



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 DECEMBRE 2021

upadacitinib

RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée
Nouvelle indication

RINVOQ 30 mg, comprimé à libération prolongée
Inscription

► L'essentiel

Chez l'adulte

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique, **après échec, contre-indication ou intolérance à la ciclosporine.**

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.**

Chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus, qui nécessite un traitement systémique.

► Quel progrès ?

Chez l'adulte

Un progrès thérapeutique par rapport à DUPIXENT (dupilumab) dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, de contre-indication et d'intolérance à la ciclosporine.

Chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus

Pas de progrès dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique, celle-ci comportant DUPIXENT (dupilumab).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif de la prise en charge de la dermatite atopique (DA) 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, émoullients) et de traiter précocement les rechutes.

Prise en charge chez l'adulte

La prise en charge des poussées aiguës repose dans un premier temps sur l'utilisation de traitements topiques : dermocorticoïdes et en cas d'échec/contre-indication, un inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus). En cas de réponse insuffisante, 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. Le choix du traitement systémique dépend de différents facteurs, notamment les comorbidités, l'âge, l'expérience clinique ou un éventuel désir de grossesse.

On dispose actuellement de traitements systémiques non-biologiques, parmi lesquels la ciclosporine utilisée en première intention, et des immunosuppresseurs utilisés hors-AMM (méthotrexate, mycophénolate mofétil et azathioprine). Leur utilisation 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 d'un inhibiteur de janus kinase (anti-JAK 1 et 2) administré par voie orale, le baricitinib (2020). Ces traitements sont recommandés par la Commission de la Transparence en cas d'échec d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

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

Prise en charge chez l'adolescent de 12 ans et plus

Selon les recommandations françaises et internationales la prise en charge des poussées aiguës de DA chez l'enfant et l'adolescent repose dans un premier temps, comme chez l'adulte, sur l'utilisation des dermocorticoïdes, éventuellement avec recours à la technique du « wet wrapping ». 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, 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 de ces traitements, la ciclosporine est proposée chez l'adolescent, toutefois, dans son AMM son utilisation dans la DA n'est pas recommandée chez les moins de 16 ans. Dans les DA de l'adolescent réfractaires, d'autres immunosuppresseurs systémiques tels que le méthotrexate, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil sont proposés hors AMM. Leur utilisation doit être limitée dans le temps en raison d'un profil de tolérance à long terme défavorable.

Depuis 2019, le dupilumab peut être utilisé chez les adolescents ayant une DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique (AMM du 01/08/2019) et est remboursable dans cette indication (avis de la Commission de la Transparence du 11/03/2020).

Place du médicament

Chez l'adulte

En l'état actuel des données, en l'absence de comparaison directe de l'upadacitinib (anti JAK1 et JAK1/3) à la ciclosporine orale après échec des traitements topiques, sa place par rapport à la ciclosporine ne peut être établie en 1^{ère} ligne de traitement systémique (après échec des dermocorticoïdes).

En conséquence, RINVOQ 15 mg et 30 mg (upadacitinib) est un traitement systémique de 2^{ème} 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.

La Commission de la transparence précise que le choix du traitement systémique de 2^{ème} 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.

Concernant l'upadacitinib, il conviendra de prendre en compte son profil de tolérance moins favorable que celui du dupilumab (voir les RCP respectifs de ces médicaments), la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques, lipidiques et hépatiques), sa contre-indication en cas de grossesse comme pour les autres anti-JAK, de même que les incertitudes, notamment sur les risques cardio-vasculaires, thromboemboliques veineux et cancérogènes mentionnés dans le PGR de l'upadacitinib et communs aux autres anti-JAK.

La supériorité de l'upadacitinib par rapport au dupilumab a été démontrée uniquement à la dose de 30 mg, dose qui est réservée selon le RCP aux patients les plus impactés par la maladie ou en cas de réponse insuffisante à la dose de 15 mg.

Chez l'adolescent de 12 ans et plus

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^{ère} ligne à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent en échec des traitements topiques.

Comme chez l'adulte, le choix du traitement systémique de 1^{ère} 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.

Concernant l'upadacitinib, il conviendra de prendre en compte son profil de tolérance moins favorable que celui du dupilumab (voir les RCP respectifs de ces médicaments), la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques, lipidiques et hépatiques), sa contre-indication en cas de grossesse comme pour les autres anti-JAK, de même que les incertitudes, notamment sur les risques cardio-vasculaires, thromboemboliques veineux et cancérogènes mentionnés dans le PGR de l'upadacitinib et communs aux autres anti-JAK.

► Recommandation particulière

La Commission souhaite rappeler que l'upadacitinib est contre-indiqué 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 d'upadacitinib (voir le RCP pour plus de précisions).

► Chez l'adulte

Motif de l'examen	<ul style="list-style-type: none"> - Inscription pour RINVOQ (upadacitinib) 30 mg - Extension d'indication pour RINVOQ (upadacitinib) 15 mg
Indication concernée	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
SMR	<p>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>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>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ de la démonstration dans des études 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, EASI-100 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 ; <p>malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ les incertitudes sur le maintien de l'efficacité au-delà de 52 semaines de traitement, ▪ une tolérance comparable à celle observée dans les autres indications mais comportant des risques importants identifiés (tels que des infections graves), la nécessité du suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques, lipidiques et hépatiques), des incertitudes notamment pour les risques cardiovasculaires, thromboemboliques veineux et cancérogènes mentionnés dans le PGR, et une contre-indication en cas de grossesse, <p>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.</p>
ISP	RINVOQ (upadacitinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>En l'état actuel des données, en l'absence de comparaison directe de l'upadacitinib (anti JAK1 et JAK1/3) à la ciclosporine orale après échec des traitements topiques, sa place par rapport à la ciclosporine ne peut être établie en 1^{ère} ligne de traitement systémique (après échec des dermocorticoïdes).</p> <p>En conséquence, RINVOQ 15 mg et 30 mg (upadacitinib) est un traitement systémique de 2^{ème} ligne à réserver aux 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.</p>

	<p>La Commission de la transparence précise que le choix du traitement systémique de 2^{ème} 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.</p> <p>Concernant l'upadacitinib, il conviendra de prendre en compte son profil de tolérance moins favorable que celui du dupilumab (voir les RCP respectifs de ces médicaments), la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques, lipidiques et hépatiques), sa contre-indication en cas de grossesse comme pour les autres anti-JAK, de même que les incertitudes, notamment sur les risques cardio-vasculaires, thromboemboliques veineux et cancérogènes mentionnés dans le PGR de l'upadacitinib et communs aux autres anti-JAK.</p> <p>La supériorité de l'upadacitinib par rapport au dupilumab a été démontrée uniquement à la dose de 30 mg, dose qui est réservée selon le RCP aux patients les plus impactés par la maladie ou en cas de réponse insuffisante à la dose de 15 mg.</p>
--	---

Population cible	Entre 26 500 et 42 500 patients.
-------------------------	---

Recommandations	<p>► Conditionnements</p> <p>Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement dans la mesure où ils ne permettent pas le traitement pour un mois mais pour 28 jours seulement.</p> <p>La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette indication.</p> <p>► Recommandation particulière</p> <p>La Commission souhaite rappeler que l'upadacitinib est contre-indiqué 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 d'upadacitinib (voir le RCP pour plus de précisions).</p> <p>► Autre demande</p> <p>Compte tenu des inquiétudes en termes de tolérance, la Commission souhaite réévaluer RINVOQ (upadacitinib) dans la dermatite atopique dans un délai de 3 ans.</p>
------------------------	--

► Chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus

Motif de l'examen	Extension d'indication pour RINVOQ (upadacitinib) 15 mg
Indication concernée	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique.
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.
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, EASI-100, 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,

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 ; <p>Mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ des incertitudes sur le maintien de l'efficacité au-delà de 52 semaines de traitement, ▪ de l'absence de comparaison directe de l'upadacitinib 15 mg par rapport au dupilumab chez l'adolescent comme chez l'adulte, ▪ d'une tolérance comparable à celle observée dans les autres indications, mais comportant des risques importants (tels que des infections graves), la nécessité du suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques, lipidiques et hépatiques), des incertitudes pour les risques cardio-vasculaires, thromboemboliques veineux et cancérogènes notamment, et une contre-indication en cas de grossesse, <p>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).</p>
ISP	RINVOQ (upadacitinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
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^{ère} ligne à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent en échec des traitements topiques.</p> <p>Comme chez l'adulte, le choix du traitement systémique de 1^{ère} 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.</p> <p>Concernant l'upadacitinib, il conviendra de prendre en compte son profil de tolérance moins favorable que celui du dupilumab (voir les RCP respectifs de ces médicaments), la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques, lipidiques et hépatiques), sa contre-indication en cas de grossesse comme pour les autres anti-JAK, de même que les incertitudes, notamment sur les risques cardio-vasculaires, thromboemboliques veineux et cancérogènes mentionnés dans le PGR de l'upadacitinib et communs aux autres anti-JAK.</p>
Population cible	10 500 patients.
Recommandations	<p>► Conditionnement</p> <p>Il n'est pas adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement dans la mesure où ils ne permettent pas le traitement pour un mois mais pour 28 jours seulement.</p> <p>La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette indication.</p> <p>► Recommandation particulière</p> <p>La Commission souhaite rappeler que l'upadacitinib est contre-indiqué 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</p>

pendant le traitement et pendant 4 semaines suivant la dernière dose d'upadacitinib (voir le RCP pour plus de précisions).

► **Autre demande**

Compte tenu des inquiétudes en termes de tolérance, la Commission souhaite réévaluer RINVOQ (upadacitinib) dans la dermatite atopique dans un délai de 3 ans.

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités 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 l'indication du « **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** ».

RINVOQ (upadacitinib), dont le principe actif est un **inhibiteur sélectif et réversible de janus kinases (anti-JAK 1 et anti-JAK1/3)**, a obtenu une AMM dans cette indication le 20/08/2021.

Par ailleurs, des ATU nominatives ont été accordées par l'ANSM depuis le 31 juillet 2019, relayées par une ATU de cohorte (ATUc) (date de début : 21/12/2020 - date de fin : 21/12/2021) dans le « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec aux traitements disponibles ». À la date du 4 juin 2021, 171 patients avaient été traités dans le cadre du dispositif d'ATU.

A noter que RINVOQ (upadacitinib) a fait l'objet d'une demande d'accès précoce, dans cette même indication, pour laquelle la HAS s'est prononcée favorablement (décision du 25/11/2021).

Chez l'adulte, l'indication sollicitée par le laboratoire pour l'inscription de RINVOQ (upadacitinib) (traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique) est plus large que celle pour laquelle la Commission de la Transparence a conclu à un avis favorable à l'inscription pour trois autres traitements systémiques qu'elle a évalué à savoir le « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, intolérance ou contre-indication à la ciclosporine » :

- DUPIXENT (dupilumab) : SMR important et ASMR III dans la stratégie thérapeutique (avis du 11 juillet 2018) ;
- OLUMIANT (baricitinib) : SMR faible et ASMR V dans la stratégie thérapeutique (avis du 3 février 2021) ;
- ADTRALZA (tralokinumab) : SMR important et ASMR V dans la stratégie thérapeutique (avis du 27 octobre 2021).

Pour ces trois médicaments, le SMR a été considéré insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles chez l'adulte atteint de dermatite atopique modérée à sévère en échec des traitements topiques et naïfs de ciclosporine, faute de données comparatives.

Chez l'adolescent, le laboratoire sollicite l'inscription de RINVOQ (upadacitinib) dans l'indication de l'AMM, ce qui correspond à l'indication pour laquelle la Commission avait donné un avis favorable à l'inscription pour DUPIXENT (dupilumab), en 1^{ère} ligne de traitement systémique compte tenu de la contre-indication de la ciclosporine chez les moins de 16 ans.

