ASMR V dans la prise en charge de la DA de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique, celle-ci comportant DUPIXENT (dupilumab).

L'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib (RINVOQ) ont été évaluées initialement dans 4 études de phase III de supériorité, randomisées, en double-aveugle, dont 3 versus placebo et une versus dupilumab. Le traitement par upadacitinib a été administré dans ces études en monothérapie (**MEASURE-Up 1, MEASURE-Up 2, HEADS-Up**) ou en association aux DC (**étude AD-Up**).

Les patients de ces 4 études étaient atteints d'une DA modérée à sévère définie par un score IGA ≥ 3 , un score EASI ≥ 16 , une atteinte de la surface corporelle ≥ 10 % et un score PP-NRS¹⁹ ≥ 4 à l'inclusion, avant la randomisation. Les patients qui avaient déjà eu une réponse inadéquate ou pour lesquels les traitements topiques étaient médicalement déconseillés, ou qui avaient reçu des traitements systémiques étaient éligibles à l'inclusion.

Dans les études MEASURE-Up 1 et MEASURE-Up 2, chez l'adulte et l'adolescent, en monothérapie versus placebo, les patients inclus dans ces études avaient une surface corporelle atteinte supérieure à 45 %, une maladie modérée dans environ la moitié des cas (IGA = 3) ou sévère dans l'autre moitié des cas (IGA = 4), un score EASI d'environ 29 et un score NRS d'environ 7. Ils ont été randomisés dans un rapport 1 :1 :1 pour recevoir de l'upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg ou le

¹⁹ **PP-NRS (Peak Pruritus Numerical Rating Scale)** : échelle d'intensité du prurit coté de 0 (absence de prurit) à 10 (pire prurit imaginable), évaluée pendant les dernières 24 heures.

placebo. Les résultats ont montré la supériorité de l'upadacitinib 15 mg et 30 mg par rapport au placebo sur les 2 critères de jugement principaux (réponse EASI-75 et réponse IGA 0 ou 1 avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion), évalués à 16 semaines :

- Réponse EASI 75 :
 - MEASURE-Up 1 : 69,6 % et 79,7 % dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus 16,3 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$ pour les 2 comparaisons),
 - MEASURE-Up 2 : 60,1 % et 72,9 % dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus 13,3 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$ pour les 2 comparaisons).
- Réponse IGA 0 ou 1 :
 - MEASURE-Up 1 : 48,1 % et 62 % dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus 8,4 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$),
 - MEASURE-Up 2 : 38,8 % et 52 % dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus 4,7 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$ pour les 2 comparaisons).

La supériorité de l'upadacitinib 15 mg et 30 mg a également été démontrée sur l'ensemble des critères de jugement secondaires, incluant notamment la réponse EASI-90 et la variation du score de prurit WP-NRS à S16.

Dans l'étude AD-Up, en association aux DC, versus placebo, chez l'adulte et l'adolescent, les patients inclus dans cette étude avaient une surface corporelle atteinte supérieure à 45 %, une DA modérée (IGA < 3) chez environ 45 % des patients et sévère chez plus de 50 % des patients, un score EASI d'environ 29 et un score NRS d'environ 7. Les patients ont été randomisés 1 :1 :1 pour recevoir soit l'upadacitinib 15 mg + DC, l'upadacitinib 30 mg+ DC ou le placebo + DC. Les résultats ont montré la supériorité de l'upadacitinib 15 mg et 30 mg par rapport au placebo sur les deux critères de jugement principaux (réponse EASI-75 et réponse IGA 0 ou 1 avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion), évalués à 16 semaines (population ITT) :

- Pourcentage de répondeurs EASI-75 : 64,6 % et 77,1 % dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg + DC versus 26,4 % dans le groupe placebo + DC ($p < 0,001$ pour les 2 comparaisons).
- Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S16, avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion : 39,6 % et 58,6 % dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg + DC versus 10,9 % dans le groupe placebo + DC ($p < 0,001$ pour les 2 comparaisons).

La supériorité de l'upadacitinib 15 mg et 30 mg a également été démontrée sur l'ensemble des critères de jugement secondaires, incluant notamment la réponse EASI-90 et la variation du score de prurit WP-NRS à S16.

Dans l'étude HEADS-Up, versus dupilumab, chez l'adulte, les patients inclus dans cette étude avaient une surface corporelle atteinte supérieure à 45 %, une DA modérée (IGA < 4) dans 50 % des cas et sévère (IGA = 4) dans 50 % des cas, un score moyen EASI de 29,8 et score de prurit maximal moyen NRS hebdomadaire de 7,47. Dans le groupe upadacitinib, les patients ont reçu une dose quotidienne de 30 mg, et dans le groupe dupilumab les patients ont reçu une dose de charge de 600 mg à l'inclusion puis 300 mg toutes les deux semaines, pendant 24 semaines. Ils ont été randomisés dans un rapport 1 :1 pour recevoir l'upadacitinib 30 mg ou le dupilumab. Les résultats ont montré la supériorité de l'upadacitinib 30 mg par rapport au dupilumab :

- sur le critère de jugement principal évaluant le pourcentage de répondeurs EASI-75 à 16 semaines : 71 % versus 61,1 %, soit une différence de 10 % ($p = 0,006$) ;
- et sur les critères de jugements secondaires hiérarchisés, parmi lesquels :
 - le pourcentage de répondeurs EASI-90 à S16 : 60,6 % versus 38,8 % ($p < 0,001$),
 - la variation du score de prurit WP-NRS à S16 : -66,88 versus -49,04 ($p < 0,001$).

La Commission a estimé que :

- **les études sont de bonne qualité méthodologique avec une hiérarchisation des critères de jugement principaux et des critères de jugement secondaires**, ce qui a permis la démonstration d'une supériorité versus placebo ou, pour l'abrocitinib et l'upadacitinib uniquement, versus dupilumab, sur des critères de sévérité tels que les réponses IGA 0 ou 1 et EASI-75, classiquement utilisés dans l'évaluation des médicaments de la DA, mais aussi sur la réponse EASI-90, critère plus contraignant. On peut noter également une amélioration cliniquement pertinente par rapport au placebo ou au dupilumab sur le symptôme de prurit qui perturbe fortement le sommeil et qui a un fort impact sur la qualité de vie des patients,
- **l'efficacité de l'upadacitinib a été démontrée versus placebo sur la qualité de vie (critère de jugement secondaire hiérarchisé)** à l'aide de diverses échelles de qualité de vie explorant l'impact sur les activités quotidiennes, le sommeil, les symptômes, les relations sociales et l'impact émotionnel (l'anxiété, dépression). En particulier, la supériorité de l'upadacitinib a été démontrée en termes de pourcentage de patients ayant une amélioration cliniquement pertinente du score DLQI (≥ 4 points) avec une quantité d'effet importante (72 à 82 % de répondeurs dans les groupes upadacitinib versus 29 % dans le groupe placebo).
- **la supériorité de l'upadacitinib par rapport au dupilumab a été démontrée uniquement chez l'adulte à la dose de 30 mg**. Le RCP précise que chez l'adulte, la dose de 30 mg une fois par jour est appropriée chez les patients ayant un fort retentissement de la maladie et chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à la dose de 15 mg une fois par jour. Par conséquent, il est regrettable que la dose usuelle de 15 mg n'ait pas été évaluée dans l'étude HEADS-Up versus dupilumab, compte tenu d'une efficacité attendue moindre avec la dose de 15 mg, une relation effet-dose ayant été établie dans les études de phase II (voir l'EPAR) et confirmée dans les études de phase III. On ne dispose que des résultats exploratoires de la méta-analyse de comparaison indirecte en réseau qui ont suggéré la supériorité de l'upadacitinib aux doses de 15 mg et 30 mg par rapport au dupilumab, chez l'adulte et l'adolescent, quels que soit les antécédents de traitements (topiques et/ou systémiques), et, dans les analyses en sous-groupes chez les patients qui avaient un antécédent de traitement par ciclosporine, en monothérapie et en association aux DC, sur la réponse EASI 75. Ces résultats doivent être confirmés dans une étude clinique.
- **On ne dispose pas d'études spécifiques chez l'adolescent, notamment en comparaison au dupilumab**. Seules les études versus placebo (en monothérapie ou en association aux DC) ont inclus des adolescents (12-15 % de l'effectif total des études), et seules des données en sous-groupes exploratoires permettent d'étayer l'efficacité de l'upadacitinib dans cette tranche d'âge. Ces analyses ont suggéré une efficacité comparable chez l'adolescent par rapport à la population globale des études. Il convient de noter cependant que, dans le cadre d'une sous-étude des études MEASURE-Up 1 et 2, il est prévu d'inclure des patients adolescents supplémentaires. Ces résultats ne sont pas encore disponibles. Par ailleurs, compte tenu des dates d'obtention des AMM chez les adolescents, concomitantes entre le dupilumab et l'upadacitinib, une comparaison de ces deux traitements dans cette population n'était pas réalisable. Les résultats de la méta-analyse de comparaison indirecte en réseau chez l'adolescent ne sont pas exploitables compte tenu du peu d'études incluses dans le réseau et des analyses en sous-groupes exploratoires qui ont été réalisées pour obtenir des données chez l'adolescent avec l'upadacitinib.

- **On ne dispose pas de données versus ciclosporine**, qui est actuellement le traitement systémique de 1^{re} intention après échec des DC. Aucun des autres traitements systémiques actuellement disponible n'a été comparé à la ciclosporine, par conséquent, la place de ces médicaments dans la stratégie se situe après échec de la ciclosporine. Les résultats d'une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau ont suggéré une supériorité de l'upadacitinib 30 mg + DC par rapport à la ciclosporine, et une efficacité similaire à celle de la ciclosporine pour le dosage à 15 mg + DC, chez des patients naïfs de traitement systémique. Ces résultats doivent être confirmés par une étude clinique compte tenu des biais possibles avec ce type d'analyse.
- **On ne dispose pas de données chez les patients en échec de la ciclosporine**, place actuelle dans la stratégie thérapeutique des autres traitements systémiques actuellement disponibles. Dans les études cliniques fournies, on dispose uniquement des analyses en sous-groupes exploratoires chez les patients ayant des antécédents de traitement systémique (15 à 20 % des patients avaient un antécédent de traitement par ciclosporine). Les résultats de ces analyses ont suggéré la supériorité de l'upadacitinib 15 et 30 mg, en monothérapie ou en association aux DC par rapport au placebo ou au dupilumab dans cette sous-population. D'autres données de nature exploratoires issues d'une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau ont suggéré une supériorité de l'upadacitinib 15 mg et 30 mg par rapport au dupilumab, en monothérapie ou en association aux DC, sur le critère EASI-75, chez les patients adultes ayant précédemment reçu de la ciclosporine.
- **Le profil de tolérance de l'upadacitinib initialement évalué** dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez les patients qui nécessitent un traitement systémique a été similaire à celui retrouvé dans les autres indications de ce médicament ayant déjà évaluées par la Commission, principalement des infections (rhinopharyngite, infections respiratoires hautes, herpès buccal), de l'acné, des céphalées, une folliculite, une élévation des CPK). Il a été similaire à celui du dupilumab en ce qui concerne la nature des effets indésirables les plus fréquents. Toutefois, il faut noter avec l'upadacitinib un pourcentage plus important d'acné et de folliculite mais un pourcentage moins important de conjonctivite qu'avec le dupilumab. De plus, contrairement au dupilumab, l'upadacitinib nécessite le suivi de divers paramètres biologiques (hématologiques, lipidique, hépatiques) au cours du traitement. L'upadacitinib est également contre-indiqué chez la femme enceinte et une contraception efficace doit être mise en place chez la femme en âge de procréer, ce qui n'est pas le cas avec le dupilumab pour lequel le RCP précise qu'il peut être utilisé pendant la grossesse si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel pour le fœtus. Une importance particulière doit être portée au risque d'infection graves, y compris la tuberculose ou encore le zona, considéré comme risque important identifié, de même que l'apparition de tumeurs malignes ; le risque cardiovasculaire, le risque d'événement thromboembolique veineux, la perforation gastro-intestinale, des lésions hépatiques d'origine médicamenteuses ainsi qu'une malformation fœtale après exposition *in utero* sont considérés comme risques importants potentiels dans le PGR.

3.2.3.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Depuis l'avis rendu par la Commission de la Transparence (avis du 15/12/2021), le laboratoire a fourni de nouvelles données d'efficacité :

- les données de suivi d'efficacité de la population adolescente incluse dans les études cliniques MEASURE Up 1, MEASURE Up 2 et AD Up,

- de nouvelles données de méta-analyses, issue d'une revue de la littérature scientifique, ayant retenues 3 publications.

→ Données de suivi d'efficacité de la population adolescente incluse dans les études cliniques MEASURE Up 1, MEASURE Up 2 et AD Up

Pour rappel, l'objectif de ces nouvelles analyses était d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'upadacitinib chez tous les adolescents inclus dans ces 3 études jusqu'à la semaine 76

Toutefois compte tenu de la nature exploratoire de cette sous-étude chez l'adolescent (hors de la hiérarchisation des analyses), les données issues de sous-groupes de ces phases de suivi des 3 études cliniques MEASURE Up 1, MEASURE Up 2 et AD Up ne seront pas décrites.