RINVOQ (upadacitinib) dispose également d'une AMM dans :

- le « traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) (SMR important et ASMR V dans la stratégie de prise en charge, avis du 22/04/2020) ;
- le « traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate au traitement conventionnel » (SMR faible, ASMR V dans la stratégie, avis du 05/05/2021) ;
- le « traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs DMARD » (SMR important et ASMR V dans la stratégie de prise en charge, avis du 19/05/2021).

03 INDICATIONS

« Polyarthrite rhumatoïde

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

Rhumatisme psoriasique

RINVOQ est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs DMARD. RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.

Spondylarthrite ankylosante

RINVOQ est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate au traitement conventionnel

Dermatite atopique

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. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par l'upadacitinib doit être initié et supervisé par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de la dermatite atopique.

► **Posologie**

[...]

Dermatite atopique

Adultes

La dose recommandée d'upadacitinib est de **15 mg ou de 30 mg**, une fois par jour selon les caractéristiques individuelles de chaque patient :

- Une dose de 30 mg une fois par jour peut être appropriée chez les patients ayant un fort retentissement de la maladie ;
- Une dose de 30 mg une fois par jour peut être appropriée chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate à la dose de 15 mg une fois par jour ;
- En traitement d'entretien, la dose efficace la plus faible doit être envisagée.

Pour les patients âgés de 65 ans et plus, la dose recommandée est de 15 mg une fois par jour.

Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)

La dose recommandée d'upadacitinib est de **15 mg** une fois par jour **chez les adolescents pesant au moins 30 kg**.

Traitements topiques concomitants

L'upadacitinib peut être utilisé avec ou sans dermocorticoïdes topiques. Des inhibiteurs de la calcineurine topiques peuvent être utilisés pour les zones sensibles telles que le visage, le cou et les zones intertrigineuses et génitales.

Une interruption du traitement par l'upadacitinib devra être envisagée chez tout patient ne montrant pas de signe de bénéfice clinique après 12 semaines de traitement.

► Début du traitement

Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients présentant un nombre absolu de lymphocytes (NAL) < 0,5 x 10⁹ cellules/l, un nombre absolu de neutrophiles (NAN) < 1 x 10⁹ cellules/l ou dont le taux d'hémoglobine (Hb) est < 8 g/dl (voir rubriques 4.4 et 4.8).

► Interruption du traitement

Le traitement doit être interrompu si un patient développe une infection grave et ce jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

L'interruption du traitement peut être nécessaire pour la gestion des résultats d'analyse anormaux décrits dans le Tableau .

Tableau 1 : Paramètres biologiques et recommandations de surveillance

Paramètres biologiques	Action	Recommandations de surveillance
Nombre Absolu de Neutrophiles (NAN)	Le traitement doit être interrompu si le NAN est < 1 x 10 ⁹ cellules/l et peut être redémarré dès que le NAN repasse au-dessus de cette valeur	Évaluer au départ, puis au plus tard 12 semaines après l'instauration du traitement. Par la suite, évaluer selon la prise en charge individuelle du patient.
Nombre Absolu de Lymphocytes (NAL)	Le traitement doit être interrompu si le NAL est < 0,5 x 10 ⁹ cellules/l et peut être redémarré dès que le NAL repasse au-dessus de cette valeur	
Hémoglobine (Hb)	Le traitement doit être interrompu si le taux d'Hb est < 8 g/dl et peut être redémarré dès que le taux d'Hb repasse au-dessus de cette valeur	
Transaminases hépatiques	Le traitement doit être interrompu temporairement si une lésion hépatique liée au médicament est suspectée	Évaluer au départ et ensuite selon la prise en charge habituelle du patient.
Lipides	Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie	12 semaines après le début du traitement et ensuite conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie

NAN : Nombre Absolu de Neutrophiles ; NAL : Nombre Absolu de Lymphocytes ; Hb : Hémoglobine
Source : RCP RINVOQ 15 mg et 30 mg

► Populations particulières

Personnes âgées

Pour la dermatite atopique, des doses supérieures à 15 mg une fois par jour ne sont pas recommandées chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 4.8).

Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sont limitées sur l'utilisation de l'upadacitinib chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2). L'upadacitinib à la dose de 15 mg une fois par jour doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. L'upadacitinib à la dose de 30 mg une fois par jour n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. L'utilisation de l'upadacitinib chez les patients en insuffisance rénale terminale n'a pas été étudiée.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (grade A de Child-Pugh) ou modérée (grade B de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2). L'upadacitinib ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (grade C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de RINVOQ chez les enfants atteints de dermatite atopique âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Aucune donnée d'exposition clinique n'est disponible chez les adolescents pesant moins de 40 kg (voir rubrique 5.2). La tolérance et l'efficacité de RINVOQ chez les enfants et les adolescents atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante âgés de 0 à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

RINVOQ doit être pris par voie orale une fois par jour avec ou sans aliments et peut être pris à tout moment de la journée. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être cassés, écrasés ou mâchés afin d'assurer que toute la dose est correctement administrée.

05 BESOIN MEDICAL

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. La prévalence de l'eczéma atopique 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^{2,3}.

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 fréquentes⁴. 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 subintraçantes 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)⁵.

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 insomnies⁶.

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

² Harrop J. et al. Eczema, atopy and allergen exposure in adults: A population-based study. Clin Exp Allergy 2007;37:526-35.

³ 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

⁴ Wallach D. La dermatite atopique de l'adulte. Février 2015. Disponible sur <http://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/espace-patients-parents-famille/actualites/la-dermatite-atopique-de-ladulte>

⁵ 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

⁶ 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.

La sévérité de la dermatite atopique est définie selon des scores cliniques composites validés^{7,8} 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 (SCORAD > 50 et/ou 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 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^{1,9}.

Prise en charge :

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, émoullients) 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 d'un inhibiteur de janus kinase (anti-JAK 1 et 2) administré par voie orale, le baricitinib (2020). Ces traitements sont recommandés par la Commission de la Transparence en cas d'échec d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

⁷ **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.

⁸ **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.

⁹ Karimkhani C. *et al.* Global burden of skin disease as reflected in Cochrane Database of Systematic Reviews. *JAMA Dermatol* 2014;150:945–51.

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

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 :

L'arsenal thérapeutique disponible chez l'adolescent est plus restreint que celui de l'adulte. 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 recommandations¹¹ 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 de ces traitements, la ciclosporine est proposée chez l'adolescent. Toutefois, dans son AMM son utilisation dans la DA n'est pas recommandée chez les moins de 16 ans. Dans les DA de l'adolescent réfractaires, d'autres immunosuppresseurs systémiques tels que le méthotrexate, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil sont proposés hors AMM¹¹. Dans la population pédiatrique, l'utilisation de ces molécules repose sur un niveau de preuve faible et doit être limitée dans le temps en raison d'un profil de tolérance à long terme défavorable.

En 2019, le dupilumab a obtenu une extension d'indication chez les adolescents ayant une DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique et est remboursable dans cette indication (avis de la Commission de la Transparence du 11/03/2020).

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 dermatite atopique 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 les lésions cutanées, la prévention du risque de surinfection lors des poussées, des rechutes précoces et de la xérodermie) 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 dermatite atopique 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 les lésions cutanées, la prévention du risque de surinfection lors des poussées, des rechutes précoces et de la xérodermie) et bien tolérés au long cours permettant d'améliorer la qualité de vie des patients.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents de RINVOQ (upadacitinib) sont l'ensemble des thérapeutiques utilisées dans la prise en charge de la DA modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent qui nécessite un traitement systémique.

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.

06.1 Médicaments

► 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 et le tralokinumab. Il convient de noter que le tralokinumab, qui a obtenu une AMM dans cette indication très récemment (AMM du 16/06/2021) n'est pas remboursable à ce jour (avis favorable de la Commission de la Transparence du 17/10/2021, en attente du JO).

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.

Les autres immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM dans la DA mais recommandés chez l'adulte^{10,11,12,13} 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.

► 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 et le dupilumab.

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.

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

Spécialité (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique (Oui/Non)	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
NEORAL (ciclosporine) Novartis	Non	Patients atteints de dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique	03/12/2014 (modification de l'indication) 21/06/2017 (renouvellement)	Important	-	Oui
		<u>Indication initiale</u> : 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 importante de niveau II , comparable à SANDIMMUN ¹² , dans la dermatite atopique de l'adulte	
DUPIXENT (dupilumab) Sanofi Aventis	Non	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	Oui
OLUMIANT (baricitinib) Lilly	Oui	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. A ce stade de la stratégie, on dispose de DUPIXENT (dupilumab) et de deux immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM (méthotrexate, azathioprine).	Oui
ADTRALZA (tralokinumab) Leo Pharma	Oui	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.	Non à ce jour

*classe pharmaco-thérapeutique

¹² SANDIMMUN n'est plus commercialisé en France à ce jour.

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	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
NEORAL (ciclosporine orale) <i>Novartis</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 de l'inscription)	Important	-	oui
	<u>Rappel de l'indication initiale chez l'adulte :</u> Formes sévères de dermatite atopique 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	08/04/1998 : ASMR II , comparable à SANDIMMUN ¹³	
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.	oui

06.2 Comparateurs 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.

¹³ L'ensemble des spécialités SANDIMMUN ont été radiées en 2017.
HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation
Avis version définitive

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de RINVOQ (upadacitinib) sont :

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

07 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	
Allemagne	En cours	
Pays-Bas	En cours	
Belgique	En cours	
Espagne	En cours	
Italie	En cours	

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité RINVOQ ne dispose pas d'une AMM dans la dermatite atopique aux Etats-Unis.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de RINVOQ (upadacitinib) repose sur 4 études cliniques de phase III comparatives, randomisées, en double aveugle, réalisées chez des patients atteints de DA modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique :

- **L'étude HEADS-Up (M16-046)** de supériorité, randomisée, en double aveugle, multicentrique ayant comparé l'upadacitinib 30 mg au dupilumab 300 mg chez l'adulte ;
- **Les études MEASURE-Up 1 (M16-045) et MEASURE-Up 2 (M18-891)**, deux études de même méthodologie, de supériorité, randomisées, en double aveugle, multicentriques, ayant comparé l'upadacitinib (15 mg et 30 mg) au placebo chez l'adulte et l'adolescent ;
- **L'étude AD-Up (M16-047)** de supériorité, randomisée, en double aveugle, multicentrique, ayant comparé l'upadacitinib (15 mg et 30 mg) en association à un dermocorticoïde (DC) à un DC seul chez l'adulte et l'adolescent.

Le laboratoire a également fourni les données de 4 méta-analyses de comparaison indirecte en réseau.

Les données des patients traités dans le cadre de l'ATU sont également disponibles.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude HEADS-Up, en monothérapie, versus dupilumab, chez l'adulte

Référence	Etude HEADS-Up En monothérapie, versus dupilumab Chez l'adulte
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03738397
Objectifs principaux de l'étude	Démontrer la supériorité de l'upadacitinib par rapport au dupilumab, pour le traitement des adultes atteints de DA modérée à sévère, éligibles à un traitement systémique.
Type d'étude	Etude de phase IIIb, de supériorité <i>versus</i> comparateur actif, randomisée, en double aveugle et double placebo, multicentrique, en groupes parallèles. La randomisation (1 :1) était stratifiée selon la sévérité de la maladie à l'inclusion (modérée [IGA-AD = 3] <i>versus</i> sévère [IGA-AD = 4]) et l'âge des patients (< 40 ans <i>versus</i> 40-64 ans <i>versus</i> ≥ 65 ans).
Date et durée de l'étude	<u>Dates du recrutement</u> (1 ^{ère} visite du 1 ^{er} patient inclus) : 21 février 2019 <u>Date d'extraction des données de fin d'étude</u> (dernière visite du dernier patient inclus) : 9 décembre 2020 A la date d'extraction, tous les patients avaient terminé l'étude ou avaient prématurément arrêté l'étude. L'étude a été réalisée dans 129 centres et 22 pays. Au total, 21 patients français inclus dans 6 centres ont été recrutés dans cette étude.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Age ≥ 18 ans et ≤ 75 ans ;- DA chronique avec un début des symptômes au moins 3 ans avant l'inclusion et répondant aux critères de Hanifin et Rajka pendant la sélection et à la visite d'inclusion ;- Réponse à tous les critères d'activité de la maladie suivants :<ul style="list-style-type: none">o Score EASI ≥ 16 lors de la sélection et de la visite d'inclusion ;o Score IGA-AD¹⁴ ≥ 3 lors de la sélection et de la visite d'inclusion ;o ≥ 10 % de la surface corporelle affectée par la dermatite atopique lors de la sélection et de la visite d'inclusion ;

¹⁴ IGA-AD (« Investigator Global Assessment ») : score d'évaluation global de la DA par l'investigateur coté de 0 (lésions claires) à 4 (atteinte sévère).