→ Données issues des méta-analyses

Plusieurs méta-analyses ont évalué l'efficacité des différents traitements anti-JAK de la DA.

- **Méta-analyse de Wan et al. (2022)**

Objectif

L'objectif de cette revue de méta-analyse (Cochrane) était de comparer l'efficacité et la tolérance de trois anti-JAK oraux, l'abrocitinib, le baricitinib et l'upadacitinib, dans le traitement de la DA modérée à sévère.

Méthode

Cette méta-analyse en réseau a été réalisée conformément aux recommandations pour la réalisation de revues systématiques de la littérature et de méta-analyses (PRISMA), aux recommandations pour la réalisation de méta-analyse en réseau (PRISMA-NMA) et aux recommandations de la collaboration Cochrane (CC).

Les études sélectionnées étaient les études randomisées comparatives ayant évalué l'abrocitinib, le baricitinib ou l'upadacitinib versus placebo. Les études en association à un autre traitement et les études ayant inclus une population pédiatrique ont été exclues. Une première analyse a été réalisée afin d'identifier les études éligibles à partir des méta-analyses publiées. Une seconde recherche a été réalisée dans PubMed afin d'obtenir des études supplémentaires publiées entre février et juillet 2021.

Les critères de jugement évalués ont été :

- le pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1, avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion, et
- le pourcentage de répondeurs EASI-75,
- la tolérance, définie par l'apparition d'événements indésirables liés au traitement,

Résultats

Cette revue a conduit à retenir **10 études cliniques**, pour lesquelles une évaluation des critères de jugement EASI et IGA 0 ou 1 a été faite après 12 (abrocitinib) ou 16 (baricitinib et upadacitinib) semaines de traitement.

Parmi les études incluses, quatre ont comparé l'abrocitinib et le placebo, trois ont comparé le baricitinib et le placebo et deux ont comparé l'upadacitinib au placebo.

Le risque de biais était modéré pour 4 études et important pour 6 études.

Cette méta-analyse en réseau a suggéré les résultats suivants, compte-tenu des risques de biais méthodologiques identifiés : :

- La probabilité d'atteindre la réponse IGA 0 ou 1 (à 12 ou 16 semaines) a été plus importante qu'avec le placebo pour tous les traitements.
- L'upadacitinib a été associé à une plus grande probabilité pour atteindre la réponse IGA 0 ou 1 comparativement aux autres traitements :
 - abrocitinib versus upadacitinib : OR_{abrocitinib vs upadacitinib} = 0,32 IC_{95%} = [0,18 ; 0,67]
 - baricitinib versus upadacitinib : OR_{baricitinib vs upadacitinib} = 0,22 IC_{95%} = [0,11 ; 0,46]
 - abrocitinib versus baricitinib : OR_{abrocitinib vs baricitinib} = 1,48 IC_{95%} = [0,79 ; 3,02]
- Tous les anti-JAK étudiés sont associés à plus grande probabilité d'atteindre le EASI 75 qu'avec un placebo.
- L'upadacitinib a été associé à une plus grande probabilité pour atteindre la réponse EASI 75 comparativement aux autres traitements et l'abrocitinib à une plus grande probabilité d'atteindre la réponse EASI 75 comparativement au baricitinib :
 - abrocitinib versus upadacitinib : OR_{abrocitinib vs upadacitinib} = 0,41 IC_{95%} = [0,23 ; 0,75]
 - baricitinib versus upadacitinib : OR_{baricitinib vs upadacitinib} = 0,21 IC_{95%} = [0,12 ; 0,42]
 - abrocitinib versus baricitinib : OR_{abrocitinib vs baricitinib} = 1,92 IC_{95%} = [1,03 ; 3,57]

Il convient de noter que pour la plupart des molécules étudiées, différentes posologies ont été utilisées selon les études prises en compte dans le cadre de cette méta-analyse (études de phase II de recherche de dose notamment). Par ailleurs, le risque de biais a été important.

De plus, la transitivité ne peut être assurée en absence de description claire et comparée des critères d'éligibilité des études incluses et l'inclusion d'études exclusivement contre placebo interdit enfin de vérifier l'hypothèse de consistance également requise pour ces méta-analyses.

Les résultats de cette publication sont donc à interpréter avec prudence, notamment en termes de classement des différentes molécules les unes par rapport aux autres.

- **Méta-analyse de Sedeh FB et al. (2022)**

Objectif

L'objectif de cette méta-analyse était de comparer l'efficacité des traitements systémiques tels que le dupilumab, le tralokinumab, l'upadacitinib, le baricitinib et l'abrocitinib dans la DA modérée à sévère.

Méthode

Une revue systématique de la littérature suivant les directives PRISMA (Pre-ferred Reporting Items for Systemic Reviews and Méta-Analyses) a été réalisée en utilisant Medline, EMBASE et la bibliothèque Cochrane. Toutes les études comparatives randomisés évaluant l'efficacité des traitements systémiques de la dermatite atopique modérée à sévère chez les adultes ont été incluses. La date de revue de la littérature n'a pas été rapportée.

Le risque de biais des différentes études n'a pas été rapporté.

Les critères de jugement étudiés étaient le pourcentage de patients atteints de DA obtenant une amélioration de 50 %, 75 % et 90 % du score EASI après l'administration du dupilumab, du tralokinumab, de l'upadacitinib, du baricitinib ou d'abrocitinib.

Par ailleurs, les durées de suivi, les caractéristiques des patients et l'évaluation d'hétérogénéité entre les études n'ont pas été rapportées.

Résultats

Compte tenu des nombreuses limites en termes d'hétérogénéité des études incluses (différences de populations incluses, de schémas des études, de traitements comparés, de critères d'évaluation des

traitements, de caractéristiques de patients) qui expose à un risque substantiel de biais, les résultats de cette méta-analyse ne sont pas interprétables.

- **Méta-analyse de Nusbaum et al. (2022)²⁰**

Il s'agit d'une méta-analyse ayant pour objectif de comparer l'efficacité du dupilumab, du lebrikizumab, du tralokinumab, du nemolizumab, de l'abrocitinib, du baricitinib et de l'upadacitinib dans le traitement de la DA. Les résultats de cette méta-analyse ne sont pas interprétables du fait de nombreuses limites méthodologiques : hétérogénéité des situations cliniques et entre les études retenues, durées de traitement différentes, différences entre les populations des différentes études, l'autorisation ou non de médicaments topiques concomitants. De plus les scores d'hétérogénéités I^2 entre les études sont importants sur l'ensemble des critères de jugement étudiés allant de $I^2 = 79\%$ à 98% .

3.3 Profil de tolérance

Les données de tolérance précédemment examinées par la Commission ne seront pas détaillées dans cet avis. Seules les nouvelles données de tolérance identifiées et fournies à l'appui de cette réévaluation seront présentées.

3.3.1 Réévaluation par le PRAC de la classe des anti-JAK²¹

Le PRAC a débuté en janvier 2022 une réévaluation du rapport bénéfice/risque de cinq inhibiteurs de JAK disposant d'une AMM dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques (abrocitinib/CIBINQO, filgotinib/JYSELECA, upadacitinib/RINVOQ, tofacitinib/XELJANZ et baricitinib/OLUMIANT) suite aux résultats de deux études évaluant la sécurité du tofacitinib (XELJANZ) et du baricitinib (OLUMIANT), notamment le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Cette réévaluation a abouti à une décision de la Commission européenne le 10 mars 2023.

3.3.1.1 Contexte

En janvier 2022, conformément à l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, la Commission européenne a demandé l'avis du PRAC de l'EMA sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait de l'AMM de 5 spécialités de la classe des anti-JAK, autorisées dans le traitement des troubles inflammatoires :

- XELJANZ (tofacitinib) : indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la rectocolite hémorragique et arthrite juvénile idiopathique,
- OLUMIANT (baricitinib) : indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, la pelade (alopecia areata) et la dermatite atopique,
- CIBINQO (abrocitinib) : indiqué dans la dermatite atopique,
- JYSELECA (filgotinib) : indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde et la rectocolite hémorragique,

²⁰ Kelsey B. Nusbaum, Sarah Fleischer & Alan B. Fleischer Jr. (2022) Efficacy of biologics and oral small molecules for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis, *Journal of Dermatological Treatment*, 33:5, 2534-2544, DOI: 10.1080/09546634.2021.1986204

²¹ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Assessment report. Procedure Art 20 of Regulation No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data. Janus Kinase inhibitors (JAKi). Xeljanz (tofacitinib) ; Cibinqo (abrocitinib) ; Olumiant (baricitinib) ; Rinvoq (upadacitinib) ; Jyseleca (filgotinib). EMA/586384/2022. 12 January 2023.

- RINVOQ (upadacitinib) : indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la spondyloarthrite axiale non radiographique, la rectocolite hémorragique et la dermatite atopique.

Cette demande a fait suite aux résultats de l'étude de ORAL Surveillance A3921133, une étude randomisée de phase IIIb/IV dont l'objectif était d'évaluer la tolérance du tofacitinib à deux doses (5 mg et 10 mg deux fois par jour) par rapport aux anti-TNF. Cette étude post-AMM était un engagement du laboratoire et visait à évaluer le risque d'événements cardiovasculaires chez des patients âgés de 50 ans et plus présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire et atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée ou sévère. Les résultats intermédiaires de cette étude ont été évalués en 2019 et une analyse préliminaire des résultats finaux a été incluse dans une procédure de signalement (EPITT) qui s'est achevée en juin 2021. Le PRAC a conclu que le tofacitinib (XELJANZ) était associé à un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV) et qu'il existait un risque potentiel d'augmentation de la mortalité. Ce risque repose en partie sur un taux de mortalité plus élevé due à des infections graves, notamment chez les patients âgés de 65 ans et plus. De plus, l'incidence des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) et le risque de tumeur maligne étaient plus élevés avec le tofacitinib qu'avec les anti-TNF. Le RCP du tofacitinib, mais pas celui des autres anti-JAK a ainsi été mis à jour en conséquence.

Les résultats finaux de l'étude de surveillance ORAL ont confirmé les résultats observés dans l'analyse préliminaire.

3.3.1.2 Résumé de l'étude ORAL Surveillance A3921133

Objectif et méthodologie

L'étude ORAL Surveillance (A3921133) est une vaste **étude de tolérance de phase IIIb/IV** (N = 4 362) ayant **comparé le tofacitinib selon deux doses (5 mg et 10 mg, deux fois par jour) aux anti-TNF α** . L'étude était un engagement post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire (facteurs de risque cardiovasculaire étaient définis comme : tabagisme actif, diagnostic d'hypertension, HDL < 40mg/dl, diabète sucré, antécédents familiaux de coronaropathie précoce, antécédents de coronaropathie incluant des antécédents de revascularisation, pontage aortocoronarien, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, angor instable, syndrome coronarien aigu, et présence de maladie extra-articulaire associée à une PR, par ex., nodules, syndrome de Sjögren, anémie des maladies chroniques, manifestations pulmonaires). Pour la majorité (plus de 90 %) des patients sous tofacitinib qui étaient des fumeurs ou des anciens fumeurs, la durée de tabagisme était supérieure à 10 ans, avec une médiane de 35,0 et 39,0 années de tabagisme, respectivement.

Les patients devaient recevoir une dose stable de méthotrexate au moment de leur admission à l'étude ; un ajustement posologique était autorisé pendant l'étude.

Les patients ont été randomisés en ouvert pour recevoir selon un rapport 1/1/1 soit le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, soit le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, soit un inhibiteur du TNF (l'inhibiteur du TNF était l'éta nercept 50 mg une fois par semaine ou l'adalimumab 40 mg une semaine sur deux).

Les co-critères d'évaluation principaux étaient les suivants : tumeurs malignes avérées (sauf CCNM²²) et événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) avérés ; l'incidence cumulée et l'évaluation statistique des critères d'évaluation ont été soumises à l'insu.

L'étude dont la puissance était événement-dépendante nécessitait le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans. En raison d'un signal d'événements thromboemboliques veineux (TEV) dose-

²² CCNM : cancers cutanés non-mélanome

dépendant, le traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour a été interrompu et les patients de ce groupe ont alors reçu une dose de 5 mg deux fois par jour. Pour les patients du groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour, les données collectées avant et après le changement posologique ont été analysées dans leur groupe de traitement randomisé initial.

Principaux résultats (cf. RCP)

L'étude n'a pas répondu au critère de non-infériorité pour la comparaison principale des doses combinées de tofacitinib avec l'inhibiteur du TNF, la limite supérieure de l'IC à 95 % pour le *hazard ratio* (HR) étant supérieure au critère de non-infériorité prédéfini de 1,8 pour les MACE avérés et les tumeurs malignes avérées (sauf CCNM).