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Score hebdomadaire moyen ≥ 4 sur l'échelle numérique d'évaluation du prurit (WP-NRS¹⁵) à la visite d'inclusion ; - Patients ayant utilisé des émoullients topiques 2 fois par jour pendant au moins 7 jours avant l'inclusion ; - Antécédent documenté de réponse inadéquate à un DC ou à un inhibiteur de la calcineurine topique (TCI) au cours des 6 mois précédant l'inclusion ou utilisation d'un traitement systémique pour la dermatite atopique au cours des 6 mois précédant l'inclusion ou patients pour lesquels l'utilisation d'un traitement topique est médicalement déconseillée (e.g. en raison d'événement indésirable important ou autre problème de tolérance).
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent d'exposition à un traitement inhibiteur de JAK ou au dupilumab ; - Utilisation des traitements de la DA suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ Traitements systémiques de la DA, incluant (mais non limités à) les corticoïdes, le méthotrexate, la ciclosporine, l'azathioprine, les inhibiteurs de phosphodiesterase de type 4 (iPDE4), l'interféron-γ et le mycophénolate mofétil, reçus au cours des 4 semaines précédant l'inclusion ; ○ Traitements biologiques ciblés, reçus moins de 5 demi-vies ou 12 semaines (selon la durée la plus longue) avant l'inclusion ; ○ Traitement par photothérapie ou laser, cabine UV ou exposition prolongée au soleil qui pourrait impacter la sévérité de la maladie ou interférer avec son évaluation, utilisés au cours des 4 semaines précédant l'inclusion ; ○ Traitements topiques (à l'exception des émoullients), reçus au cours des 7 jours précédant l'inclusion.
Schéma de l'étude	<p>L'étude HEADS-Up était constituée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une phase de sélection de 35 jours ; - d'une phase de traitement en double aveugle et double placebo de 24 semaines comparant l'upadacitinib 30 mg <i>versus</i> dupilumab 300 mg ; - d'une période de suivi de 12 semaines à la fin de l'étude. <p>Ensuite, les patients ayant terminé l'étude HEADS-Up pouvaient être inclus dans une étude d'extension (M19-850) ouverte pour recevoir l'upadacitinib à la dose de 30 mg une fois par jour pendant 52 semaines supplémentaires.</p> <div style="text-align: center;"> <p>Le diagramme illustre le schéma de l'étude sur une échelle de temps de 0 à 24 semaines. La phase de sélection (35 jours) précède la phase de traitement en double aveugle et double placebo (de la semaine 0 à 24). Le suivi (12 semaines après la dernière injection) commence à la semaine 24. La randomisation 1:1 a lieu à la semaine 0. Les patients reçoivent soit l'upadacitinib 30 mg en comprimé + placebo en seringue pré-remplie, soit le dupilumab 300 mg en seringue pré-remplie* + placebo en comprimé. Les injections sous-cutanées de dupilumab/placebo sont effectuées toutes les deux semaines à partir de la semaine 2 jusqu'à la semaine 22.</p> </div> <p>* Le dupilumab 300 mg était administré par voie sous-cutanée toutes les deux semaines à partir de la semaine 2 et jusqu'à la semaine 22, après une dose initiale de 600 mg à l'inclusion.</p>
Traitements étudiés	<ul style="list-style-type: none"> - Groupe upadacitinib : upadacitinib 30 mg, administré par voie orale en un comprimé une fois par jour entre l'inclusion et la semaine 24 + placebo en injection sous-cutanée, administré en 2 injections à l'inclusion, puis 1 injection toutes les deux semaines jusqu'à la semaine 22 ;

¹⁵ WP-NRS (« Worst 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.

	<ul style="list-style-type: none"> - Groupe dupilumab : dupilumab 600 mg (2 injections de 300 mg), administré en injection sous-cutanée à l'inclusion, puis 1 injection de 300 mg toutes les deux semaines jusqu'à la semaine 22 + placebo administré par voie orale en un comprimé une fois par jour entre l'inclusion et la semaine 24. <p>Le traitement par upadacitinib + placebo ou dupilumab + placebo était poursuivi jusqu'à la semaine 24. Aucun ajustement de la dose n'était possible, en revanche le traitement pouvait être interrompu temporairement en cas de nécessité d'une intervention chirurgicale en urgence.</p> <p><u>Motifs d'arrêt du traitement :</u></p> <p>Le traitement à l'étude devait être arrêté immédiatement dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement de secours administré en dehors des règles définies ci-dessus ; - Tout traitement de secours systémique instauré pour la DA ; - Dégradation du score EASI de ≥ 25 % par rapport à l'inclusion, lors de 2 visites consécutives à partir de la semaine 4 ; - Réaction anaphylactique ou autre réaction sévère à l'injection du produit étudié (systémique ou locale) ; - Paramètres biologiques anormaux ou évènements indésirables cliniquement pertinents qui, selon l'investigateur, rendent impossible la poursuite du traitement ; - Décision de l'investigateur ou du patient ; - Déviation par rapport aux critères d'éligibilité, rapportée après l'instauration du traitement ; - Instauration d'un médicament ou d'un dosage interdit selon le protocole de l'étude, - Non-observance du patient vis-à-vis des règles de prophylaxie tuberculeuse ou développement d'une infection active par la tuberculose au cours de l'étude, - Grossesse ou projet de grossesse pendant la durée du traitement ; - Développement d'une tumeur, à l'exception des cancers cutanés (hors mélanome) et des carcinomes du col de l'utérus <i>in situ</i> ; - Perforation gastro-intestinale ; - Non-observance du patient vis-à-vis des procédures de l'étude ; - Modification cliniquement pertinente de l'électrocardiogramme pouvant être liée au médicament à l'étude ou valeur absolue de la formule de correction de Fridericia (QTcF) > 500 ms chez l'adulte, ou variation de l'intervalle QTc >60 ms par rapport à l'inclusion ; - Diagnostic confirmé de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire ou de thrombose artérielle non-cardiaque et non-neurologique.
<p>Traitements concomitants</p>	<p><u>Traitements de secours :</u></p> <p>Un traitement de secours de la DA pouvait être instauré, si jugé médicalement nécessaire par l'investigateur. Dans ce cas, dans un premier temps, le recours aux traitements topiques était privilégié et le médicament de l'étude pouvait être poursuivi. Un traitement de secours systémique pouvait être instauré uniquement en cas de réponse inadéquate après au moins 7 jours de traitement de secours topique. En cas de nécessité d'un traitement de secours par un agent systémique incluant (mais non limité à) la ciclosporine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil et l'azathioprine ou par photothérapie, le médicament à l'étude était arrêté définitivement avant l'instauration du traitement de secours.</p> <p><u>Autres traitements concomitants :</u></p> <p>Les traitements pour la prise en charge des affections chroniques ou aiguës étaient permis à l'exception des médicaments suivants : inhibiteurs de JAK, médicaments biologiques ciblés, autres traitements systémiques non biologiques (méthotrexate, ciclosporine, azathioprine, iPDE-4, mycophénolate mofétil), corticoïdes, traitements expérimentaux, photothérapie, traitements topiques autres que ceux utilisés pour le traitement de secours décrit plus haut et traitement émollients (critère d'éligibilité), vaccins vivants, cannabis, médecine traditionnelle chinoise et inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A.</p>

	<p>Les chirurgies électives étaient interdites au cours de l'étude. Si une intervention chirurgicale d'urgence était nécessaire, le médicament de l'étude était interrompu temporairement.</p> <p>Les corticoïdes inhalés, ophtalmiques et nasaux étaient autorisés.</p>
Critère de jugement principal	Pourcentage de répondeurs EASI-75 à la semaine 16.
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation du score WP-NRS entre l'inclusion et S16 ; 2. Pourcentage de répondeurs EASI-100 (amélioration de l'EASI de 100 % par rapport à l'inclusion) à S16 ; 3. Pourcentage de répondeurs EASI-90 (amélioration de l'EASI \geq 90 % par rapport à l'inclusion) à S16 ; 4. Variation du score WP-NRS entre l'inclusion et S4 ; 5. Pourcentage de répondeurs EASI-75 à S2 ; 6. Variation du score WP-NRS entre l'inclusion et S1 ; 7. Pourcentage de patients atteignant une réduction \geq 4 points sur le score WP-NRS à S16 par rapport à l'inclusion. <p><u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés, exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de répondeurs EASI-75 dans la zone tête et cou, au cours de l'étude ; - Pourcentage de répondeurs EASI-75 dans chaque zone du corps (autre que la zone tête et cou), au cours de l'étude. <p>Note : En l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne seront pas présentés.</p>
Taille de l'échantillon	<p>En faisant les hypothèses que, dans le groupe dupilumab, 50 % des patients répondraient au critère de jugement principal (réponse EASI-75), le nombre de patients prévu permettrait de conférer à l'étude une puissance de 80 % pour détecter une différence d'au moins 12 % sur ce critère en faveur du groupe upadacitinib à la semaine 16, avec un niveau de significativité bilatéral de 0,05, basé sur un test de Cochran-Mantel-Haenszel.</p> <p>Les hypothèses d'efficacité pour le groupe dupilumab sont basées sur les résultats de deux études de phase III du dupilumab en monothérapie (SOLO 1 et SOLO 2). Le taux de réponse estimé de l'upadacitinib 30 mg est basé sur l'étude de phase IIb évaluant l'upadacitinib en monothérapie.</p> <p>Il a été ainsi estimé qu'un effectif de 650 patients devaient être randomisé.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Populations d'analyse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Population en intention de traiter (ITT)</u> : tous les patients randomisés. Cette population était utilisée pour toutes les analyses principales des critères d'efficacité. - <u>Population per protocol (PP)</u> : ensemble des patients de la population ITT n'ayant présenté aucune déviation majeure au protocole, était utilisée pour les analyses de sensibilité des critères de jugement d'efficacité. - <u>Population de tolérance</u> : ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement (incluant les traitements par placebo). <p><u>Analyse des critères de jugement d'efficacité :</u></p> <p>Les critères de jugement principaux et secondaires hiérarchisés ont fait l'objet d'une analyse hiérarchisée afin de conserver le risque α pour l'ensemble des tests. L'ordre hiérarchique des tests est celui présenté dans les lignes « Critère de jugement principal » et « Critères de jugement secondaires » du présent tableau méthodologique.</p> <p>Ainsi, les tests statistiques formels continuaient tant que la supériorité par rapport au dupilumab était démontrée sur les critères de jugement selon l'ordre prédéfini. Le risque α (0,05) était transmis intégralement d'un critère au suivant jusqu'à la fin de l'analyse hiérarchisée.</p> <p><i>Critère de jugement principal</i></p>

	<p>La comparaison entre les groupes upadacitinib et dupilumab sur le critère de jugement principal a été réalisée à l'aide d'un test de Cochran Mantel Haenszel ajusté selon les catégories de score IGA-AD.</p> <p>Cette analyse a été effectuée sur la population ITT et selon une imputation non-répondeur (NRI ; <i>i.e.</i> en cas de donnée manquante pour un patient, celui-ci était considéré comme non répondeur sur le critère évalué sauf si : le patient était répondeur avant et après la visite d'évaluation ou si la donnée manquante était due au COVID-19¹⁶).</p> <p>Plusieurs analyses de sensibilité étaient prévues, notamment en utilisant d'autres méthodes d'imputation des données manquantes (imputation multiple) ou en utilisant la population <i>per protocol</i>.</p> <p><i>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</i></p> <p>Les comparaisons entre les groupes upadacitinib et dupilumab sur les critères de jugement secondaires ont été réalisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour les variables catégorielles, à l'aide d'un test de Cochran Mantel Haenszel ajusté selon les catégories de score IGA-AD. Les données manquantes étaient gérées selon une approche en imputation non répondeur (NRI) ; - Pour les variables continues, à l'aide d'un modèle à effet mixte en mesures répétées (MMRM). <p><i>Critères de jugement exploratoire</i></p> <p>Les critères de jugement exploratoires étaient analysés selon les mêmes méthodes que les critères de jugement secondaires clés.</p> <p><i>Analyses en sous-groupes</i></p> <p>Des analyses en sous-groupes étaient prévues dans le protocole, selon l'âge des patients, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), l'ethnie, le poids, la région géographique, les valeurs à l'inclusion des scores IGA-AD et EASI, le taux de hsCRP et les antécédents de traitements systémiques.</p>
<p>Principaux amendements au protocole</p>	<p><u>Amendement du 13 Mars 2020</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ajout des critères secondaires hiérarchisés « variation du score WP-NRS à la semaine 4 par rapport à l'inclusion », « variation du score WP-NRS à la semaine 1 par rapport à l'inclusion » et « pourcentage de patients répondeurs EASI-75 à la semaine 2 » ; - Mention de la possibilité pour les patients ayant terminé les 24 semaines de traitement d'entrer dans une étude d'extension de 52 semaines supplémentaires. <p><u>Amendement du 28 Octobre 2020</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Passage du critère de jugement exploratoire « Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score WP-NRS à la semaine 16 par rapport à l'inclusion » en critère de jugement secondaire hiérarchisé ; - Ajout du critère exploratoire « pourcentage de patients avec un score de WP-NRS ≥ 4 points au cours des 28 premiers jours de l'étude »

Résultats :

► Effectifs

Au total, 692 patients ont été inclus dans l'étude dont :

- 348 patients dans le groupe upadacitinib 30 mg
- 344 patients dans le groupe dupilumab 300 mg.

A l'issue des 16 semaines de traitement, 45 patients ont arrêté le traitement, 22 du groupe upadacitinib (6,3 %) et 23 du groupe dupilumab (6,7 %). Les principales raisons d'arrêt du traitement jusqu'à la semaine 16 ont été les mêmes dans les 2 groupes de traitement : la survenue d'un EI chez 2,0 % et 1,2 % des patients respectivement dans les groupes upadacitinib et dupilumab, le retrait de consentement (1,7 % dans chaque groupe), le patient perdu de vue (0,6 % et 1,2 %) et l'efficacité insuffisante (0,9 % dans chaque groupe).

¹⁶ Les données manquantes en lien avec le COVID-19 ont fait l'objet d'une imputation multiple
 HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation
 Avis version définitive

Par ailleurs, le pourcentage de patients ayant nécessité un traitement de secours au cours des 16 premières semaines a été de 17,5 % dans le groupe upadacitinib 30 mg et de 20,3 % dans le groupe dupilumab 300 mg.

▸ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients inclus dans l'étude étaient âgés en moyenne de 36,75 ans et étaient majoritairement de sexe masculin (54 %).

Les principales caractéristiques de la maladie étaient les suivantes, en moyenne :

- atteinte cutanée représentant 46,3 % de la surface corporelle
- maladie modérée (IGA < 4) dans 50 % des cas et sévère (IGA = 4) dans 50 % des cas
- score moyen EASI (échelle de 0 à 72) de 29,8
- score de prurit maximal moyen NRS hebdomadaire de 7,47.

Tous les patients inclus dans l'étude avaient reçu des traitements de la DA avant l'inclusion, à l'exception d'un patient dans le groupe dupilumab 300 mg. Il s'agissait principalement de dermocorticoïdes (92 %), de corticoïdes systémiques, (61,6 %) d'inhibiteurs de la calcineurine topiques (35,3 %), de la photothérapie (16,9 %), de ciclosporine (15,6 %), de méthotrexate (10,4 %).

▸ Critère de jugement principal : Réponse EASI-75 à la semaine 16 (Population ITT)

Après 16 semaines de traitement, le pourcentage de répondeurs EASI-75 a été plus important dans le groupe upadacitinib 30 mg que dans le groupe dupilumab : **71 % versus 61,1 % respectivement, soit une différence de 10 % (IC₉₅ = [2,9 ; 17,0] ; p = 0,006).**

▸ Critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITT)

L'upadacitinib 30 mg a été supérieur au dupilumab 300 mg sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés – étude HEADS-Up (ITT)

Critères de jugement	Upadacitinib 30 mg N = 348	Dupilumab 300 mg N = 344
Variation du score WP-NRS entre l'inclusion et la semaine 16		
Moyenne des moindres carrés, % [IC ₉₅]	-66,88 [-70,59 ; -63,17]	-49,04 [-52,87 ; -45,22]
Différence versus dupilumab, % [IC ₉₅]	-17,84 [-23,17 ; -12,50]	-
p versus dupilumab	< 0,001	-
Pourcentage de répondeurs EASI-100 à la semaine 16		
n (%)	97 (27,9)	26 (7,6)
Différence versus dupilumab, % [IC ₉₅]	20,3 [14,9 ; 25,8]	-
p versus dupilumab	< 0,001	-
Pourcentage de répondeurs EASI-90 à la semaine 16		
n (%)	211 (60,6)	133 (38,8)
Différence versus dupilumab, % [IC ₉₅]	21,8 [14,5 ; 29,1]	-
p versus dupilumab	< 0,001	-
Variation du score WP-NRS entre l'inclusion et la semaine 4		
Moyenne des moindres carrés, % [IC ₉₅]	-59,49 [-63,76 ; -55,21]	-31,73 [-36,11 ; -27,34]
Différence versus dupilumab, % [IC ₉₅]	-27,76 [-33,88 ; -21,64]	-
p versus dupilumab	< 0,001	-
Pourcentage de répondeurs EASI-75 à la semaine 2		
n (%)	152 (43,6)	60 (17,5)
Différence versus dupilumab, % [IC ₉₅]	26,0 [19,5 ; 32,6]	-
p versus dupilumab	< 0,001	-
Variation du score WP-NRS entre l'inclusion et la semaine 1		

Moyenne des moindres carrés, % [IC ₉₅]	-31,44 [-34,86 ; -28,02]	-8,76 [-12,26 ; -5,27]
Différence versus dupilumab, % [IC ₉₅ %]	-22,68 [-27,56 ; -17,79]	-
p versus dupilumab	< 0,001	-
Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score WP-NRS à la semaine 16 par rapport à l'inclusion		
n (%)	188 (55,2)	120 (35,9)
Différence versus dupilumab, % [IC ₉₅ %]	19,3 [11,9 ; 26,7]	-
p versus dupilumab	< 0,001	-

► Analyses dans le sous-groupe des patients avec des antécédents de traitement systémique (résultats exploratoires)

La randomisation des patients ne comportait pas de stratification en fonction d'un antécédent ou non de traitement systémique mais cette analyse en sous-groupe était prévue au protocole. Toutefois, en l'absence de mesure de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats relatifs au sous-groupe des patients avec des antécédents de traitement systémique doivent être considérés comme exploratoires.

Ces résultats ont semblé cohérents avec ceux de la population totale de l'étude sur la réponse EASI-75 à la semaine 16 évaluée dans la population totale de l'étude (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats en termes de réponses EASI-75 et IGA 0 ou 1 chez les patients du sous-groupe ayant des antécédents de traitement systémique – Etude HEADS-Up

Critères de jugement	Patients avec antécédent de traitement systémique	
	Upadacitinib 30 mg N = 178	Dupilumab 300 mg N = 175
Pourcentage de répondeurs EASI-75 à la semaine 16		
n (%)	127 (71,2)	107 (61,2)

8.1.2 Etudes MEASURE-Up 1 et MEASURE-Up 2, en monothérapie, versus placebo, chez l'adulte et l'adolescent

Référence	MEASURE-Up 1	MEASURE-Up 2
	En monothérapie, versus placebo Chez l'adolescent et l'adulte	
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03569293	N° d'enregistrement : NCT03607422
Objectifs principaux de l'étude	Démontrer la supériorité de l'upadacitinib <u>en monothérapie versus placebo</u> en termes d'efficacité chez des patients adolescents et adultes atteints de DA modérée à sévère, éligibles à un traitement systémique.	
Type d'étude	Etude de phase III de supériorité <i>versus</i> placebo, multicentrique, randomisée (1:1:1), en double aveugle et en groupes parallèles.	
	<u>Critères de stratification de la randomisation :</u> La randomisation était stratifiée selon : - La sévérité de la maladie à l'inclusion (modérée [IGA-AD 3] <i>versus</i> sévère [IGA-AD 4]) ; - La région géographique (US/Puerto Rico/Canada, <i>versus</i> Japon <i>versus</i> Chine <i>versus</i> Autre) ; - Et l'âge des patients (adolescents [12-17 ans] <i>versus</i> adultes [18-75 ans]).	<u>Critères de stratification de la randomisation :</u> La randomisation était stratifiée selon : - La sévérité de la maladie à l'inclusion (modérée [IGA-AD 3] <i>versus</i> sévère [IGA-AD 4]) ; - La région géographique (US/Puerto Rico/Canada <i>versus</i> Autre) ; - Et l'âge des patients (adolescents [12-17 ans] <i>versus</i> adultes [18-75 ans]).

<p>Date et durée de l'étude</p>	<p><u>Dates du recrutement (1^{ère} visite du 1^{er} patient inclus) : 13 août 2018</u> <u>Date d'extraction des données pour l'analyse principale (dernière visite du dernier patient inclus) : 16 avril 2020</u></p> <p><u>Date d'extraction des données pour une analyse de suivi à 52 semaines (dernière visite du dernier patient inclus) : 21 décembre 2020</u></p> <p>A la date d'extraction pour l'analyse principale, tous les patients avaient été évalués pour le critère de jugement principal de l'étude à 16 semaines.</p> <p>L'étude a été réalisée dans 151 centres répartis dans 24 pays (Allemagne, Argentine, Australie, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Canada, Chine, Colombie, Croatie, Danemark, Estonie, Etats-Unis, Finlande, France, Italie, Japon, Malaisie, Nouvelle-Zélande, Roumanie, Royaume-Uni, Russie, Suisse, Turquie, Ukraine).</p> <p>Au total, 42 patients français inclus dans 6 centres ont été recrutés dans cette étude.</p>	<p><u>Dates du recrutement (1^{ère} visite du 1^{er} patient inclus) : 27 juillet 2018</u> <u>Date d'extraction des données pour l'analyse principale (dernière visite du dernier patient inclus) : 14 mai 2020</u></p> <p><u>Date d'extraction des données pour une analyse de suivi à 52 semaines (dernière visite du dernier patient inclus) : 15 janvier 2021</u></p> <p>A la date d'extraction pour l'analyse principale, tous les patients avaient été évalués pour le critère de jugement principal de l'étude à 16 semaines.</p> <p>L'étude a été réalisée dans 154 centres et 23 pays (Allemagne, Australie, Autriche, Belgique, Bulgarie, Canada, Corée du Sud, Croatie, Danemark, Espagne, Etats-Unis, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Pays-Bas, Nouvelle-Zélande, Portugal, République Tchèque, Royaume-Uni, Singapour, Taïwan).</p> <p>Au total, 25 patients français inclus dans 5 centres ont été recrutés dans cette étude.</p>
<p>Principaux critères d'inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 12 ans et \leq 75 ans ; - Poids \geq 40 kg à l'inclusion pour les patients âgés de \geq12 et $<$18 ans ; - DA chronique avec un début des symptômes au moins 3 ans avant l'inclusion et répondant aux critères de Hanifin et Rajka ; - Réponse à tous les critères d'activité de la maladie suivants : <ul style="list-style-type: none"> o Score EASI \geq 16 lors de la sélection et de la visite d'inclusion ; o Score IGA-AD \geq 3 lors de la sélection et de la visite d'inclusion ; o \geq 10 % de la surface corporelle affectée par la DA lors de la sélection et de la visite d'inclusion ; o Score hebdomadaire moyen \geq 4 sur l'échelle numérique d'évaluation du prurit (WP-NRS) à la visite d'inclusion ; - Patients ayant utilisé des émoullients topiques 2 fois par jour pendant au moins 7 jours avant l'inclusion ; - Antécédent documenté de réponse inadéquate à un DC ou à un TCI au cours des 6 mois précédant l'inclusion ou d'utilisation d'un traitement systémique pour la DA au cours des 6 mois précédant l'inclusion ou pour qui les traitements topiques sont médicalement déconseillés (e.g. en raison d'évènement indésirable important ou autre problème de tolérance). 	
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<p>Les critères de non-inclusion de ces études étaient similaires à ceux de l'étude HEADS-Up.</p>	
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Les études MEASURE-Up 1 et MEASURE-Up 2 étaient constituées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une phase de sélection de 35 jours ; - d'une phase de traitement en double aveugle de 16 semaines ayant comparé upadacitinib 15 mg ou 30 mg <i>versus</i> placebo ; - d'une phase d'extension en aveugle ayant comparé les doses 30 mg et 15 mg d'upadacitinib, d'une durée de 120 semaines ; - d'une période de suivi de 30 jours à la fin de l'étude. <p>L'aveugle était maintenu pour le centre et le patient jusqu'à la fin de l'étude.</p>	