Les résultats concernant notamment les MACE et les tumeurs malignes avérés sont présentés ci-dessous :

- MACE et maladie thromboembolique veineuse (MTEV) - **plus d'infarctus du myocarde non fatals (IDM) et d'événements de MTEV**
- **sous tofacitinib (voir Tableau 5) :**
 - une **incidence accrue et dose-dépendante de MTEV** a été observée chez les patients traités par tofacitinib, comparativement aux anti-TNF. **La majorité de ces événements ont été graves et certains ont entraîné des décès.** Les taux d'incidence (IC_{95%}) des EP pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les anti-TNF ont été respectivement de 0,17 (0,08 ; 0,33), de 0,50 (0,32 ; 0,74) et de 0,06 (0,01 ; 0,17) patient avec des événements pour 100 patient-années. Comparativement aux anti-TNF, le *hazard ratio* (HR) pour l'EP a été respectivement de 2,93 (0,7 ; 10,83) et de 8,26 (2,49 ; 27,43) pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et le tofacitinib 10 mg deux fois par jour. Chez les patients traités par tofacitinib chez lesquels une EP a été observée, la majorité (97 %) présentait des facteurs de risque de MTEV.
 - les taux d'incidence (IC_{95%}) des **IDM non fatals** pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les anti-TNF ont été respectivement de 0,37 (0,22 ; 0,57), de 0,33 (0,19 ; 0,53) et de 0,16 (0,07 ; 0,31) événements pour 100 patients-années. Quelques infarctus du myocarde fatals ont été rapportés avec des taux similaires chez les patients traités par tofacitinib comparativement aux anti-TNF. L'étude a nécessité le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans.
 - les facteurs prédictifs pour le développement d'un IDM (mortel ou non mortel) ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection descendante. Ce sont : âge ≥ 65 ans, homme, tabagisme actif ou ancien, antécédents de diabète et antécédents de coronaropathie (dont infarctus du myocarde, coronaropathie, angor stable ou procédures coronariennes).

Tableau 5 : Taux d'incidence et *hazard ratio* pour les MACE, les infarctus du myocarde et les maladies thromboemboliques veineuses

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour ^a	Tous les tofacitinib ^b	Anti-TNF
MACE^c				
TI (IC _{95%}) pour 100 PA	0,91 (0,67 ; 1,21)	1,05 (0,78 ; 1,38)	0,98 (0,79 ; 1,19)	0,73 (0,52 ; 1,01)
HR (IC _{95%}) vs anti-TNF	1,24 (0,81 ; 1,91)	1,43 (0,94 ; 2,18)	1,33 (0,91 ; 1,94)	

IDM fatal^c

TI (IC _{95%}) pour 100 PA	0,00 (0,00 ; 0,07)	0,06 (0,01 ; 0,18)	0,03 (0,01 ; 0,09)	0,06 (0,01 ; 0,17)
HR (IC _{95%}) vs anti-TNF	0,00 (0,00 ; Inf)	1,03 (0,21 ; 5,11)	0,50 (0,10 ; 2,49)	
IDM non fatal^c				
TI (IC _{95%}) pour 100 PA	0,37 (0,22 ; 0,57)	0,33 (0,19 ; 0,53)	0,35 (0,24 ; 0,48)	0,16 (0,07 ; 0,31)
HR (IC _{95%}) vs anti-TNF	2,32 (1,02 ; 5,30)	2,08 (0,89 ; 4,86)	2,20 (1,02 ; 4,75)	
MTEV^d				
TI (IC _{95%}) pour 100 PA	0,33 (0,19 ; 0,53)	0,70 (0,49 ; 0,99)	0,51 (0,38 ; 0,67)	0,20 (0,10 ; 0,37)
HR (IC _{95%}) vs anti-TNF	1,66 (0,76 ; 3,63)	3,52 (1,74 ; 7,12)	2,56 (1,30 ; 5,05)	
EP^d				
TI (IC _{95%}) pour 100 PA	0,17 (0,08 ; 0,33)	0,50 (0,32 ; 0,74)	0,33 (0,23 ; 0,46)	0,06 (0,01 ; 0,17)
HR (IC _{95%}) vs anti-TNF	2,93 (0,79 ; 10,83)	8,26 (2,49 ; 27,43)	5,53 (1,70 ; 18,02)	
TVP^d				
TI (IC _{95%}) pour 100 PA	0,21 (0,11 ; 0,38)	0,31 (0,17 ; 0,51)	0,26 (0,17 ; 0,38)	0,14 (0,06 ; 0,29)
HR (IC _{95%}) vs anti-TNF	1,54 (0,60 ; 3,97)	2,21 (0,90 ; 5,43)	1,87 (0,81 ; 4,30)	

a Le groupe de traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour comprend des données provenant de patients qui sont passés de tofacitinib 10 mg deux fois par jour à tofacitinib 5 mg deux fois par jour à la suite d'une modification de l'étude.

b Association de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

c Sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 60 jours suivant son arrêt.

d Sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt.

Abréviations : MACE = événements cardiovasculaires indésirables majeurs, IDM = infarctus du myocarde, MTEV = maladie thromboembolique veineuse, EP = embolie pulmonaire, TVP = thrombose veineuse profonde, TNF = facteur de nécrose tumorale, TI = taux d'incidence, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance, PA = patients-années, Inf = infini

– **Tumeurs malignes : plus de cancers du poumon, des lymphomes et de CCNM sous tofacitinib (voir Tableau 6) :**

- les taux d'incidence (IC_{95%}) des **cancers du poumon** pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les anti-TNF ont été respectivement de 0,23 (0,12-0,40), de 0,32 (0,18 ; 0,51) et de 0,13 (0,05 ;0,26) événements pour 100 patients-années. L'étude a nécessité le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans.
- les taux d'incidence (IC_{95%}) des **lymphomes** pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les anti-TNF étaient respectivement de 0,07 (0,02 ; 0,18), de 0,11 (0,04 ; 0,24) et de 0,02 (0,00 ; 0,10) événements pour 100 patients-années.
- les facteurs prédictifs pour le développement de tumeurs malignes (sauf CCNM) ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection descendante : âge ≥ 65 ans et tabagisme actif ou ancien.

Tableau 6 : Taux d'incidence et hazard ratio pour les tumeurs malignes^a

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour ^b	Tous les tofaciti-nib ^c	Anti-TNF
Tumeurs malignes (sauf CCNM)				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	1,13 (0,87 ; 1,45)	1,13 (0,86 ; 1,45)	1,13 (0,94 ; 1,35)	0,77 (0,55 ; 1,04)
HR (IC à 95 %) vs Anti-TNF	1,47 (1,00 ; 2,18)	1,48 (1,00 ; 2,19)	1,48 (1,04 ; 2,09)	
Cancer du poumon				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,23 (0,12 ; 0,40)	0,32 (0,18 ; 0,51)	0,28 (0,19 ; 0,39)	0,13 (0,05 ; 0,26)
HR (IC à 95 %) vs Anti-TNF	1,84 (0,74 ; 4,62)	2,50 (1,04 ; 6,02)	2,17 (0,95 ; 4,93)	
Lymphome				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,07 (0,02 ; 0,18)	0,11 (0,04 ; 0,24)	0,09 (0,04 ; 0,17)	0,02 (0,00 ; 0,10)
HR (IC à 95 %) vs Anti-TNF	3,99 (0,45 ; 35,70)	6,24 (0,75 ; 51,86)	5,09 (0,65 ; 39,78)	
CCNM				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,61 (0,41 ; 0,86)	0,69 (0,47 ; 0,96)	0,64 (0,50 ; 0,82)	0,32 (0,18 ; 0,52)
HR (IC à 95 %) vs Anti-TNF	1,90 (1,04 ; 3,47)	2,16 (1,19 ; 3,92)	2,02 (1,17 ; 3,50)	

a Pour les tumeurs malignes sauf CCNM, cancer du poumon et lymphome, sur la base des événements survenus au cours du traitement ou après l'arrêt du traitement jusqu'à la fin de l'étude. Pour le CCNM, sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt.

b Le groupe de traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour comprend des données de patients passés de tofacitinib 10 mg deux fois par jour à tofacitinib 5 mg deux fois par jour à la suite d'une modification de l'étude.

c Association tofacitinib 5 mg deux fois par jour et tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

Abréviations : CCNM = cancer cutané non mélanomateux, TNF = facteur de nécrose tumorale, TI = taux d'incidence, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance, PA = patients-années

- **Surmortalité sous tofacitinib** : une augmentation de la mortalité a été observée chez les patients traités par tofacitinib par rapport aux anti-TNF. Elle est principalement due à des événements cardiovasculaires, des infections et des tumeurs malignes.
- **Des infections graves plus fréquentes sous tofacitinib** :
 - une **augmentation dose-dépendante des infections graves** a été observée avec le tofacitinib par rapport aux anti-TNF. Les taux d'incidence (IC_{95%}) des infections graves pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les anti-TNF étaient de 2,86 (2,41 ; 3,37), de 3,64 (3,11 ; 4,23) et de 2,44 (2,02 ; 2,92) patients avec des événements pour 100 patient-années, respectivement. Par rapport aux anti-TNF, le HR pour les infections graves était de 1,17 (0,92 ; 1,50) et de 1,48 (1,17 ; 1,87) pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, respectivement.
 - une **augmentation des infections graves a été observée chez les patients âgés de 65 ans et plus pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour par rapport aux anti-TNF et au tofacitinib 5 mg deux fois par jour**. Les taux d'incidence (IC_{95%}) des infections graves chez les patients âgés de ≥ 65 ans ont été de 4,03 (3,02, 5,27), de 5,85 (4,64, 7,30) et de 3,73 (2,81, 4,85) patients avec des événements pour 100 patient-années pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les anti-TNF, respectivement. Par rapport aux anti-TNF, le hazard ratio (HR) pour les infections graves chez les patients

âgés de ≥ 65 ans a été de 1,08 (0,74 ; 1,58) et de 1,55 (1,10 ; 2,19) pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, respectivement.

- Autres données d'intérêt dans cette étude :
 - une **augmentation des cas de zona a été observée chez les patients traités par tofacitinib par rapport aux anti-TNF**. Les taux d'incidence ($IC_{95\%}$) du zona pour les traitements par tofacitinib 5 mg deux fois par jour, par tofacitinib 10 mg deux fois par jour et par les anti-TNF étaient respectivement de 3,75 (3,22 ; 4,34), 3,94 (3,38 ; 4,57) et 1,18 (0,90 ; 1,52) patients avec événements pour 100 patient-années.
 - des **baisses confirmées de la NAL (neutrophiles) en dessous de 500 cellules/mm³** ont été rapportées chez 1,3 % des patients et des baisses de la NAL entre 500 et 750 cellules/mm³ chez 8,4 % des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour. Des taux confirmés de NAL inférieurs à 750 cellules/mm³ ont été associés à une incidence accrue d'infections graves.
 - des **élévations de l'ALAT²³** supérieures ou égales à 3 x limite normale supérieure (LSN) ont été observées chez 6,01 %, 6,54 % et 3,77 % des patients traités respectivement par 5 mg de tofacitinib deux fois par jour, 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et des anti-TNF. Des élévations de l'ASAT supérieures ou égales à 3 x LSN ont été observées chez 3,21 %, 4,57 % et 2,38 % des patients traités respectivement par 5 mg de tofacitinib deux fois par jour, 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et des anti-TNF.
 - des **modifications des paramètres lipidiques** entre le début de l'étude et 24 mois après ont été rapportées :
 - Le **LDL²⁴-cholestérol** moyen a augmenté de 13,80 %, 17,04 % et 5,50 % chez les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour, par tofacitinib 10 mg deux fois par jour et par un inhibiteur du TNF, respectivement, au mois 12. A 24 mois, l'augmentation était respectivement de 12,71 %, 18,14 % et 3,64 %,
 - Le **HDL²⁵-cholestérol** moyen a augmenté de 11,71 %, 13,63 % et 2,82 % chez les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour, par tofacitinib 10 mg deux fois par jour et par anti-TNF, respectivement, au mois 12. A 24 mois, l'augmentation était respectivement de 11,58 %, 13,54 % et 1,42 %.

3.3.1.3 Conclusions du PRAC & modification des AMM

- Le tofacitinib est associé à un risque accru d'événements thromboemboliques veineux (ETEVE), tant pour la thrombose veineuse profonde que l'embolie pulmonaire, surtout chez les patients ayant des facteurs de risque de thromboembolie veineuse. Le risque d'ETEVE est lié aux doses du traitement.
- Bien que les données sur les patients atteints de rectocolite hémorragique et de rhumatisme psoriasique soient limitées, les résultats de l'étude A3921133 conduites chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sont pertinents pour les autres indications.
- Il existe un risque potentiel d'augmentation de la mortalité. Cela s'explique en partie par un taux de mortalité plus élevé imputable aux infections graves survenues au cours du traitement par tofacitinib. Cela est particulièrement évident chez les patients âgés de 65 ans et plus et, à ce titre, le tofacitinib ne devrait être envisagé chez ces patients que s'il n'existe aucun autre traitement approprié.

²³ ALAT : Alanine aminotransferase.

²⁴ LDL-cholestérol : Low Density Lipoprotein.

²⁵ HDL-cholestérol : High Density Lipoprotein

– Effets classe des anti-JAK :

- Aucune étude comparative randomisée n'a été menée avec les autres anti-JAK pour évaluer spécifiquement ces risques. Cependant, les résultats préliminaires d'une étude observationnelle I4V-MC-B023 (B023) ont rapporté une augmentation du taux d'événements indésirables cardiovasculaires indésirables majeurs et de MTEV avec le baricitinib par rapport à un anti-TNF chez les patients atteints de PR.
- Sur la base des données mécanistiques actuellement disponibles, des connaissances actuelles des profils de sécurité de ces substances, le PRAC a considéré que les principaux événements de sécurité observés pendant le traitement par tofacitinib dans l'étude ORAL Surveillance étaient des effets généraux propres à la classe des anti-JAK (filgotinib, baricitinib, upadacitinib, tofacitinib et abrocitinib). Ce point de vue a également été soutenu par le groupe d'experts *ad hoc*.
- La population de l'étude ORAL Surveillance est considérée comme suffisamment similaire aux populations couvertes par les indications dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et le rhumatisme psoriasique (RP) pour l'arthrite adulte, afin de permettre l'extrapolation des données.
- Les populations-cibles des autres maladies rhumatismales et de la RCH sont considérées comme suffisamment similaires, en ce qui concerne les caractéristiques importantes de la maladie et les facteurs de risque de référence, pour que les données de l'étude ORAL Surveillance soient pertinentes.
- Pour la population atteinte de DA, la prévalence des facteurs de risque (y compris l'âge et les comorbidités) est différente de celle d'une population atteinte de PR, ce qui s'explique principalement par un âge moins avancé et des différences spécifiques à la maladie. En ce qui concerne le traitement de l'alopecie areata (AA) sévère, le PRAC a considéré que ce groupe de patients présente généralement moins de facteurs de risque pour les principaux résultats graves en matière de sécurité que les patients par exemple atteints de PR, étant donné qu'ils ne sont pas associés au moins à la maladie sous-jacente. Néanmoins, comme l'a également souligné le groupe d'experts *ad hoc*, si un patient a des facteurs de risque dans l'une des indications autorisées, il serait également exposé aux risques liés aux résultats en matière de sécurité qui font l'objet de cet examen. Les anti-JAK sont utilisés pour des indications nécessitant un traitement chronique, exposant potentiellement les patients sans facteurs de risque pendant des périodes prolongées. Ainsi, même une légère augmentation du risque absolu d'événements indésirables graves peut être cliniquement pertinente.
- Etant donné que les événements de tolérance sont considérés comme des effets propres à la classe et que les facteurs de risque pour ces événements peuvent apparaître dans les populations traitées par n'importe lequel des anti-JAK, le PRAC a conclu que ces préoccupations importantes en matière de tolérance sont pertinentes pour toutes les indications autorisées, y compris pour les populations atteintes de DA et d'alopecie areata.

Modifications des AMM des anti-JAK réévalués

Le PRAC a proposé de maintenir les indications d'AMM initiales et de mettre en place des mesures de minimisation de risque communes à tous les anti-JAK.

Le PRAC a conclu **qu'ils ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients suivants :**

- patients âgés de 65 ans et plus ;

- patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (tels que les fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ;
- patients ayant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).

A noter que plusieurs pays membres du CHMP, dont la France, étaient en faveur de mesures d'utilisation plus restrictive²⁶. « Ils considèrent qu'une restriction des indications est nécessaire pour maintenir leur balance bénéfice/risque positive, en tenant compte de la disponibilité d'alternatives autorisées, sur la base des motifs suivants :

- ORAL Surveillance **est une étude randomisée de phase 3b/4 spécifiquement conçue pour évaluer l'innocuité du tofacitinib à deux doses (5 mg et 10 mg deux fois par jour) par rapport aux anti-TNF et représente, sur le plan méthodologique, la base de conclusion la plus solide possible. Les résultats de cette étude ont montré une incidence plus élevée de MACE, de tumeurs malignes, de TEV, d'infections graves et, surtout, de la mortalité chez les patients âgés de ≥ 50 ans atteints de PR modérée à sévère et ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire traité par tofacitinib par rapport aux anti-TNF.**
- Les résultats préliminaires de l'étude observationnelle I4V-MC-B023 (B023), incluant les données issues de plusieurs bases de soins de santé chez les patients atteints de PR, ont montré une augmentation du taux de MACE et de MTEV avec le baricitinib par rapport aux anti-TNF.
- Les préoccupations de tolérance à l'étude sont des effets indésirables de classe identifiés pour les anti-JAK et sont donc attendus chez les patients avec et sans facteurs de risque.
- Chez les patients sans facteurs de risque, le risque absolu de conséquences graves en matière de tolérance devrait être faible mais n'est pas négligeable. Chez les patients sans facteurs de risque (par exemple enfants, adolescents), les conséquences graves en matière de tolérance des anti-JAK à l'étude sont très préoccupantes, notamment au vu du traitement à long terme attendu.
- Une restriction d'indication est nécessaire pour garantir un rapport bénéfice/risque positif également chez les patients sans facteurs de risque, compte tenu des effets indésirables potentiellement mortels en cours d'évaluation, en plus des mesures de minimisation des risques pour les patients présentant des facteurs de risque.
- La restriction des indications est considérée comme la mesure la plus efficace pour influencer le comportement factuel en matière de prescription.
- Il peut y avoir des conséquences imprévues à long terme à implémenter un avertissement uniquement aux patients présentant des facteurs de risque sans restriction d'indications. L'utilisation des inhibiteurs de JAK peut être orientée vers des indications dans lesquelles les patients présentent moins de facteurs de risque de MACE et de tumeur maligne, mais chez qui des doses plus élevées peuvent être utilisées. Ces populations comprennent les enfants et les adolescents et cela est préoccupant, notamment en raison du risque de malignité associé à ce traitement (y compris le lymphome) dans ces populations.

Sur la base de l'ensemble des preuves présentées, nous sommes de l'avis suivant : afin d'assurer un rapport B/R positif pour les produits concernés, outre la mise en garde pour les patients âgés de 65

²⁶ Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data. Divergent statement. Janus Kinase inhibitors (JAKi). Xeljanz (tofacitinib) EMEA/H-A20/1517/C/004214/0048. Cibinqo (abrocitinib) EMEA/H-A20/1517/C/005452/0003. Olumiant (baricitinib) EMEA/H-A20/1517/C/004085/0032. Rinvoq (upadacitinib) EMEA/H-A20/1517/C/004760/0017. Jyseleca (filgotinib) EMEA/H-A20/1517/C/005113/0014.

ans ou plus et les patients présentant des facteurs de risque de MACE et de malignité, les indications doivent être limitées aux patients qui ont répondu de manière inadéquate ou sont intolérants :

- aux anti-TNF ou pour lesquels les anti-TNF sont inappropriés (indications polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, rectocolite hémorragique, spondylarthrite ankylosante, arthrite juvénile idiopathique),
- à au moins un traitement systémique antérieur ou pour lesquels les traitements systémiques alternatifs sont inappropriés (indication dermatite atopique),
- aux options de traitement alternatives ou pour qui les options de traitement alternatives sont inappropriées (indication pelade). »

3.3.2 Profil de tolérance de chaque anti-JAK

3.3.2.1 abrocitinib (CIBINQO)

Selon le RCP, dans la DA :

- les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées (15,1 %), les céphalées (7,9 %), l'acné (4,8 %), l'herpès simplex (4,2 %), créatine phosphokinase sanguine augmentée (3,8 %), vomissements (3,5 %), sensations vertigineuses (3,4 %) et douleur abdominale haute (2,2 %),
- les effets indésirables graves les plus fréquents ont été les infections (0,3 %).

3.3.2.2 baricitinib (OLUMIANT)

Selon le RCP, dans la DA :

- les nausées et l'élévation de l'ALAT $\geq 3 \times$ LSN ont été peu fréquentes,
- les cas de pneumonie et de thrombocytose $> 600 \times 10^9$ cellules/L ont été peu fréquentes,
- le taux d'incidence global d'infections graves dans le programme d'études cliniques du baricitinib a été de 2,1 pour 100 patients-années dans la dermatite atopique,
- dans les études cliniques sur la dermatite atopique, la fréquence du zona a été très rare.
- le cholestérol total et le LDL-cholestérol moyens ont augmenté jusqu'à la 52^e semaine chez les patients atteints de dermatite atopique. Il n'y a pas eu d'augmentation des triglycérides dans les études cliniques portant sur la dermatite atopique.

3.3.2.3 upadacitinib (RINVOQ)

Selon le RCP :

- Dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite axiale, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 2 % des patients dans au moins une des indications avec le taux le plus élevé parmi les indications présentées) dans les essais cliniques contrôlés par placebo avec l'upadacitinib 15 mg ont été les infections des voies respiratoires supérieures (19,5 %), l'augmentation de la CPK dans le sang (8,6 %), l'augmentation de l'alanine transaminase (4,3 %), les bronchites (3,9 %), les nausées (3,5 %), la neutropénie (2,8 %), la toux (2,2 %), l'augmentation de l'aspartate transaminase (2,2 %) et l'hypercholestérolémie (2,2 %).
- Dans la DA, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 2 % des patients) dans les essais cliniques contrôlés par placebo avec l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg ont été les infections des voies respiratoires supérieures (25,4 %), l'acné (15,1 %), l'herpès (8,4 %), les céphalées (6,3 %), l'augmentation de la CPK sanguine (5,5 %), la toux (3,2 %), la folliculite (3,2 %),

les douleurs abdominales (2,9 %), les nausées (2,7 %), la neutropénie (2,3 %), la pyrexie (2,1 %) et la grippe (2,1 %).

- Dans la recto-colite hémorragique et la maladie de Crohn, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 3 % des patients) dans les essais cliniques contrôlés par placebo en traitement d'induction et d'entretien avec l'upadacitinib 45 mg, 30 mg ou 15 mg ont été les infections des voies respiratoires supérieures (19,9 %), la pyrexie (8,7 %), l'augmentation de la CPK dans le sang (7,6 %), l'anémie (7,4 %), les céphalées (6,6 %), l'acné (6,3 %), le zona (6,1 %), la neutropénie (6,0 %), le rash (5,2 %), la pneumonie (4,1 %), l'hypercholestérolémie (4,0 %), la bronchite (3,9 %), l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (3,9 %), la fatigue (3,9 %), la folliculite (3,6 %), l'augmentation de l'alanine aminotransférase (3,5 %), l'herpès (3,2 %) et la grippe (3,2 %).
- Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été les infections graves.
- Le profil de tolérance de l'upadacitinib lors d'un traitement à long terme a été généralement similaire au profil de tolérance observé pendant la phase contrôlée par placebo dans l'ensemble des indications.
- **Chez les patients âgés de 65 ans et plus, le risque d'effet indésirable est plus élevé avec l'upadacitinib 30 mg une fois par jour. Par conséquent, la dose recommandée à long terme dans cette population est de 15 mg une fois par jour.**

3.3.2.4 Autres informations pour le bon usage des anti-JAK

Les anti-JAK réévalués (abrocitinib, baricitinib et upadacitinib) doivent donc être utilisés en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients âgés de 65 ans et plus ; les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tels que les fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) et les patients ayant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne). Ils font également l'objet de nombreuses précautions d'emploi :

Association avec d'autres traitements : L'association avec d'autres immunosuppresseurs puissants, tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine, la ciclosporine, le tacrolimus, et les DMARDs biologiques ou d'autres inhibiteurs de JAK n'a pas été évaluée dans les études cliniques et n'est pas recommandée car un risque d'immunosuppression supplémentaire ne peut pas être exclu.

Maladie thromboembolique veineuse : Des cas de thromboses veineuses profondes (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP) ont été rapportés chez des patients recevant l'abrocitinib, le baricitinib et l'upadacitinib.

Infections : Des infections graves et parfois fatales ont été rapportées chez des patients recevant de l'abrocitinib, le baricitinib et l'upadacitinib. Les infections graves les plus fréquentes rapportées avec l'upadacitinib (**un taux plus élevé d'infections graves a été observé avec l'upadacitinib 30 mg par rapport à l'upadacitinib 15 mg**) sont la pneumonie et la cellulite ; avec l'abrocitinib sont l'*herpes simplex*, le zona et la pneumonie ; avec le baricitinib sont les infections des voies respiratoires supérieures.

Perforations gastro-intestinales et diverticulites : le baricitinib et l'upadacitinib doivent être utilisés avec précaution chez les patients pouvant présenter un risque de perforation gastro-intestinale (par exemple les patients ayant une diverticulose, des antécédents de diverticulite ou prenant des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des corticoïdes ou des opioïdes).

Tumeurs malignes : Des lymphomes et d'autres tumeurs malignes ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs de JAK, y compris l'abrocitinib, le baricitinib et l'upadacitinib. Un taux plus élevé de tumeurs malignes (hors cancer cutané non-mélanome, CCNM) a été observé

respectivement avec l'abrocitinib 200 mg par rapport à l'abrocitinib 100 mg et avec l'upadacitinib 30 mg par rapport à l'upadacitinib 15 mg.