	Sélection	Double aveugle	Phase d'extension en aveugle (Jusqu'à S136)	Suivi
	<p>Le diagramme illustre le calendrier de l'étude. La phase de sélection (Semaine 1) est une randomisation 1:1:1. La phase de double aveugle (Semaines 1 à 16) comprend trois groupes : Upadacitinib 30 mg QD (vert), Upadacitinib 15 mg QD (orange) et Placebo QD (gris). À la semaine 16, les patients du groupe placebo sont ré-randomisés 1:1 dans les groupes Upadacitinib 30 mg QD (vert) et Upadacitinib 15 mg QD (orange). La phase d'extension en aveugle (Semaines 16 à 136) continue avec ces deux groupes. La phase de suivi (après la semaine 136) dure 30 jours.</p>			
	<p>S : Semaine, QD : une fois par jour</p>			
Traitements étudiés	<p><u>Phase de traitement en double aveugle versus placebo (jusqu'à la semaine 16) :</u></p> <p>Les patients étaient randomisés selon un ratio 1:1:1 dans l'un des groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Upadacitinib 15 mg par voie orale en un comprimé une fois par jour ; - Upadacitinib 30 mg par voie orale en un comprimé une fois par jour ; - Placebo par voie orale en un comprimé une fois par jour. <p>Le traitement par upadacitinib ou placebo était poursuivi jusqu'à la semaine 16 sans ajustement de dose possible. Le traitement pouvait être interrompu temporairement en cas de nécessité d'une intervention chirurgicale en urgence.</p>			
	<p><u>Phase d'extension en aveugle upadacitinib 15 mg versus 30 mg (entre les semaines 16 et 136) :</u></p> <p>Les patients initialement randomisés dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg continuaient à recevoir ces traitements jusqu'à la semaine 136.</p> <p>Les patients initialement randomisés dans le groupe placebo étaient à nouveau randomisés selon un ratio 1:1 à la semaine 16 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Upadacitinib 15 mg par voie orale en un comprimé une fois par jour ; - Upadacitinib 30 mg par voie orale en un comprimé une fois par jour. <p>Aucun ajustement de la dose n'était possible, en revanche le traitement pouvait être interrompu temporairement en cas de nécessité d'une intervention chirurgicale en urgence, ou d'une chirurgie électorale programmée après la semaine 16.</p> <p>De plus, le traitement à l'étude devait être arrêté immédiatement dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement de secours administré en dehors des règles définies ci-dessous ; - Corticoïdes oraux administrés pendant plus de 2 semaines consécutives ; - Administration parentérale ou injectable de traitement non-corticoïde systémique de secours pour la prise en charge de la dermatite atopique ; - Dégradation du score EASI de ≥ 25 % par rapport à l'inclusion, à partir de la semaine 4 et lors de 2 visites consécutives ; - Paramètres biologiques anormaux ou événements indésirables cliniquement pertinents qui, selon l'investigateur, rendent impossible la poursuite du traitement ; - Décision de l'investigateur ou du patient ; - Déviation par rapport aux critères d'éligibilité, rapportée après l'initiation du traitement ; - Instauration d'un médicament ou d'une posologie de médicament interdit selon le protocole de l'étude ; - Non-observance du patient vis-à-vis des règles de prophylaxie de la tuberculose ou développement d'une infection active par la tuberculose au cours de l'étude ; - Grossesse ou projet de grossesse pendant la durée du traitement ; - Développement d'une tumeur, à l'exception des cancers cutanés (hors mélanome) et des carcinomes du col de l'utérus <i>in situ</i> ; - Non-observance du patient vis-à-vis des procédures de l'étude ; - Perforation gastro-intestinale ; 			

	<ul style="list-style-type: none"> - Modification cliniquement pertinente de l'électrocardiogramme pouvant être liée au médicament à l'étude ou valeur absolue de la formule de correction de Fridericia (QTcF) >500 ms chez l'adulte et >450 ms chez l'adolescent, ou variation de l'intervalle QTc >60 ms par rapport à l'inclusion ; - Diagnostic confirmé de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire ou de thrombose artérielle non-cardiaque et non-neurologique.
Traitements concomitants	<p>Si nécessaire, à partir de la semaine 4, un traitement de secours de la DA pouvait être utilisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Entre la semaine 4 et 24, pour les patients avec une réduction < 50 % du score EASI par rapport à l'inclusion (i.e. patient n'atteignant pas une réponse EASI-50) lors de 2 visites consécutives ; - Après la semaine 24, pour les patients n'atteignant pas une réponse EASI-50, lors de toute visite prévue ou non prévue. <p>Le traitement de secours était laissé au choix de l'investigateur, en privilégiant en première intention un traitement topique et en réservant les traitements systémiques aux patients ne répondant pas de façon adéquate après au moins 7 jours de traitement topique. Les seuls traitements systémiques autorisés tout en poursuivant le traitement à l'étude étaient les corticoïdes oraux. L'administration de tout autre traitement de secours systémique (e.g. ciclosporine, méthotrexate, mycophénolate mofétil, azathioprine, dupilumab, corticoïdes injectables...) devait conduire à l'arrêt du traitement à l'étude.</p> <p>Autres traitements concomitants :</p> <p>Les traitements pour la prise en charge des affections chroniques ou aiguës étaient permis à l'exception des médicaments suivants : inhibiteurs de JAK, médicaments biologiques ciblés, autres traitements systémiques non biologiques (méthotrexate, ciclosporine, azathioprine, iPDE-4, mycophénolate mofétil), corticoïdes, traitements expérimentaux, photothérapie, corticoïdes, traitements topiques jusqu'à S16 pour la prise en charge de la dermatite atopique (à l'exception de leur utilisation dans le cadre d'un traitement de secours), vaccins vivants, cannabis, médecine traditionnelle chinoise et inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A.</p> <p>Les chirurgies électives étaient interdites au cours des 16 premières semaines de l'étude.</p> <p>Les corticoïdes inhalés, ophtalmiques et nasaux étaient autorisés. Les corticoïdes systémiques étaient autorisés après la semaine 16, s'ils étaient utilisés pour une autre raison que la DA.</p>
Co-critères de jugement principaux	<p>Les co-critères de jugement principaux ainsi que les principaux critères de jugement secondaires ont fait l'objet d'une analyse hiérarchisée permettant une conservation du risque α à 0,05 tout au long de l'analyse (ajustement à la multiplicité des tests).</p> <p>Co-critères de jugement principaux :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pourcentage de répondeurs EASI-75 à la semaine 16 (S16) 2. Pourcentage de répondeurs IGA-AD 0 ou 1 à S16, avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion.
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critère de jugement secondaires hiérarchisés</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score WP-NRS entre l'inclusion et S16 (mesuré chez les patients ayant un score WP-NRS ≥ 4 points à l'inclusion) ; 4. Pourcentage de répondeurs EASI-90 (amélioration de l'EASI $\geq 90\%$ par rapport à l'inclusion) à S16 ; 5. Variation du score WP-NRS entre l'inclusion et S16 ; 6. Variation du score EASI entre l'inclusion et S16 ; 7. Pourcentage de répondeurs EASI-75 à S2 ; 8. Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score WP-NRS entre l'inclusion et S1 (mesuré chez les patients ayant un score WP-NRS ≥ 4 points à l'inclusion) ; 9. Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score POEM entre l'inclusion et S16, (mesuré chez les patients ayant un score POEM ≥ 4 points à l'inclusion) ;

10. **Pourcentage de patients âgés de 16 ans ou plus à l'inclusion, atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score DLQI entre l'inclusion et S16 (mesuré chez les patients ayant un score DLQI ≥ 4 points à l'inclusion) ;**
11. Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score WP-NRS entre l'inclusion et J2, mesuré chez les patients ayant un score WP-NRS ≥ 4 points à l'inclusion, uniquement pour le groupe upadacitinib 30 mg ;
12. Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score WP-NRS entre l'inclusion et J3, mesuré chez les patients ayant un score WP-NRS ≥ 4 points à l'inclusion, uniquement pour le groupe upadacitinib 15 mg ;
13. Pourcentage de patients ayant une poussée pendant la phase de traitement en double aveugle *versus* placebo. La poussée est caractérisée par une aggravation cliniquement pertinente de l'EASI, défini par une augmentation de $\geq 6,6$ points par rapport à l'inclusion, chez les patients ayant un EASI $\leq 65,4$ à l'inclusion ;
14. Variation du score SCORAD à S16 par rapport à l'inclusion ;
15. Pourcentage de patients atteignant un score HADS-A¹⁷ < 8 et un HADS-D < 8 à S16, chez les patients ayant un score HADS-A ≥ 8 ou HADS-D ≥ 8 à l'inclusion ;
- 16.**
 - a. Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 12 points (MCID) sur le score ADerm-IS¹⁸ sommeil entre l'inclusion et S16, chez les patients ayant un score ADerm-IS sommeil ≥ 12 points à l'inclusion ;
 - b. Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points (MCID) sur le score ADerm-SS¹⁹ douleur cutanée entre l'inclusion et S16, chez les patients ayant un score ADerm-SS douleur cutanée ≥ 4 points à l'inclusion ;
 - c. Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 28 points (MCID) sur le score ADerm-SS score total des symptômes en 7 items (TSS-7) entre l'inclusion et S16, chez les patients ayant un score ADerm-SS TSS-7 ≥ 28 points à l'inclusion ;
 - d. Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 11 points (MCID) sur le score ADerm-IS état émotionnel entre l'inclusion et S16, chez les patients ayant un score ADerm-IS état émotionnel ≥ 11 points à l'inclusion ;
 - e. Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 14 points (MCID) sur le score ADerm-IS activités quotidiennes entre l'inclusion et S16, chez les patients ayant un score ADerm-IS activités quotidiennes ≥ 14 points à l'inclusion ;
17. Pourcentage de patients répondeurs EASI-100 (amélioration de l'EASI de 100 % par rapport à l'inclusion) à S16 ;
18. Pourcentage de patients âgés de 16 ans ou plus à l'inclusion, atteignant un score DLQI²⁰ de 0 ou 1 à S16 (mesuré chez les patients ayant un score DLQI > 1 point à l'inclusion).

Critères de jugement exploratoires :

¹⁷ **HADS-A (« Hospital Anxiety and Depress Scale »)** : questionnaire comportant 14 items dont 7 relatifs à l'anxiété (HADS-A) et 7 relatifs à la dépression (HADS-D). Chaque item est coté de 0 à 3, ainsi le score pour une sous-échelle est coté de 0 à 21 et l'échelle totale de 0 à 42, les scores les plus importants indiquant un état le plus affecté. Pour chaque domaine les score ≤ 7 sont considérés comme normaux, les scores de 8 à 10 sont limites et les score ≥ 11 traduisent une anxiété ou une dépression clinique.