Des cancers cutanés non-mélanome (CCNM) ont été rapportés chez des patients traités avec le l'abrocitinib et l'upadacitinib. Un examen cutané périodique est recommandé pour tous les patients, notamment ceux présentant des facteurs de risque de cancer cutané. Un taux plus élevé de CCNM a été observé avec l'upadacitinib 30 mg par rapport à l'upadacitinib 15 mg.

Tuberculose

L'upadacitinib, l'abrocitinib et le baricitinib ne doivent pas être utilisés chez les patients souffrant d'une tuberculose active.

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. Si un patient développe un zona, le traitement doit être temporairement interrompu jusqu'à la résolution de l'épisode.

Vaccinations

Aucune donnée n'est disponible sur la réponse à la vaccination chez les patients recevant l'abrocitinib, le baricitinib ou l'upadacitinib. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée pendant ou immédiatement avant le traitement. Avant d'instaurer le traitement par ce médicament, il est recommandé que les patients soient à jour de toutes leurs vaccinations, y compris les vaccinations prophylactiques contre le zona, conformément aux recommandations vaccinales actuelles.

Anomalies hématologiques

Pour l'abrocitinib, un nombre absolu de lymphocytes (NAL) confirmé $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ et une numération plaquettaire $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ ont été observées chez moins de 0,5 % des patients dans les études cliniques. Le traitement par abrocitinib ne doit pas être instauré chez les patients dont la numération plaquettaire est $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, dont le NAL est $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, dont le nombre absolu de neutrophiles (NAN) est $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ ou dont la valeur d'hémoglobine est < 10 g/dl.

Pour le baricitinib, le traitement ne doit pas être instauré, ou doit être temporairement interrompu, chez les patients ayant un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieurs à 1×10^9 cellules/L, un NAL 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.

Pour l'upadacitinib : le traitement ne doit pas être commencé ou doit être interrompu temporairement chez les patients ayant un NAN $< 1 \times 10^9$ cellules/l, un NAL $< 0,5 \times 10^9$ cellules/l ou un taux d'hémoglobine < 8 g/dl observés au cours du suivi de routine du patient.

Enzymes hépatiques

Des augmentations dose-dépendantes de l'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) sanguines ont été rapportées chez des patients traités par baricitinib et upadacitinib. Si des augmentations de l'ALAT ou de l'ASAT sont observées pendant la prise en charge de routine des patients et qu'une lésion hépatique d'origine médicamenteuse est suspectée, le traitement doit être temporairement interrompu jusqu'à ce que ce diagnostic soit exclu.

Surveillance des lipides

Le traitement par anti-JAK a été associé à une augmentation dose-dépendante des paramètres lipidiques, notamment du cholestérol total, du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) et du cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL). En réponse à un traitement par statine, les élévations du cholestérol LDL sont revenues aux taux avant la mise sous traitement, bien que les preuves soient limitées. L'impact de ces hausses des paramètres lipidiques sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire n'a pas été déterminé.

Événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE)

Des événements de type MACE ont été observés chez des patients sous abrocitinib, baricitinib et upadacitinib.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves telles que réactions anaphylactiques et angioœdème ont été rapportées chez des patients traités par upadacitinib et baricitinib.

3.3.3 Plan de gestion des risques (PGR) des anti-JAK réévalués

3.3.3.1 CIBINQO (abrocitinib)

Le résumé des risques du PGR de CIBINQO (abrocitinib) (version 3.2. du 27 octobre 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous.

Risques importants identifiés	Maladie thromboembolique veineuse Herpes zoster
Risques importants potentiels	Infections graves et opportunistes Tumeurs malignes Événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) Myopathies (rhabdomyolyse inclus) Perforation gastro-intestinale Toxicité embryo-fœtale après exposition in utero Altération de la croissance et du développement osseux en cas d'utilisation hors AMM chez les patients pédiatriques. <18 ans Fractures Mortalité toutes causes confondues
Informations manquantes	Tolérance à long terme

3.3.3.2 OLUMIANT (baricitinib)

Le résumé des risques du PGR de OLUMIANT (baricitinib) (version 18.2 du 22 janvier 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous.

Risques importants identifiés	Zona Événements thrombo-emboliques veineux
Risques importants potentiels	Tumeurs malignes (incluant les lymphomes et les tumeurs malignes induites par des virus tel que les cancers du col utérin et de nombreux cancers oropharyngés) Infections graves et opportunistes (incluant la tuberculose, les infections à Candida et la leucoencéphalopathie multifocale progressive) Myélosuppression (agranulocytose) Myopathie incluant les rhabdomyolyses Potentiel à induire des atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse Perforation gastro-intestinale Événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE) consécutifs à une hyperlipidémie Malformations fœtales après exposition in utero
Informations manquantes	Tolérance à long-terme Utilisation dans la population très âgée (≥ 75 ans) Utilisation chez les patients présentant des signes d'hépatite B ou d'hépatite C

Utilisation chez les patients ayant des antécédents ou des symptômes de maladie lymphoproliférative
 Utilisation chez les patients ayant une pathologie maligne active, récente ou en rechute
 Utilisation dans la population pédiatrique

3.3.3.3 RINVOQ (upadacitinib)

Le résumé des risques du PGR de RINVOQ (upadacitinib) (version 13.3. de février 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous.

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> Infections graves et opportunistes, y compris la tuberculose Zona Cancers cutanés non-mélanome Perforation gastro-intestinale
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> Tumeur maligne (hors cancers cutanés non-mélanome) Événement indésirable cardiovasculaire majeur (MACE) Événement thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) Lésion hépatique d'origine médicamenteuse Malformation fœtale après une exposition in utero Fractures
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> Utilisation chez les personnes âgées de 75 ans et plus Utilisation chez les patients présentant une infection chronique non traitée par l'hépatite B ou C Utilisation chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée Utilisation chez les patients avec une insuffisance rénale sévère Tolérance à long terme Tolérance à long terme chez les adolescents ayant une dermatite atopique

3.3.4 Données issues des PSURs

3.3.4.1 CIBINQO (abrocitinib)

Selon les derniers PSURs déposés couvrant la période du 8 septembre 2021 au 7 septembre 2022, depuis sa commercialisation (débutée en 2021), l'exposition mondiale cumulée des patients depuis la mise sur le marché à CIBINQO (abrocitinib) est de 48 patients-années dont 23 patients-années pendant la période couverte par le dernier PSUR.

3.3.4.2 OLUMIANT (baricitinib)

Selon le dernier PSUR déposé couvrant la période du 14 août 2022 au 13 février 2023, depuis sa commercialisation (débutée en 2017), l'exposition mondiale cumulée des patients au 31 janvier 2023 à OLUMIANT (baricitinib) était d'environ 363 500 patients-années, toute indication confondue, dont 59 400 patients-années pendant la période couverte par ce dernier PSUR.

Concernant les données cumulatives des événements indésirables (EI) post-commercialisation, 14 505 EI ont été rapportés, dans le cadre de la notification spontanée, depuis sa mise sur le marché et 2 771 EI à travers les études post-commercialisation.

3.3.4.3 RINVOQ (upadacitinib)

Selon le dernier PSUR déposé couvrant la période du 16 août 2022 au 15 février 2023, depuis sa commercialisation (débutée en 2019), l'exposition mondiale cumulée des patients au 31 janvier 2023 à RINVOQ (upadacitinib) était d'environ 310 000 patients-années dont 90 916 patients-années pendant la période couverte par ce dernier PSUR.

Concernant les données cumulatives des événements indésirables post-commercialisation, 21 098 EI (11 813 cas) ont été rapportés depuis sa mise sur le marché.

3.4 Données d'utilisation

3.4.1 CIBINQO (abrocitinib)

Néant.

3.4.2 OLUMIANT (baricitinib)

Des données ont été soumises par le laboratoire mais elles n'ont pas été retenues par la Commission de la Transparence.

3.4.3 RINVOQ (upadacitinib)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 17/03/2021 au 30/12/2022.

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements commercialement disponibles.
Nombre de patients ayant complétés	<ul style="list-style-type: none">– la fiche de demande : 294 patients– la fiche d'initiation : parmi les 267 patients traités, une visite d'initiation du traitement a été complétée pour 182 patients.– au moins une fiche de suivi : 188 patients
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	La durée médiane de suivi des patients exposés au traitement depuis la visite d'initiation était de 1 mois [min : 0,3 – max : 4,9]. Aucune fiche d'arrêt n'a été complétée sur la période.
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	21 patients.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient :

- les caractéristiques générales des patients et des prescripteurs,
- les caractéristiques de la DA,
- les conditions d'utilisation de l'upadacitinib,
- les données d'efficacité grâce aux scores SCORAD, EASI et prurit NRS,
- le score de qualité de vie des patients évaluée par l'auto-questionnaire DLQI²⁷,

²⁷ DLQI (dermatology life quality index) : échelle de qualité de vie en dermatologie. Il permet d'évaluer l'impact d'une maladie de la peau sur la qualité de vie des patients au cours de la semaine écoulée. Le score total est compris entre 0 et 30 avec : 0-1= aucun

Parmi ces 267 patients, 14 adolescents (âge <18 ans, 5%) ont été inclus. L'âge moyen était de 35±14 ans à l'initiation de l'upadacitinib pour l'ensemble des patients exposés et de 15,7 ans et 36,5 ans pour les adolescents et les adultes respectivement. La majorité des patients (60 %) était de sexe masculin.

La durée médiane de la DA était de 23,2 ans (Q1-Q3 : 8.8-33.8) pour les 267 patients inclus au cours de la période totale et de 24,2 ans (Q1-Q3 : 9.5-34.7) pour les adultes et 12,9 ans (Q1-Q3 : 2.0-16.9) pour les adolescents. Tous les patients avaient reçu au moins un traitement antérieur pour leur DA, avec en particulier du dupilumab (dans 93 % des cas), **de la ciclosporine (69 %)**, du méthotrexate (43 %) et/ou du baricitinib (32 %).

La quasi-totalité des patients inclus depuis le 17 mars 2021 (96 %) avaient une DA modérée à sévère lors de l'initiation du traitement par l'upadacitinib (SCORAD²⁸ > 25 ou score EASI >7), ou un prurit modéré à sévère (Prurit NRS > 4)

Les prescripteurs étaient exclusivement des dermatologues qui exerçaient majoritairement dans des centres hospitalo-universitaires (CHU).

Conditions d'utilisation du médicament

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient la posologie, la durée de traitement et les traitements concomitants.

A l'instauration du traitement par l'upadacitinib, la dose de 15 mg était la plus fréquemment prescrite (chez 85 % des patients au total).

A la date de gel de la base, la durée médiane de suivi des patients exposés au traitement a été de 10,3 mois [Q1-Q3 : 5,3-19,2 mois].

Environ un quart des patients (27 %) avaient des traitements concomitants avec en particulier des corticoïdes locaux (23 %) et/ou du tacrolimus (9 %).

Parmi les 267 patients inclus depuis le 17 mars 2021 :

- 77 patients (29 %) ont eu au moins une modification de la dose d'upadacitinib depuis l'instauration du traitement, avec une augmentation posologique chez 27 % des patients (en raison d'un échec du traitement dans 88 % des cas) ;
- 25 patients (9 %) ont eu au moins un arrêt temporaire du traitement (1 arrêt temporaire rapporté chez 24 patients et 2 arrêts temporaires chez 1 patient), 13 des 26 arrêts rapportés chez ces 25 patients étant liés à la survenue d'événements indésirables ;
- 25 patients (9 %) ont arrêté définitivement le traitement par l'upadacitinib, en raison d'un échec du traitement chez 11 des 25 patients concernés.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Une amélioration clinique de la DA selon l'évaluation des médecins a été rapportée depuis la visite précédente chez la majorité des patients jusqu'au 9^e mois (M9) (M1 : 81 %, M3 : 78 %, M6 : 60 %, M9 : 58 %).

Le SCORAD médian était de 50 à l'instauration du traitement et de 18 à M1 et le score EASI médian était de 18 à l'instauration du traitement et de 10 à M1.

effet sur la vie du patient ; 2-5 = faible effet sur la vie du patient ; 6-10 = effet modéré sur la vie du patient ; 11-20 = effet important sur la vie du patient ; 21-30 = effet extrêmement important sur la vie du patient. Une variation de 4 est considérée comme cliniquement significative.

²⁸ **SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)** : Score composite d'évaluation par l'investigateur de l'étendue et de la sévérité de l'eczéma ainsi que de l'intensité du prurit et des troubles du sommeil évalués par le patient selon une échelle validée spécifique de la DA allant de 0 à 103 (état le plus sévère). Une variation de 8,7 est considérée comme cliniquement significative.

Une amélioration sur le prurit a été mesurée dès M1 puisque le score prurit NRS médian est passé de 7 à l'instauration du traitement et à 3 à M1.

La qualité de vie a été évaluée via l'auto-questionnaire DLQI, une échelle de qualité de vie en dermatologie, permettant d'évaluer l'impact d'une maladie de la peau sur la qualité de vie des patients. Cependant le nombre de questionnaires disponibles est trop limité pour en présenter les résultats ne devait être complété par les patients qu'à partir du 25 novembre 2021 (10 questionnaires disponibles à l'initiation du traitement et 46 répartis entre M1 et M30).

Profil de tolérance

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

3.5 Modification du parcours de soins

Depuis son évaluation initiale, OLUMIANT (baricitinib) n'est plus le seul médicament susceptible d'améliorer les commodités d'emploi du fait de son mode d'administration par voie orale. Tous les anti-JAK réévalués dans le traitement de la DA sont administrés par voie orale.

La prescription des anti-JAK dans la DA fait l'objet de nombreuses précautions d'emploi et nécessite le suivi de différents paramètres biologiques et le suivi particulier de certains patients pour éviter la survenue d'effets indésirables graves voire de décès. Aucun impact n'a été démontré sur le parcours de soins ou de vie, bien que ces traitements permettent une administration orale.

3.6 Programme d'études

3.6.1 CIBINQO (abrocitinib)

→ Dans la dermatite atopique de l'adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
JADE MOA	Etude de phase IIa, randomisée, double aveugle, multicentrique, en groupes parallèles évaluant l'abrocitinib 100 mg et 200 m vs placebo dont l'objectif est d'investiguer la corrélation entre les résultats d'efficacité et la variation des biomarqueurs de la peau et sanguin chez les patients adultes atteints de DA modérée à sévère.	1 ^{er} semestre 2023
JADE EXTEND	Etude de phase III d'extension à long terme, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'abrocitinib avec ou sans traitement topique chez les patients âgés de 12 ans et plus avec une DA modérée à sévère.	1 ^{er} semestre 2024

→ Dans d'autres indications

Une étude est en cours dans le prurigo nodulaire et dans le prurit chronique.

3.6.2 OLUMIANT (baricitinib)

→ Dans la dermatite atopique

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
I4V-MC-JAHN (BREEZE-AD3)	Étude de phase III, en double aveugle, multicentrique, pour évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme du baricitinib versus placebo chez les patients adultes atteints de DA	Étude en cours. Disponibilité des données prévue fin 2023.
I4V-MC-BREEZE AD4 (BREEZE-AD4)	Étude de phase III versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique évaluant la tolérance et l'efficacité du baricitinib en association avec des corticostéroïdes topiques chez des patients atteints de DA modérée à sévère en échec ou intolérants ou ayant une contre-indication à la ciclosporine.	Étude en cours. Disponibilité des données prévue fin 2023.
I4V-MC-JAIP (BREEZE-AD-PEDS)	Étude de phase III versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, en groupes parallèles, évaluant la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance du baricitinib chez des patients pédiatriques atteints de DA modérée à sévère.	Étude en cours. Disponibilité des données finales prévue fin 2026.

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans l'arthrite juvénile idiopathique, dans la pelade, dans la COVID-19 et dans la polyarthrite rhumatoïde.

3.6.3 RINVOQ (upadacitinib)

→ Dans la dermatite atopique

Adulte et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
NCT03607422 (Measure Up 2)	Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib versus placebo pour le traitement des adolescents et des adultes atteints de DA modérée à sévère candidats à un traitement systémique.	1 ^{er} trimestre 2025
NCT05507580 (Flex Up)	Étude de phase IV, randomisée, en aveugle, évaluant la flexibilité posologique des comprimés oraux d'upadacitinib chez les patients adultes atteints de DA modérée à sévère.	2 ^e trimestre 2025
NCT03569293 (Measure Up 1)	Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib pour le traitement des adolescents et des adultes atteints de DA modérée à sévère candidats à un traitement systémique.	3 ^e trimestre 2025
NCT03568318 (AD Up)	Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib associé à des corticostéroïdes topiques pour le traitement des participants adolescents et adultes atteints de DA modérée à sévère qui sont candidats à un traitement systémique.	3 ^e trimestre 2025
NCT05601882 (Level Up)	Étude de phase III, randomisée, ouverte, évaluant les effets indésirables et les changements dans l'activité de la maladie en comparant l'upadacitinib oral au dupilumab sous-cutané chez les adolescents et les adultes atteints de DA modérée à sévère.	3 ^e trimestre 2025

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde, la rectocolite hémorragique, la spondyloarthrite axiale, le rhumatisme psoriasique, le vitiligo, l'artérite à cellules géantes et l'artérite de Takayasu.

4. Discussion

→ Contexte

A la suite d'une réévaluation par le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC²⁹ - *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) des médicaments de la classe des anti-JAK et des mesures de minimisation du risque prises, la Commission de la Transparence a entrepris la réévaluation de l'ensemble des traitements anti-JAK dans l'ensemble de leurs indications. Dans le présent avis, seuls sont concernés les médicaments ayant une AMM dans la dermatite atopique : CIBINQO (abrocitinib), OLUMIANT (baricitinib) et RINVOQ (upadacitinib).

Ces médicaments ont obtenu une AMM, avec un libellé identique, dans le traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, excepté RINVOQ (upadacitinib) qui est également indiqué chez les adolescents à partir de 12 ans.

Lors de l'examen des demandes d'inscription de ces médicaments sur les listes des médicaments remboursables et/ou des médicaments agréés aux collectivités, la Commission de la Transparence avait donné un avis favorable à l'inscription de ces spécialités dans une population restreinte (excepté pour l'indication pédiatrique de RINVOQ) par rapport à celle de l'AMM, ciblant les formes de DA modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

Le SMR avait été considéré comme insuffisant dans les autres situations cliniques, soit en cas d'échec des traitements topiques et chez les patients naïfs de ciclosporine.

La réévaluation de CIBINQO (abrocitinib), OLUMIANT (baricitinib) et RINVOQ (upadacitinib) dans la DA repose sur :

- les nouvelles données d'efficacité déposées par les laboratoires,
- les résultats de méta-analyses,
- les nouvelles recommandations du PRAC basées sur les résultats de l'étude ORAL Surveillance A3921133 et les résultats préliminaires de l'étude observationnelle I4V-MC-B023 (B023) dans la polyarthrite rhumatoïde,

→ Conclusions sur la réévaluation des anti-JAK par le PRAC

Pour donner suite aux résultats de tolérance des études de surveillance ORAL post-commercialisation du tofacitinib (XELJANZ, Pfizer), ayant mis en évidence un risque cardiovasculaire accru, mais aussi de cancers et de décès avec le tofacitinib (XELJANZ) en comparaison à un traitement par anti-TNF, et de l'étude observationnelle I4V-MC-B023 pour le baricitinib (OLUMIANT, Lilly), une réévaluation des anti-JAK par le PRAC a été faite à la demande de l'EMA.

La réévaluation a concerné également CIBINQO (abrocitinib, Pfizer), JYSELECA (filgotinib, Galapagos/Gilead) et RINVOQ (upadacitinib, AbbVie). JAKAVI (ruxolitinib, Novartis) et INREBIC (fédratinib, Bristol-Myers Squibb, BMS), utilisés dans le traitement des myélofibroses, n'ont pas été examinés.

²⁹ Il s'agit d'une demande de réévaluation faite par la Commission Européenne (CE dans le cadre d'une procédure d'arbitrage d'Article 20 initiée en date du 11/02/2022. Communiqué de presse de l'EMA du 28/10/2022.

Le PRAC a conclu que les anti-JAK ont un surrisque d'effets secondaires (octobre 2022 et janvier 2023)³⁰ :

- La réévaluation « a confirmé que **XELJANZ augmente le risque de problèmes cardiovasculaires majeurs, de cancer, de thrombo-embolie veineuse, d'infections graves et de décès toutes causes confondues par rapport aux anti-TNF-alpha** ».
- Le PRAC a conclu que « ces résultats de sécurité s'appliquent à toutes les utilisations approuvées des anti-JAK dans les maladies inflammatoires chroniques », donc dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, l'arthrite idiopathique juvénile, la spondylarthrite axiale, la rectocolite hémorragique, la dermatite atopique et la pelade (ou alopecia areata). **Il recommande de n'utiliser les anti-JAK « que si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible » chez les plus de 65 ans, les patients à risque accru de problèmes cardiovasculaires majeurs, les fumeurs actuels ou anciens, et les patients à risque accru de cancer.**
- Il suggère **d'utiliser les anti-JAK « avec prudence » chez les patients ayant** d'autres facteurs de risque d'autres thrombo-embolies veineuses que ceux listés précédemment et que « les doses doivent être réduites dans certains groupes de patients qui ont un risque de thrombo-embolies veineuses, de cancer ou de problèmes cardiovasculaires majeurs. »

Le PRAC a aussi estimé que ces risques graves s'appliquaient à l'ensemble des inhibiteurs de janus kinases indiqués dans les maladies inflammatoires chroniques, y compris la DA : CIBINQO (abrocitinib), JYSELECA (filgotinib), OLUMIANT (baricitinib), RINVOQ (upadacitinib) et XELJANZ (tofacitinib).

Le CHMP s'est approprié les nouvelles recommandations du PRAC le 23 janvier 2023 et une décision de la Commission Européenne a été rendue le 10 mars 2023 actant ces conclusions.

→ Nouvelles données d'efficacité

Les différentes études de phase III précédemment examinées par la Commission de la Transparence réalisées dans des populations similaires de patients adultes atteints d'une DA modérée à sévère définie par un score IGA ≥ 3 , un score EASI ≥ 16 , une atteinte de la surface corporelle ≥ 10 % et une échelle d'évaluation numérique du prurit maximal (PP-NRS) ≥ 4 à l'inclusion, ont mis en évidence :

- **la supériorité de l'abrocitinib :**
 - **versus dupilumab**, en association aux traitements de fond topiques sur la réponse EASI-90 (à S4 et S16) et sur le symptôme du prurit (PP-NRS-4 à S2) avec des différences respectives de l'ordre de 14 % et 23 %,
 - **versus placebo**, en association aux traitements de fond topiques ou en monothérapie sur la réponse IGA 0 ou 1 et sur la réponse EASI-75 avec des différences respectives allant de 22 % à 36 % et de 28 % à 51 %, selon les dosages d'abrocitinib et les études,
- **la supériorité du baricitinib :**
 - **versus placebo en monothérapie :**
 - sur la réponse IGA 0 ou 1 avec des différences respectives allant de 6 % à 12 %,
 - sur l'ensemble des critères de jugement (EASI-75, EASI-90, SCORAD-75 et PP-NRS-4 à S16) pour les doses 2 mg et 4 mg dans l'étude JAHM et uniquement pour la dose 4 mg dans l'étude JAHL. Dans l'étude JAHL, la supériorité du baricitinib 2 mg par rapport au placebo a été démontrée uniquement pour la réponse EASI-75 à S16. L'amplitude des réponses obtenues avec le baricitinib sur ces scores, a été modeste (de l'ordre de 10 à 25 %) et peu différente de celle obtenue avec le placebo (de l'ordre de 5 à 10 %).

³⁰ [Janus kinase inhibitors \(JAKi\) | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.europa.eu)

- **versus placebo en association à des dermocorticoïdes**, sur la réponse IGA 0 ou 1 (critère de jugement principal) uniquement avec le dosage à 4 mg avec une différence de l'ordre de 16 % et pour 4 des 12 critères hiérarchisés (EASI-75, EASI-90, Δ EASI, PP-NRS-4 à S16) uniquement avec le dosage à 4 mg et une amplitude de réponses obtenues modeste,
- **versus placebo en association aux DC chez des patients en échec (réponse insuffisance, intolérance ou contre-indication) de la ciclosporine**, sur la réponse EASI-75 à S16 uniquement pour la dose 4 mg avec une différence de l'ordre de 14 % et sur 6 des 13 critères hiérarchisés dont PP-NRS-4,
- **la supériorité de l'upadacitinib :**
 - **versus dupilumab en monothérapie, chez l'adulte**, notamment sur la réponse EASI-75 et EASI-90 à S16, à la dose quotidienne de 30 mg d'upadacitinib, avec des différences respectives de 10 % et 22 %
 - **versus placebo en monothérapie, chez l'adulte et l'adolescent**, sur la réponse EASI-75, EASI-90 et IGA 0 ou 1, à S16, avec des différences respectives allant de l'ordre de 47 % à 63 %, de 37 % à 57 % et de 34 % à 54 %, selon la dose (30 mg ou 15 mg) et l'étude,
 - **versus placebo en association aux DC, chez l'adulte et l'adolescent**, sur la réponse EASI-75, EASI-90 et IGA 0 ou 1, à S16, avec des différences respectives allant de l'ordre de 38 % à 51 %, de 30 % à 50 % et de 29 % à 48 %, selon la dose 30 mg ou 15 mg,

En l'absence de comparaison directe (ou indirecte solide) avec la ciclosporine, qui est actuellement le traitement systémique de 1^{re} intention après échec des dermocorticoïdes, la place de ces médicaments dans la stratégie se situe après échec de la ciclosporine.