¹⁸ **ADerm-IS (« Atopic Dermatitis Impact Scale »)** : Questionnaires comportant 10 items dont 3 évalués quotidiennement (sommeil, difficulté d'endormissement, impact sur le sommeil, réveil nocturne) et 7 évalués sur 7 jours (activités quotidiennes à la maison, activité physique, activités sociales, capacité de concentration, estime de soi, gêne ressentie et tristesse). Chaque question est cotée de 0 (absence d'impact) à 10 (impact extrêmement important).

¹⁹ **ADerm-SS (« Atopic Dermatitis Symptoms Scale »)** : questionnaire comportant 11 items pour évaluer les symptômes de DA dont 3 évalués quotidiennement (prurit nocturne le plus intense, prurit diurne le plus intense, douleur la plus intense) et 8 évalués chaque semaine sur les dernières 24 heures (crevasse, sécheresse de la peau, desquamation, rougeur, amincissement de la peau, saignement et suintement les plus intenses). Chaque item est coté de 0 (aucun symptôme) à 10 (intensité la plus forte possible).

²⁰ **DLQI (« Dermatology Life Quality Index »)** : questionnaire validé permettant d'évaluer le retentissement des maladies dermatologiques sur la qualité de vie des patients durant la semaine précédente. Il évalue le ressenti et les symptômes liés à la peau, les activités quotidiennes, le rapport au travail ou à l'école, les loisirs, les relations sociales et familiales et les traitements (10 items au total, avec une attribution d'un score de 0 (aucun impact) à 3 (impact très important). Le score global correspondant à la somme des scores individuels s'étend de 0 à 30, un score élevé (≥ 10) traduisant un retentissement important de la maladie dermatologique sur la qualité de vie. Une différence ≥ 4 points est considérée comme cliniquement pertinente.

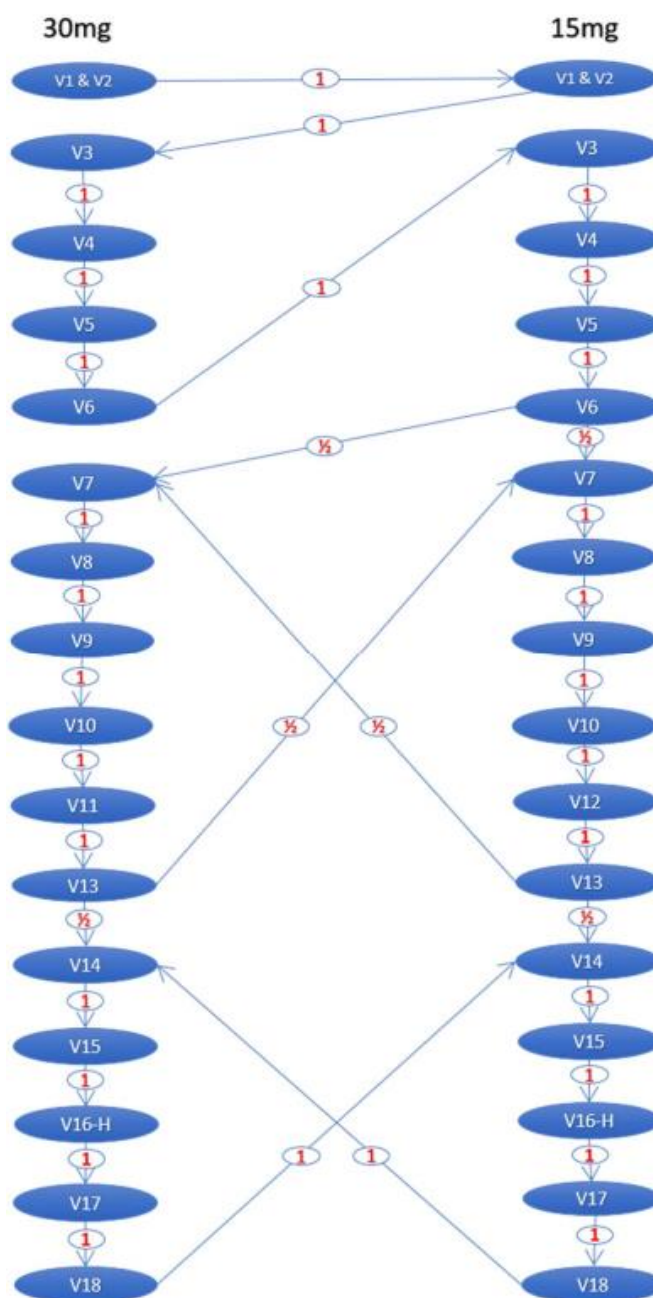
	<ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients atteignant une réduction sur le score SCORAD de 50, 75 et 90 % par rapport à l'inclusion, au cours de l'étude <p>Note : En l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne seront pas présentés.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Calcul du nombre de patients nécessaires : Environ 810 adultes et adolescents devaient être randomisés selon un ratio 1:1:1 dans les 3 groupes de l'étude principale (270 patients par groupe). En faisant les hypothèses que, dans le groupe placebo, 15 % des patients répondraient au premier co-critère de jugement principal (réponse EASI-75) et 10 % au second (IGA-AD 0/1 et réduction de ce score d'au moins 2 niveaux), le nombre de patients prévu permettrait de conférer à l'étude une puissance de 90 % pour détecter une différence respectivement de 32% et 21 % sur ces critères en faveur du groupe upadacitinib, avec un niveau de significativité bilatéral de 0,05.</p> <p>Les hypothèses pour le groupe placebo sont basées sur les résultats de l'étude de phase IIb évaluant l'upadacitinib dans la dermatite atopique, ainsi que sur ceux des études de phase III du dupilumab en monothérapie (SOLO 1 et SOLO 2).</p> <p>A noter qu'il est prévu d'inclure des adolescents supplémentaires, dans le cadre d'une sous-étude chez l'adolescent (hors de la hiérarchisation des analyses), jusqu'à ce que 180 patients âgés ≥ 12 ans et < 18 ans soient inclus au total dans l'étude. Ce nombre a été déterminé dans l'objectif d'assurer un total de 225 adolescents avec au moins 1 an d'exposition par dose d'upadacitinib à travers 3 études pivots du programme de développement de l'upadacitinib. Les données de cette sous étude spécifique ne sont pas encore disponibles et ne seront pas présentées dans le dossier.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Populations d'analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population en intention de traiter (ITT) : tous les patients randomisés dans l'étude principale (<i>i.e.</i> n'incluant pas les adolescents spécifiquement inclus dans le cadre de la sous-étude chez l'adolescent). Ces patients étaient analysés selon le groupe de traitement dans lequel ils ont été randomisés. Cette population était utilisée pour toutes les analyses principales des critères d'efficacité. - Population Per Protocol (PP) : tous les patients de la population ITT n'ayant présenté aucune déviation majeure au protocole, était utilisée pour les analyses de sensibilité des critères de jugement d'efficacité. - Population de tolérance : tous les patients de l'étude principale ayant reçu au moins une dose de traitement au cours de la période en double aveugle <i>versus</i> placebo et/ou pendant la période d'extension en double aveugle. Les patients étaient évalués selon le traitement effectivement reçu. <p>Analyse des critères de jugement d'efficacité : Les critères de jugement principaux et secondaires hiérarchisés ont fait l'objet d'une analyse hiérarchisée afin de conserver le risque α pour l'ensemble des tests. La hiérarchie des tests entre les différents critères de jugement et les doses d'upadacitinib est présentée dans la figure ci-dessous. Les chiffres entourés entre les critères de jugement et doses indiquent le taux de passage de l'alpha entre les tests.</p> <p>Ainsi, les tests statistiques formels continuaient tant que la supériorité par rapport au placebo était démontrée sur les critères de jugement selon l'ordre prédéfini. Pour les critères V1 à V6, un échec de la démonstration dans l'un des groupe upadacitinib conduisait à l'arrêt immédiat des tests hiérarchiques. En revanche, entre les critères V7 et V13 puis entre les critères V14 et V18, l'analyse était divisée en 2 selon les doses à 30 mg et 15 mg d'upadacitinib. Ainsi, chaque dose était testée avec un risque divisé par deux et réparti entre les 2 critères de jugement. En cas d'échec sur une seule des deux doses, les tests pouvaient être repris avec un risque $3/4\alpha$ (pour les critères V7 à V13) ou α entier (pour les critères V14 à V18) pour le critère échoué. En revanche, en cas d'échec sur les 2 doses, l'analyse hiérarchique était arrêtée. A noter que pour chaque dose, les résultats des scores ADerm-IS et ADerm-SS sont regroupés en un seul bloc (V16-H) et ont été testés en utilisant la méthode de Hochberg.</p> <p>Co-critères de jugement principaux</p>

La comparaison entre les groupes upadacitinib et le groupe placebo sur les co-critères de jugement principaux a été réalisée à l'aide d'un test de Cochran Mantel Haenszel ajusté selon les catégories de score vIGA-AD à l'inclusion et d'âge des patients.

Cette analyse a été menée sur la population ITT selon une imputation non-répondeur (NRI ; *i.e.* en cas de donnée manquante pour un patient, celui-ci était considéré comme non répondeur sur le critère évalué sauf si : le patient était répondeur avant et après la visite d'évaluation ou la donnée manquante était due au COVID-19²¹).

Plusieurs analyses de sensibilité étaient prévues, notamment en utilisant d'autres méthodes d'imputation des données manquantes (imputation multiple, méthode « *tipping point* ») ou en utilisant la population *per protocol*.

Ordre de l'analyse hiérarchique utilisée dans l'étude MEASURE-UP 1



²¹ Les données manquantes en lien avec le COVID-19 ont fait l'objet d'une imputation multiple
 HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation
 Avis version définitive

	<p>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</p> <p>Les comparaisons entre les groupes upadacitinib et le groupe placebo sur les critères de jugement secondaires clés ont été réalisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour les variables catégorielles, à l'aide d'un test de Cochran Mantel Haenszel ajusté selon les catégories de score IGA-AD à l'inclusion et d'âge des patients. Les données manquantes étaient gérées selon une approche en imputation non répondeur (NRI) ; - Pour les variables continues, à l'aide d'un modèle à effet mixte en mesures répétées (MMRM). Les effets fixes du modèle sont la valeur à l'inclusion, la fenêtre de visite, le traitement et l'interaction fenêtre de visite par traitement. A noter que pour les variables pour lesquelles une seule mesure était réalisée post-inclusion, un modèle ANCOVA était utilisé avec la valeur à l'inclusion et le traitement comme co-variables. <p>Critères de jugement exploratoires</p> <p>Les critères de jugement exploratoires étaient analysés selon les mêmes méthodes que les critères de jugement secondaires hiérarchisés.</p> <p>Analyses en sous-groupes</p> <p>Des analyses en sous-groupes étaient prévues dans le protocole, selon l'âge des patients, le sexe, l'Indice de Masse Corporelle (IMC), l'ethnie, le poids, la région géographique, les valeurs à l'inclusion des scores IGA-AD et EASI, le taux de hsCRP, les antécédents de traitements systémiques, les antécédents d'intolérance aux DC ou aux TCI et les antécédents de réponses inadéquates aux traitements topiques.</p> <p>Note : En l'absence de mesure de gestion de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests, ces résultats doivent être considérés comme exploratoires.</p> <p>Analyse des critères de jugement de tolérance :</p> <p>Description du nombre et du pourcentage de patients ayant présenté des Evénements Indésirables (EI), des Evénements Indésirables Graves (EIG) (codage MedDRA), des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, des EI d'intérêt, un décès ainsi que des anomalies biologiques.</p>
<p>Principaux amendements au protocole</p>	<p>Au total, 3 amendements majeurs au protocole ont été réalisés en date du 18 décembre 2018 (version 2.0), du 23/24 juillet 2019 (version 3.0), du 2 octobre 2019 (version 4.0) et du 13 avril 2020 (version 5.0). Les principaux changements du protocole étaient les suivants :</p> <p><u>Amendement du 18 décembre 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ajout de critères de jugements secondaires sur la base des discussions avec l'EMA et la FDA ; <p><u>Amendement du 2 octobre 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ajout de la sous-étude chez les adolescents ; - Modification des critères de jugement secondaires afin de tester la supériorité de chaque dose d'upadacitinib <i>versus</i> placebo ; <p><u>Amendement du 13 avril 2020</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le critère de jugement secondaire clé du pourcentage de patients atteignant un vIGA-AD de 0 avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion a été relégué en critère exploratoire ; - Ajout d'une analyse à 52 semaines après que l'ensemble des patients ait effectué la visite à 52 semaines ; - Suppression des critères de jugement secondaires clés de la proportion de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score WP-NRS entre l'inclusion et S4, la proportion de patients répondeurs EASI-75 à S4, le pourcentage de patients répondeurs EASI-90 à S4, le pourcentage de patients atteignant une réduction ADerm-SS TSS-7 \geq MCID entre l'inclusion et S4, le pourcentage de patients atteignant une réduction sur le score ADerm-IS sommeil \geq MCID entre l'inclusion et S4 ; - Ajout d'un motif d'arrêt de traitement : diagnostic confirmé de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire ou de thrombose artérielle non-cardiaque et non-neurologique.