Les nouvelles données cliniques d'efficacité disponibles tendent à confirmer les résultats déjà évalués par la Commission : l'abrocitinib (CIBINQO), l'upadacitinib (RINVOQ) et le baricitinib (OLUMIANT) sont plus efficaces qu'un placebo chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, et plus efficace que le dupilumab pour l'abrocitinib et l'upadacitinib chez l'adulte, pour induire une rémission puis la maintenir chez les patients atteints DA modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

Dans les études de chacun de ces médicaments, la tolérance était marquée principalement par des infections (rhinopharyngites, infections des voies respiratoires hautes). Par ailleurs, il convient de noter que dans les études cliniques dans la DA, le profil des patients (âge moyen de 35 ans environ) en termes d'antécédents médicaux, de comorbidités et de traitements concomitants est différent de celui des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, notamment ceux inclus dans l'étude ORAL Surveillance évaluée par le PRAC (étude de tolérance de phase IIIb/IV ayant comparé le tofacitinib aux anti-TNF α) ayant mis en évidence ces différents surrisques chez les patients de plus de 65 ans.

Compte tenu des nouvelles données d'efficacité, des données actualisées de tolérance pour la classe des inhibiteurs de janus kinases :

- **il est attendu un impact supplémentaire de l'abrocitinib et de l'upadacitinib par rapport au dupilumab en termes de morbidité dans le strict respect des recommandations du RCP. L'impact sur la qualité de vie est démontré uniquement pour l'upadacitinib versus placebo ;**
- **il n'est pas attendu d'impact supplémentaire du baricitinib par rapport au dupilumab en termes de morbidité ou de qualité de vie.**

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

5.1.1 Chez l'adulte

En l'état actuel des données, en l'absence de comparaison directe des anti-JAK (abrocitinib, baricitinib et upadacitinib) à la ciclosporine orale après échec des traitements topiques, leur place par rapport à la ciclosporine ne peut être établie en 1^{re} ligne de traitement systémique (après échec des dermocorticoïdes). En conséquence, la Commission de la Transparence considère que CIBINQO (abrocitinib), OLUMIANT (baricitinib) et RINVOQ (upadacitinib) sont des traitements systémiques de **2^e ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.**

La prescription doit être faite dans le strict respect des recommandations du RCP (voir RCP et paragraphe 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Profil de tolérance).

La Commission de la Transparence précise que le choix du traitement systémique de 2^e ligne doit se faire au cas par cas en fonction de la sévérité de la maladie, des caractéristiques du patient, de ses antécédents de traitements, des risques d'intolérance et des contre-indications aux différents traitements disponibles.

Lorsque la prescription d'un anti-JAK est envisagée, il convient de tenir compte de la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques et lipidiques), de la contre-indication des anti-JAK en cas de grossesse, de même que des incertitudes qui persistent en termes de tolérance, notamment celles relatives aux risques d'événements cardiovasculaires majeurs et thromboemboliques et au risque cancérigène, mentionnés dans le PGR.

De plus, conformément aux conclusions du PRAC, il est rappelé que les anti-JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients identifiés comme à surrisque d'effets indésirables :

- patients âgés de 65 ans et plus ;
- patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ;
- patients ayant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).

La Commission souhaite rappeler que les anti-JAK sont contre-indiqués en cas de grossesse du fait des effets tératogènes mis en évidence chez l'animal, et que pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place pendant le traitement suivant la dernière dose de l'anti-JAK (voir le RCP et <http://lecrat.fr/> pour plus de précisions).

5.1.2 Chez l'adolescent

Compte tenu de la toxicité de la ciclosporine, contre-indiquée chez les moins de 16 ans, la Commission considère que RINVOQ (upadacitinib), est un traitement systémique de **1^{re} ligne à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent (à partir de 12 ans) en échec des traitements topiques.**

En l'absence de comparaison au dupilumab (DUPIXENT, anti-IL4/13) et au tralokinumab (ADTRALZA, anti-IL13) du fait de développements concomitants chez l'adolescent, la place de l'upadacitinib par rapport ces médicaments ne peut être précisée.

La prescription doit être faite dans le strict respect des recommandations du RCP (voir RCP et paragraphe 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Profil de tolérance).

Comme chez l'adulte, le choix du traitement systémique de 1^{re} ligne doit prendre en compte la sévérité de la maladie, les caractéristiques du patient, les antécédents de traitements, les risques d'intolérance et les contre-indications aux différents traitements disponibles.

Lorsque la prescription d'un anti-JAK est envisagée, il convient de tenir compte de la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques et lipidiques), de la contre-indication des anti-JAK en cas de grossesse, de même que des incertitudes qui persistent en termes de tolérance, notamment celles relatives aux risques d'événements cardiovasculaires majeurs et thromboemboliques et au risque cancérigène, mentionnés dans le PGR.

De plus, conformément aux conclusions du PRAC, il est rappelé que les anti-JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients identifiés comme à surrisque d'effets indésirables :

- **patients âgés de 65 ans et plus ;**
- **patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ;**
- **patients ayant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).**

La Commission souhaite rappeler que les anti-JAK sont contre-indiqués en cas de grossesse du fait des effets tératogènes mis en évidence chez l'animal, et que pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place pendant le traitement et pendant 4 semaines suivant la dernière dose de l'anti-JAK (voir le RCP et <http://lecrat.fr/> et pour plus de précisions).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont :

- **Chez l'adulte** dans l'indication proposée pour le remboursement par la Commission (patients en échec de la ciclosporine) : DUPIXENT (dupilumab), ADTRALZA (tralokinumab), OLUMIANT (baricitinib), CIBINQO (abrocitinib) et RINVOQ (upadacitinib) et ainsi que les immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM (méthotrexate, mycophénolate mofétil et azathioprine) ;
- **Chez l'adolescent** dans l'indication de l'AMM proposée au remboursement, soit les patients qui nécessitent un traitement systémique : NEORAL (ciclosporine) à partir de 16 ans, DUPIXENT (dupilumab), ADTRALZA (tralokinumab), ainsi que les immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM (méthotrexate, mycophénolate mofétil et azathioprine).

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 CIBINQO (abrocitinib)

- La dermatite atopique n'est habituellement pas une maladie grave mais dans ses formes modérées à sévères, elle a un impact important sur la qualité de vie des patients et un fort retentissement psycho-social.
- CIBINQO 50 mg, 100 mg et 200 mg (abrocitinib), comprimé pelliculé, est un médicament à visée symptomatique suspensif.
- Faute de comparaison directe à la ciclosporine, le rapport efficacité/effets indésirables de l'abrocitinib n'est pas établi chez les adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en échec des traitements topiques et naïfs de ciclosporine. Sur la base des nouvelles données disponibles, son rapport efficacité/effets indésirables reste important uniquement chez les patients en échec de la ciclosporine.
- Cette spécialité est un traitement systémique de 2^e ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Sa prescription doit être faite dans le strict respect du RCP et des recommandations de la Commission (voir § 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie dans ses formes sévères nécessitant un traitement systémique et de son impact important sur la qualité de vie des patients ;
- de la prévalence de la maladie (entre 2 et 5 % de la population) ;
- du besoin médical qui est partiellement couvert chez l'adulte atteint de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique ;
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison :
 - d'un impact démontré en termes de morbidité (notamment sur les réponses IGA 0 ou 1, EASI-75, EASI-90 et prurit) selon les études versus placebo ou versus dupilumab, en monothérapie ou en association de traitement de fond topique chez l'adulte,
 - d'une tolérance comportant des risques importants dans certaines populations à risque et des incertitudes qui persistent concernant les populations non étudiées dans l'étude de tolérance ORAL Surveillance,
 - l'absence de démonstration d'un impact, pour ce médicament administré par voie orale, sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient (notamment en de termes de diminution du recours aux soins infirmiers, des hospitalisations nécessaires à l'administration des médicaments biologiques et du recours aux transports sanitaires) et compte tenu de la nécessité :
 - d'effectuer, au cours du traitement, le suivi de paramètres hématologiques et lipidiques,
 - de mettre en place une contraception efficace chez la femme en âge de procréer ;

CIBINQO (abrocitinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CIBINQO 50 mg, 100 mg et 200 mg (abrocitinib), comprimé pelliculé :

- reste important uniquement dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine,
- reste insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations couvertes par l'AMM.

La Commission donne :

- un avis favorable au maintien de l'inscription de CIBINQO 50 mg, 100 mg et 200 mg (abrocitinib), comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine et aux posologies de l'AMM.
- un avis défavorable 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 le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte, en échec des traitements topiques et naïf de ciclosporine, faute de données comparatives.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.3.2 OLUMIANT (baricitinib)

- La dermatite atopique n'est habituellement pas une maladie grave mais dans ses formes modérées à sévères, elle a un impact important sur la qualité de vie des patients et un fort retentissement psycho-social.
- OLUMIANT 2 mg et 4 mg (baricitinib), comprimé pelliculé, est un médicament à visée symptomatique suspensif.
- Faute de comparaison directe à la ciclosporine, le rapport efficacité/effets indésirables du baricitinib n'est pas établi chez les adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en échec des traitements topiques et naïfs de ciclosporine. Sur la base des nouvelles données disponibles, son rapport efficacité/effets indésirables reste faible chez les patients en échec de la ciclosporine.
- Cette spécialité est un traitement systémique de 2^e ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Sa prescription doit être faite dans le strict respect du RCP et des recommandations de la Commission (voir le § 5.1 Place dans la stratégie thérapeutique).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie dans ses formes sévères nécessitant un traitement systémique et de son impact important sur la qualité de vie des patients ;
- de la prévalence de la maladie (entre 2 et 5 % de la population) ;
- du besoin médical qui est partiellement couvert chez l'adulte atteint de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique ;
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison :
 - d'un impact faible démontré en termes de morbidité versus placebo,

- d'une tolérance comportant des risques importants dans certaines populations à risque et des incertitudes qui persistent concernant les populations non étudiées dans l'étude de tolérance ORAL Surveillance,
- l'absence de démonstration d'un impact, pour ce médicament administré par voie orale, sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient (notamment de termes de diminution du recours aux soins infirmiers, des hospitalisations nécessaires à l'administration des médicaments biologiques et du recours aux transports sanitaires) et compte tenu de la nécessité :
 - d'effectuer, au cours du traitement, le suivi de paramètres hématologiques et lipidiques,
 - de mettre en place une contraception efficace chez la femme en âge de procréer ;

OLUMIANT (baricitinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OLUMIANT 2 mg et 4 mg (baricitinib), comprimé pelliculé, reste faible dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de OLUMIANT 2 mg et 4 mg (baricitinib), comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, chez les patients naïfs de ciclosporine et aux posologies de l'AMM.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

La Commission donne un avis défavorable 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 le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte, en échec des traitements topiques et naïf de ciclosporine, faute de données comparatives.

5.3.3 RINVOQ (upadacitinib)

- **Chez l'adulte (dosage à 15 mg et 30 mg)**
- ➔ La dermatite atopique n'est habituellement pas une maladie grave mais dans ses formes modérées à sévères, elle a un impact important sur la qualité de vie des patients et un fort retentissement social.
- ➔ RINVOQ 15 mg et 30 mg (upadacitinib), comprimé à libération prolongée, est un médicament à visée symptomatique suspensif.
- ➔ Faute de comparaison directe à la ciclosporine, le rapport efficacité/effets indésirables de l'upadacitinib n'est pas établi chez les adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en échec des traitements topiques et naïfs de ciclosporine. Sur la base des nouvelles données disponibles, son rapport efficacité/effets indésirables reste important uniquement chez les patients en échec de la ciclosporine.
- ➔ Cette spécialité est un traitement systémique de 2^e ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la

ciclosporine. Sa prescription doit être faite dans le strict respect du RCP et des recommandations de la Commission (voir § 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie dans ses formes sévères nécessitant un traitement systémique et de son impact important sur la qualité de vie des patients ;
- de la prévalence de la maladie (entre 2 et 5 % de la population) ;
- du besoin médical qui est partiellement couvert chez l'adulte atteint de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique ;
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison :
 - d'un impact démontré en termes de morbidité (notamment sur les réponses IGA 0 ou 1, EASI-75, EASI-90, EASI-100 et prurit) selon les études versus placebo, en monothérapie ou en associations aux dermocorticoïdes chez l'adulte et l'adolescent (15 % de l'effectif environ), ou versus dupilumab en monothérapie chez l'adulte),
 - d'un impact cliniquement pertinent démontré versus placebo, en monothérapie, en termes de qualité de vie chez les patients éligibles à un traitement systémique,
 - d'une tolérance comportant des risques importants dans certaines populations à risque et des incertitudes qui persistent concernant les populations non étudiées dans l'étude de tolérance ORAL Surveillance,
 - l'absence de démonstration d'un impact, pour ce médicament administré par voie orale, sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient (diminution du recours aux soins infirmiers, des hospitalisations nécessaires à l'administration des médicaments biologiques et du recours aux transports sanitaires) et compte tenu de la nécessité :
 - d'effectuer, au cours du traitement, le suivi de paramètres hématologiques, hépatiques et lipidiques,
 - de mettre en place une contraception efficace chez la femme en âge de procréer ;

RINVOQ (upadacitinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RINVOQ 15 mg et 30 mg (upadacitinib), comprimé pelliculé, reste important dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de RINVOQ 15 mg et 30 mg (upadacitinib), comprimé à libération prolongée, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, chez les patients naïfs de ciclosporine et aux posologies de l'AMM.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

La Commission donne un avis défavorable 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 le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte, en échec des traitements topiques et naïf de ciclosporine, faute de données comparatives.