Résultats

► Effectifs

Etude MEASURE-Up 1

Au total, 847 patients (dont 124 adolescents, soit 14,6 % de l'effectif) ont été randomisés dans l'étude dont :

- 281 (dont 42 adolescents) dans le groupe upadacitinib 15 mg
- 285 (dont 42 adolescents) dans le groupe upadacitinib 30 mg
- 281 (dont 40 adolescents) dans le groupe placebo.

A l'issue des 16 semaines de traitement, 3,2 % des patients du groupe upadacitinib 15 mg, 4,9 % des patients du groupe upadacitinib 30 mg et 14,9 % des patients du groupe placebo avaient arrêté le traitement prématurément. Les principales raisons d'arrêt du traitement ont été : le retrait de consentement (2,2 % tous groupes confondus), la survenue d'un EI (1,8 %), une efficacité insuffisante (1,5 %) et des patients perdus de vue (0,9 %).

Au total, 790 patients sont entrés dans la phase d'extension de 52 semaines en aveugle dans l'étude MEASURE-Up 1.

A la date d'extraction pour l'analyse de suivi, 14,4 % avaient arrêté le traitement. Les principaux motifs d'arrêt du traitement pendant la phase d'extension en aveugle étaient la survenue d'un EI (4,8 %), une efficacité insuffisante (4,7 %) et le retrait de consentement (4,0 %).

Etude MEASURE-Up 2

Au total, 836 patients (dont 104 adolescents, soit 12,4 % de l'effectif) ont été randomisés dans l'étude dont :

- 276 (dont 33 adolescents) dans le groupe upadacitinib 15 mg
- 282 (dont 35 adolescents) dans le groupe upadacitinib 30 mg
- 278 (dont 36 adolescents) dans le groupe placebo.

A l'issue des 16 semaines de traitement, 4,3 % des patients du groupe upadacitinib 15 mg, 5,3 % des patients du groupe upadacitinib 30 mg et 14,7 % des patients du groupe placebo avaient arrêté le traitement. Les principales raisons d'arrêt du traitement ont été : la survenue d'un EI (3,5 % tous groupes confondus), le retrait de consentement (2,3 %), l'efficacité insuffisante (1,8 %) et des patients perdus de vue (0,4 %).

Au total, 774 patients sont entrés dans la phase d'extension de 52 semaines en aveugle dans l'étude MEASURE-Up 2.

A la date d'extraction pour l'analyse de suivi, 12,3% avaient arrêté le traitement. Les principaux motifs d'arrêt du traitement pendant la phase d'extension en aveugle étaient la survenue d'un EI (4,0 %), une efficacité insuffisante (5,0 %) et le retrait de consentement (4,3 %).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Etude MEASURE-Up 1

Dans l'étude MEASURE-Up 1, l'âge moyen des patients inclus était de 34 ans, avec une majorité d'hommes (53,8 %).

Les principales caractéristiques de la maladie étaient les suivantes, respectivement chez les patients du groupe upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg et placebo :

- atteinte cutanée représentant 48,5 %, 47 % et 45,7 % de la surface corporelle
- maladie modérée (IGA < 4) chez 54,8 %, 54 % et 55,5 % des patients et sévère (IGA = 4) chez 45,2 %, 46 % et 44,5 % des patients
- score moyen EASI (échelle de 0 à 72) de 30,6, 29,0 et 28,8
- score moyen SCORAD (échelle de 0 à 103) moyen de 68,2, 67,3 et 66,1
- score moyen DLQI de 16,2, 16,4 et 17
- score de prurit maximal moyen WP-NRS hebdomadaire de 7,23, 7,28 et 7,27.

Pratiquement tous les patients (99,6 %, 100 % et 99,6 % dans les groupes upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg et placebo respectivement) avaient reçu des traitements pour la DA avant inclusion dans les études. Il s'agissait principalement de dermocorticoïdes (95 %, 96,1 % et 96,4 % respectivement) de puissance modérée (50,5 %, 52,6 % et 47 % respectivement) à forte (63,7 %, 67,7 % et 68,7 % respectivement), d'inhibiteurs de la calcineurine (33,1 %, 37,9 % et 34,9 % respectivement), de la photothérapie (16,4 %, 15,4 % et 16,7 % respectivement), de ciclosporine (16 %, 13,7 % et 15,3 % respectivement), ou du méthotrexate (10 %, 10,2 % et 8,2 % respectivement). Au total 144 patients (51,2 %) dans le groupe placebo, 120 (42,7 %) dans le groupe upadacitinib 15 mg et 129 (45,3 %) dans le groupe upadacitinib 30 mg avaient au moins un antécédent de traitement systémique.

Etude MEASURE-Up 2

Dans l'étude MEASURE-Up 2, l'âge moyen des patients inclus était de 33,6 ans avec une majorité d'hommes (56,3 %).

Les principales caractéristiques de la maladie étaient les suivantes, respectivement chez les patients du groupe upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg et placebo :

- atteinte cutanée représentant 45,1 %, 47 % et 47,6 % de la surface corporelle
- maladie modérée (IGA < 4) chez 45,7 %, 44,7 % et 45 % des patients, et sévère (IGA = 4) chez 54,3 %, 55,3 % et 55 % des patients
- score moyen EASI (échelle de 0 à 72) de 28,6 ; 29,7 et 29,1
- score moyen SCORAD (échelle de 0 à 103) moyen de 66,6 ; 66,7 et 67,9
- score moyen DLQI de 16,9 ; 16,7 et 17,1
- score de prurit maximal moyen WP-NRS hebdomadaire de 7,15 ; 7,26 et 7,34.

Tous les patients (100 % dans les trois groupes de traitement) avaient reçu des traitements pour la DA avant inclusion dans les études. Il s'agissait principalement de dermocorticoïdes (93,8 %, 92,6 % et 91,7 % dans les groupes upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg et placebo respectivement) de puissance modérée (31,2 %, 33,7 % et 29,1 % respectivement) à forte (83,7 %, 81,2 % et 79,5 % respectivement), d'inhibiteurs de la calcineurine (37 %, 34,4 % et 32 % respectivement), de la photothérapie (17,8 %, 21,3 % et 18,7 % respectivement), de ciclosporine (28,3 %, 22,3 % et 26,6 % respectivement), ou du méthotrexate (10,9 %, 11,3 % et 13,3 % respectivement). Au total, 156 patients (56,1 %) dans le groupe placebo, 155 (56,2 %) dans le groupe upadacitinib 15 mg et 145 (52,5 %) dans le groupe upadacitinib 30 mg avaient au moins un antécédent de traitement systémique.

► Critères de jugement principaux (population ITT)

Les 2 critères de jugement principaux dans les études MEASURE-Up 1 et MEASURE-Up 2 étaient analysés selon la séquence suivante :

- 1- pourcentage de répondeurs EASI-75 à S16 ;
- 2- pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S16, avec une réduction d'au moins de 2 points par rapport à l'inclusion.

Etude MEASURE-Up 1

Pourcentage de répondeurs EASI-75 à S16

Après 16 semaines de traitement, le pourcentage de répondeurs EASI-75 a été plus important dans les groupes upadacitinib 15 mg (**69,6 %**) et upadacitinib 30 mg (**79,7 %**) que dans le groupe placebo (**16,3 %**), soit des différences de 53,3 % (IC_{95%} = [46,4 ; 60,2] ; p < 0,001) et 63,4 % (IC_{95%} = [57,1 ; 69,8] ; p < 0,001) en faveur, respectivement, des groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus placebo.

Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S16, avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion

Après 16 semaines de traitement, le pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1, avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion, a été plus important dans les groupes upadacitinib 15 mg (**48,1 %**) et upadacitinib 30 mg (**62 %**) que dans le groupe placebo (**8,4 %**), soit des différences de 39,8 % (IC_{95%} = [33,2 ; 46,4] ; p < 0,001) et 53,6 % (IC_{95%} = [47,2 ; 60,0] ; p < 0,001) en faveur, respectivement, des groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus placebo.

Etude MEASURE-Up 2

Pourcentage de répondeurs EASI-75 à S16

Après 16 semaines de traitement, le pourcentage de répondeurs EASI-75 a été plus important dans les groupes upadacitinib 15 mg (**60,1 %**) et upadacitinib 30 mg (**72,9 %**) que dans le groupe placebo (**13,3 %**), soit une différence de 46,9 % (IC_{95%} = [39,9 ; 53,9] ; p < 0,001) et 59,6 % (IC_{95%} = [53,1 ; 66,2] ; p < 0,001) respectivement en faveur des groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus placebo.

Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S16, avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion

Après 16 semaines de traitement, le pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1, avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion, a été plus important dans les groupes upadacitinib 15 mg (**38,8 %**) et upadacitinib 30 mg (**52 %**) que dans le groupe placebo (**4,7 %**), soit une différence de 34 % (IC_{95%} = [27,8 ; 40,2] ; p < 0,001) et 47,4 % (IC_{95%} = [41,0 ; 53,7] ; p < 0,001) respectivement en faveur des groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus placebo.

► **Critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITT)**

Dans les études MEASURE-Up 1 et 2, après 16 semaines de traitement, l'upadacitinib 15 mg et l'upadacitinib 30 mg ont, tous les deux, été supérieurs au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés (voir tableau 3).

► **Résultats à la semaine 52**

Dans les études MEASURE-Up 1 et 2, après la semaine 16, les patients des groupes upadacitinib ont poursuivi leur traitement alors que les patients du groupe placebo ont été randomisés pour recevoir de l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg. Par conséquent, dans cette phase de l'étude, l'upadacitinib n'a pas été comparé au placebo et les résultats doivent être considérés comme exploratoires.

Pour l'ensemble des critères de jugement évalués à la semaine 52, les résultats exploratoires ont suggéré le maintien des réponses cliniques obtenues à la semaine 16 dans les groupes traités par upadacitinib 15 mg et 30 mg.

Les patients initialement dans le groupe placebo et randomisés à nouveau à la semaine 16 pour recevoir l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg ont obtenu des réponses cliniques à la semaine 52 similaires à celles des patients traités par upadacitinib 15 mg ou 30 mg depuis l'inclusion dans l'étude.