- **Chez l'adolescent à partir de 12 ans (dosage à 15 mg)**

- La dermatite atopique n'est habituellement pas une maladie grave mais dans ses formes modérées à sévères, elle a un impact important sur la qualité de vie des patients et un fort retentissement psycho-social.
- RINVOQ 15 mg (upadacitinib), comprimé à libération prolongée, est un médicament à visée symptomatique suspensif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement systémique de 1^{re} ligne à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent (à partir de 12 ans) en échec des traitements topiques. Sa prescription doit être faite dans le strict respect du RCP et des recommandations de la Commission de la Transparence (voir paragraphe 5.1. Place dans la stratégie thérapeutique).

- **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie dans ses formes sévères nécessitant un traitement systémique et de son impact important sur la qualité de vie des patients ;
- de la prévalence importante de la maladie chez l'adolescent (14,3 %) ;
- du besoin médical qui est partiellement couvert chez l'adolescent atteint de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique ;
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison :
 - d'un impact démontré en termes de morbidité dans des études ayant inclus des adultes et des adolescents (15 % de l'effectif environ), à la dose de 15 mg d'upadacitinib (seule dose recommandée chez l'adolescent) par rapport au placebo, en monothérapie ou en association aux dermocorticoïdes, sur des critères de jugement cliniquement pertinents, tels que les réponses EASI-75 et EASI-90, EASI-100, IGA 0 ou 1 (avec amélioration d'au moins 2 points,) et le prurit, et des résultats des analyses en sous-groupes chez l'adolescent qui sont cohérents avec ceux de la population totale de ces études,
 - d'une tolérance comparable à celle observée dans les autres indications, mais comportant des risques importants, et des incertitudes qui persistent pour les risques cardiovasculaires, thromboemboliques veineux et cancérogènes concernant les populations non étudiées dans l'étude de tolérance ORAL Surveillance,
 - d'un impact cliniquement pertinent démontré versus placebo, en monothérapie, en termes de qualité de vie (analyses en population totale des études ayant inclus des adultes et des adolescents, et analyses exploratoires dans le sous-groupe des adolescents),
 - de l'absence de démonstration d'un impact, pour ce médicament administré par voie orale, sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient (diminution du recours aux soins infirmiers, des hospitalisations nécessaires à l'administration des traitements biologiques et du recours aux transports sanitaires) et compte tenu de la nécessité :
 - d'effectuer, au cours du traitement, le suivi de paramètres hématologiques, hépatiques et lipidiques,
 - de mettre en place une contraception efficace chez la femme en âge de procréer ;

RINVOQ (upadacitinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RINVOQ (upadacitinib) 15 mg, comprimé à libération prolongée, chez l'adolescent reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de RINVOQ 15 mg (upadacitinib), comprimé à libération prolongée, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez l'adolescent dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

5.4.1 CIBINQO (abrocitinib)

→ Dans le périmètre de remboursement retenu par la Commission

Compte tenu :

- de la démonstration dans des études de phase III de bonne qualité méthodologique ayant inclus des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique :
 - de la supériorité de l'abrocitinib 100 mg et 200 mg par rapport au placebo, avec une quantité d'effet importante, en termes de réponses IGA 0 ou 1, EASI-75, et de prurit après 12 semaines de traitement (critères de jugement hiérarchisés), en monothérapie (études JADE MONO-1 et 2) ou en association à un traitement de fond topique (étude JADE COMPARE) chez des patients adultes ou adolescents ;
 - de la supériorité de l'abrocitinib 200 mg par rapport au dupilumab, en termes de réponse EASI-90 à la semaine 4 (28,5 % versus 14,6 %, $p < 0,0001$) qui a été maintenu également à la semaine 16 (54,3% versus 41,9%, $p < 0,0008$) et du pourcentage de répondeurs PP-NRS4 à la semaine 2 (48,2 % versus 25,5 %, $p < 0,0001$) dans l'étude JADE DARE (critères de jugement hiérarchisés) ;
 - de la probabilité d'une absence poussée au cours de la période d'entretien chez des patients répondeurs au traitement d'induction, qui a été plus faible dans le groupe placebo (19,1 %) comparativement aux groupe abrocitinib 200 mg (81,1 %, $p < 0,0001$) et au groupe abrocitinib 100 mg (57,4 %, $p < 0,0001$) dans l'étude JADE REGIMEN ;
- d'un profil de tolérance dans les études chez des patients âgés de 35 ans environ en moyenne marqué principalement par de l'acné, des nausées, des céphalées, des vomissements, une élévation des créatines phosphokinases (CPK), des douleurs abdominales hautes, un *herpes simplex* et des vertiges ;

mais prenant en compte :

- l'absence de bénéfice démontré sur la qualité de vie des patients dans une maladie qui affecte particulièrement la qualité de vie des patients avec un fort retentissement psycho-social ;
- les incertitudes sur le maintien de l'efficacité au-delà de 26 semaines de traitement pour les critères évaluant la sévérité de la maladie et l'intensité du prurit, et au-delà de 52 semaines pour la probabilité d'absence de poussée au cours de la phase d'entretien chez des patients répondeurs au traitement d'induction ;

- l'absence de comparaison à la ciclosporine, traitement systémique de 1^{re} intention de référence dans la dermatite atopique ;
- les risques d'événements cardiovasculaires majeurs, de tumeurs malignes, d'infections graves et de mortalité toutes causes confondues liés aux médicaments de la classe des anti-JAK imposant des restrictions de leur utilisation chez certains patients et des incertitudes qui persistent concernant les populations non étudiées dans l'étude de tolérance ORAL Surveillance, notamment les patients de moins de 65 ans (âge moyen d'environ 35 ans dans les études dans la dermatite atopique) ;

la Commission considère que CIBINQO 50 mg, 100 mg et 200 mg (abrocitinib), comprimé pelliculé, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à DUPIXENT (dupilumab) chez l'adulte atteint de dermatite atopique qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

→ **Dans le périmètre non retenu pour le remboursement**

Sans objet.

5.4.2 OLUMIANT (baricitinib)

→ **Dans le périmètre de remboursement retenu par la Commission**

Compte tenu :

- des effets très modestes observés avec le baricitinib versus placebo, dans l'ensemble des études de phase III (en monothérapie ou en association aux dermocorticoïdes, en particulier chez les patients en échec de la ciclosporine) et sur l'ensemble des critères de jugement ;
- de l'absence de bénéfice démontré en termes de qualité de vie dans une maladie qui affecte particulièrement la qualité de vie avec un fort retentissement psycho-social ;
- l'absence de comparaison à la ciclosporine, traitement systémique de 1^{re} intention de référence dans la dermatite atopique ;
- de l'absence de comparaison au dupilumab après échec de la ciclosporine, alors qu'elle était réalisable ;
- d'un profil de tolérance du baricitinib dans les études dans la dermatite atopique marqué principalement par des infections (rhinopharyngite ou une infection des voies aériennes supérieures majoritairement, *herpes simplex*) et des céphalées ;
- des risques d'événements cardiovasculaires majeurs, de tumeurs malignes, d'infections graves et de mortalité toutes causes confondues liés aux médicaments de la classe des anti-JAK imposant des restrictions de leur utilisation chez certains patients et des incertitudes qui persistent concernant les populations non étudiées dans l'étude de tolérance ORAL Surveillance, notamment les patients de moins de 65 ans (âge moyen d'environ 35 ans dans les études dans la dermatite atopique) ;

la Commission considère qu'OLUMIANT 2 mg et 4 mg (baricitinib), comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

→ **Dans le périmètre non retenu au remboursement**

Sans objet.

5.4.3 RINVOQ (upadacitinib)

5.4.3.1 Chez l'adulte

→ Dans le périmètre de remboursement retenu par la Commission

Compte tenu :

- de la démonstration dans des études de phase III de bonne qualité méthodologique, ayant inclus des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique :
 - de la supériorité de l'upadacitinib 15 mg et 30 mg par rapport au placebo, avec une quantité d'effet importante, en termes de réponses IGA 0 ou 1, EASI-75, EASI-90, et de prurit après 16 semaines de traitement (critères de jugement hiérarchisés), en monothérapie (études MEASURE-Up 1 et 2) ou en association aux dermocorticoïdes (étude AD-Up) chez des patients adultes ou adolescents (15 % de l'effectif environ) ;
 - de la supériorité de l'upadacitinib 30 mg par rapport au dupilumab, médicament qui a actuellement le plus fort niveau de preuve, en termes de réponse EASI-75 (71 % versus 61,1 %, $p = 0,006$), de réponse EASI-90 (60,6 % versus 38,8 %, $p < 0,001$) et de variation du score de prurit (WP-NRS : -66,88 versus -49,04, $p < 0,001$) après 16 semaines de traitement, dans l'étude HEADS-Up ayant inclus des adultes ;
- de la démonstration de différences cliniquement significatives et cliniquement pertinentes versus placebo en termes de qualité de vie (différents critères de jugement hiérarchisés dont le DLQI) dans les études en monothérapie chez l'adulte et l'adolescent ;
- du profil de tolérance de l'upadacitinib dans les études dans la dermatite atopique marqué principalement par des infections des voies respiratoires supérieures, de l'acné, de l'herpès et des céphalées ;

mais :

- les incertitudes sur le maintien de l'efficacité au-delà de 76 semaines de traitement ;
- des risques d'événements cardiovasculaires majeurs, de tumeurs malignes, d'infections graves et de mortalité toutes causes confondues liés aux médicaments de la classe des anti-JAK imposant des restrictions de leur utilisation chez certains patients et des incertitudes qui persistent concernant les populations non étudiées dans l'étude de tolérance ORAL Surveillance, notamment les patients de moins de 65 ans (âge moyen d'environ 35 ans dans les études dans la dermatite atopique) ;

la Commission considère que RINVOQ (upadacitinib) 15 mg et 30 mg, comprimé à libération prolongée, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à DUPIXENT (dupilumab) chez l'adulte atteint de dermatite atopique qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

→ Dans le périmètre non retenu au remboursement

Sans objet.

5.4.3.2 Chez l'adolescent

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'upadacitinib 15 mg par rapport au placebo, avec une quantité d'effet importante, en termes de réponses IGA 0 ou 1, EASI-75, EASI-90, de prurit après 16 semaines de traitement (critères de jugement hiérarchisés), en monothérapie (études MEASURE-Up 1 et 2) ou en association aux dermocorticoïdes (étude AD-Up) dans des

populations comportant des adultes et des adolescents (15 % de l'effectif environ) ayant une dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique ;

- des résultats des analyses en sous-groupe chez l'adolescent ayant montré des résultats cohérents avec ceux de la population totale de ces études ;
- de la démonstration de différences cliniquement significatives et cliniquement pertinentes versus placebo en termes de qualité de vie (différents critères de jugement hiérarchisés dont le DLQI) dans les études en monothérapie chez l'adulte et l'adolescent ;

mais :

- des incertitudes sur le maintien de l'efficacité au-delà de 76 semaines de traitement ;
- de l'absence de comparaison directe de l'upadacitinib 15 mg par rapport au dupilumab dans une étude spécifique chez l'adolescent ;
- des risques d'événements cardiovasculaires majeurs, de tumeurs malignes, d'infections graves et de mortalité toutes causes confondues liés aux médicaments de la classe des anti-JAK imposant des restrictions de leur utilisation chez certains patients et des incertitudes qui persistent concernant les populations non étudiées dans l'étude de tolérance ORAL Surveillance, notamment les patients de moins de 65 ans ;

la Commission considère que RINVOQ (upadacitinib) 15 mg, comprimé à libération prolongée, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la dermatite atopique de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique, celle-ci comportant DUPIXENT (dupilumab) et ADTRALZA (tralokinumab).

5.5 Population cible

5.5.1 Chez l'adulte

→ **Dans la population proposée pour le remboursement (patients en échec de la ciclosporine)**

La réévaluation de ces spécialités dans la stratégie thérapeutique de la dermatite atopique modérée à sévère n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 09/03/2022 de la spécialité CIBINQO³¹).

→ **Dans la population non proposée pour le remboursement (patients naïfs de ciclosporine)**

Sans objet.

5.5.2 Chez l'adolescent

La réévaluation de RINVOQ (upadacitinib) dans la stratégie thérapeutique de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission récemment pour ADTRALZA (cf. avis de la Commission de la Transparence du 30/08/2023 de la spécialité ADTRALZA³²).

³¹ Haute Autorité de Santé - CIBINQO (abrocitinib) ([has-sante.fr](https://www.has-sante.fr))

³² Haute Autorité de Santé - ADTRALZA (tralokinumab) - Dermatite atopique chez l'adolescent à partir de 12 ans ([has-sante.fr](https://www.has-sante.fr))

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Autres demandes

En raison du risque infectieux potentiel engendré par ces médicaments, la Commission rappelle que, conformément aux RCP, l'utilisation de vaccins vivants atténués pendant ou immédiatement avant un traitement par anti-JAK n'est pas recommandée. Avant de commencer un traitement par anti-JAK, il est recommandé que les patients soient à jour de leurs vaccins, y compris contre le zona, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.