Tableau 3 : résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés à 16 semaines – Etudes MEASURE-Up 1 et 2 (ITT)

Critères de jugement	MEASURE-Up 1			MEASURE-Up 2		
	Upa 15 mg N = 281	Upa 30 mg N = 285	Placebo N = 281	Upa 15 mg N = 300	Upa 30 mg N = 297	Placebo N = 304
Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score WP-NRS entre l'inclusion et la semaine 16						
n (%)	143 (52,2)	168 (60,0)	32 (11,8)	113 (41,9)	167 (59,6)	25 (9,1)
Différence versus placebo, % [IC _{95%}]	40,5 [33,5 ; 47,5]	48,2 [41,3 ; 55,0]	-	32,6 [25,8 ; 39,4]	50,4 [43,8 ; 57,1]	
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	-
Pourcentage de patients répondeurs EASI-90 à la semaine 16						
n (%)	149 (53,1)	187 (65,8)	23 (8,1)	117 (42,4)	165 (58,5)	15 (5,4)
Différence versus placebo, % [IC _{95%}]	45,1 [38,6 ; 51,7]	57,8 [51,5 ; 64,1]	-	36,9 [30,6 ; 43,3]	53,1 [46,7 ; 59,4]	
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	
Variation du score WP-NRS entre l'inclusion et la semaine 16						
Moyenne des moindres carrés, % (ES)	-62,79 (4,49)	-72,04 (4,41)	-26,06 (5,41)	-51,20 (2,34)	-66,49 (2,31)	-17,04 (2,73)
Différence versus placebo, % [IC _{95%}]	-36,74 [-49,66 ; -23,81]	-45,98 [-58,82 ; -33,15]	-	-34,16 [-40,81 ; -27,51]	-49,45 [-56,05 ; -42,84]	
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	-
Variation du score EASI entre l'inclusion et la semaine 16						
Moyenne des moindres carrés, % (ES)	-80,24 (1,91)	-87,74 (1,88)	-40,71 (2,28)	-74,13 (2,20)	-84,65 (2,18)	-34,51 (2,59)
Différence versus placebo, % [IC _{95%}]	-39,53 [-44,91 ; -34,15]	-47,03 [-52,37 ; -41,70]	-	-39,62 [-45,79 ; -33,46]	-50,14 [-56,28 ; -44,00]	
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	-
Pourcentage de patients répondeurs EASI-75 à la semaine 2						
n (%)	107 (38,1)	135 (47,4)	10 (3,6)	91 (33,0)	124 (44,0)	10 (3,6)
Différence versus placebo, % [IC _{95%}]	34,5 [28,6 ; 40,5]	43,9 [37,7 ; 50,0]	-	29,4 [23,5 ; 35,3]	40,4 [34,2 ; 46,5]	
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	-
Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score WP-NRS entre l'inclusion et la semaine 1						
n (%)	41 (15,0)	55 (19,6)	1 (0,4)	20 (7,4)	44 (15,7)	2 (0,7)
Différence versus placebo, % [IC _{95%}]	14,6 [10,3 ; 18,8]	19,2 [14,6 ; 23,9]	-	6,7 [3,4 ; 10,0]	14,9 [10,6 ; 19,3]	
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	-

Critères de jugement	MEASURE-Up 1			MEASURE-Up 2		
	Upa 15 mg N = 281	Upa 30 mg N = 285	Placebo N = 281	Upa 15 mg N = 300	Upa 30 mg N = 297	Placebo N = 304
Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score POEM entre l'inclusion et la semaine 16						
n (%)	209 (75,0)	228 (81,4)	63 (22,8)	190 (70,9)	225 (83,5)	77 (28,7)
Différence versus placebo, % [IC _{95%}]	52,3 [45,2 ; 59,4]	58,6 [51,9 ; 65,3]	-	42,1 [34,5 ; 49,8]	54,7 [47,7 ; 61,7]	
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	-
Pourcentage de patients, âgés de 16 ans ou plus à l'inclusion, atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score DLQI entre l'inclusion et la semaine 16						
n (%)	192 (75,4)	210 (82,0)	73 (29,0)	180 (71,7)	195 (77,6)	71 (28,4)
Différence versus placebo, % [IC _{95%}]	46,7 [39,0 ; 54,4]	53,2 [45,9 ; 60,5]	-	42,8 [35,0 ; 50,6]	49,0 [41,4 ; 56,5]	-
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	-
Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score WP-NRS entre l'inclusion et le jour 2 (groupe upadacitinib 30 mg versus placebo)						
n (%)	NA	33 (11,8)	10 (3,7)	NA	22 (7,9)	2 (0,7)
Différence versus placebo, % [IC _{95%}]	NA	8,1 [3,8 ; 12,5]	-	NA	7,2 [3,8 ; 10,5]	
p versus placebo	NA	< 0,001	-	NA	< 0,001	-
Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score WP-NRS entre l'inclusion et le jour 3 (groupe upadacitinib 15 mg versus placebo)						
n (%)	45 (16,4)	NA	9 (3,3)	31 (11,5)	NA	8 (3,0)
Différence versus placebo, % [IC _{95%}]	13,0 [8,1 ; 17,8]	NA	-	8,6 [4,3 ; 12,9]	NA	
p versus placebo	< 0,001	NA	-	< 0,001	NA	-
Pourcentage de patients ayant une poussée pendant la phase de traitement en double aveugle, chez les patients ayant un EASI ≤ 65,4 à l'inclusion						
n (%)	3 (1,1)	0	69 (25,2)	6 (2,2)	4 (1,4)	66 (24,5)
Différence versus placebo, % [IC _{95%}]	-24,1 [-29,3 ; -18,9]	-25,2 [-30,3 ; -20,1]	-	-22,4 [-27,8 ; -16,9]	-23,1 [-28,4 ; -17,8]	
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	-
Variation (en %) du score SCORAD entre l'inclusion et la semaine 16						
Moyenne des moindres carrés, % (ES)	-65,71 (1,78)	-73,07 (1,73)	-32,68 (2,33)	-57,90 (2,01)	-68,44 (2,04)	-28,43 (2,50)
Différence versus placebo, % [IC _{95%}]	-33,03 [-38,44 ; -27,61]	-40,39 [-45,75 ; -35,03]	-	-29,47 [-35,24 ; -23,69]	-40,01 [-45,80 ; -34,22]	
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	-
a. Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 12 points sur le score ADerm-IS sommeil entre l'inclusion et la semaine 16						
n (%)	120 (55,0)	144 (66,1)	29 (13,2)	110 (50,2)	142 (62,3)	29 (12,4)
Différence versus placebo, % [IC _{95%}]	41,8 [33,9 ; 49,7]	52,9 [45,2 ; 60,6]	-	37,9 [30,1 ; 45,8]	49,8 [42,2 ; 57,3]	
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	-
b. Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score ADerm-SS douleur cutanée entre l'inclusion et la semaine 16						

Critères de jugement	MEASURE-Up 1			MEASURE-Up 2		
	Upa 15 mg N = 281	Upa 30 mg N = 285	Placebo N = 281	Upa 15 mg N = 300	Upa 30 mg N = 297	Placebo N = 304
n (%)	127 (53,6)	158 (63,5)	35 (15,0)	117 (49,4)	155 (65,1)	33 (13,4)
Différence versus placebo, % [IC _{95%}]	38,7 [30,9 ; 46,5]	48,6 [41,0 ; 56,1]	-	35,9 [28,2 ; 43,5]	51,8 [44,4 ; 59,1]	
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	-
c. Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 28 points sur le score ADerm-SS score total des symptômes en 7 items (TSS-7) entre l'inclusion et S16						
n (%)	125 (53,6)	167 (67,9)	34 (15,0)	122 (53,0)	155 (66,2)	31 (12,7)
Différence versus placebo, % [IC _{95%}]	38,3 [30,4 ; 46,2]	52,9 [45,4 ; 60,3]	-	40,3 [32,7 ; 48,0]	53,3 [46,0 ; 60,6]	
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	-
d. Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 11 points sur le score ADerm-IS état émotionnel entre l'inclusion et la semaine 16						
n (%)	142 (62,6)	164 (72,6)	42 (19,8)	130 (57,0)	163 (71,5)	39 (16,7)
Différence versus placebo, % [IC _{95%}]	42,7 [34,4 ; 50,9]	52,5 [44,7 ; 60,4]	-	40,3 [32,3 ; 48,3]	54,8 [47,2 ; 62,3]	
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	-
e. Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 14 points sur score ADerm-IS activités quotidiennes entre l'inclusion et la semaine 16						
n (%)	132 (65,0)	150 (73,2)	40 (20,3)	118 (57,0)	155 (69,5)	43 (18,9)
Différence versus placebo, % [IC _{95%}]	44,7 [36,2 ; 53,2]	53,1 [44,9 ; 61,3]	-	37,9 [29,5 ; 46,3]	50,6 [42,8 ; 58,5]	
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	-
Pourcentage de patients atteignant un score HADS-A < 8 et un HADS-D < 8 à la semaine 16						
n (%)	66 (45,5)	71 (49,2)	18 (14,3)	63 (46,0)	82 (56,1)	16 (11,4)
Différence versus placebo, % [IC _{95%}]	31,5 [21,4 ; 41,6]	34,9 [24,8 ; 45,1]	-	34,4 [24,7 ; 44,2]	44,5 [35,0 ; 54,1]	-
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	-
Pourcentage de patients répondeurs EASI-100 à la semaine 16						
n (%)	47 (16,7)	77 (27,0)	5 (1,8)	39 (14,1)	53 (18,8)	2 (0,7)
Différence versus placebo, % [IC _{95%}]	15,0 [10,4 ; 19,6]	25,3 [20,0 ; 30,6]	-	13,4 [9,2 ; 17,6]	18,1 [13,5 ; 22,7]	
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	-
Pourcentage de patients, âgés de 16 ans ou plus à l'inclusion, atteignant un score DLQI de 0 ou 1 point à la semaine 16						
n (%)	78 (30,3)	108 (41,5)	11 (4,4)	60 (23,8)	97 (37,9)	12 (4,7)
Différence versus placebo, % [IC _{95%}]	25,9 [19,7 ; 32,1]	37,3 [30,8 ; 43,8]	-	19,1 [13,3 ; 24,9]	33,3 [26,9 ; 39,8]	-
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	-

► Analyses dans le sous-groupe des adolescents (résultats exploratoires)

La randomisation des patients comportait une stratification en fonction de l'âge des patients et cette analyse en sous-groupe était prévue au protocole, toutefois, en l'absence de mesure de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats relatifs au sous-groupe des patients adolescents doivent être considérés comme exploratoires.

Ces résultats ont été cohérents avec ceux de la population totale de l'étude, notamment en termes de réponse EASI-75, EASI-90, IGA 0 ou 1 évalués à S16 et en termes de pourcentage de patients ayant une réduction ≥ 4 points sur le score de prurit WP-NRS entre l'inclusion S16, présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résultats dans le sous-groupe des adolescents sur les co-critères de jugement principaux et les critères de jugement secondaires d'intérêt (études MEASURE-UP1 et 2)

	Adolescents MEASURE-UP 1			Adolescents MEASURE-UP 2		
	Upa 15 mg N = 42	Upa 30 mg N = 42	Placebo N = 40	Upa 15 mg N = 33	Upa 30 mg N = 35	Placebo N = 36
Pourcentage de patients répondeurs EASI-75 à la semaine 16						
n (%)	30 (71,4)	35 (83,3)	3 (8,3)	22 (66,7)	26 (74,5)	5 (13,9)
Pourcentage de patients répondeurs EASI-90 à la semaine 16						
n (%)	18 (42,9)	31 (73,8)	1 (2,8)	15 (45,5)	23 (64,6)	0
Pourcentage de patients avec score IGA-AD de 0 ou 1 à la semaine 16						
n (%)	16 (38,1)	29 (68,0)	3 (7,5)	14 (42,4)	22 (62,5)	1 (2,8)
Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score WP-NRS entre l'inclusion S16						
n (%)	18 (45,0)	23 (54,8)	6 (15,4)	10 (33,3)	17 (50,0)	1 (2,8)

► Analyses dans le sous-groupe des patients avec des antécédents de traitement systémique (résultats exploratoires)

La randomisation des patients comportait une stratification en fonction d'un antécédent ou non de traitement systémique et cette analyse en sous-groupe était prévue au protocole. Toutefois, en l'absence de mesure de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats relatifs au sous-groupe des patients avec des antécédents de traitement systémique doivent être considérés comme exploratoires.

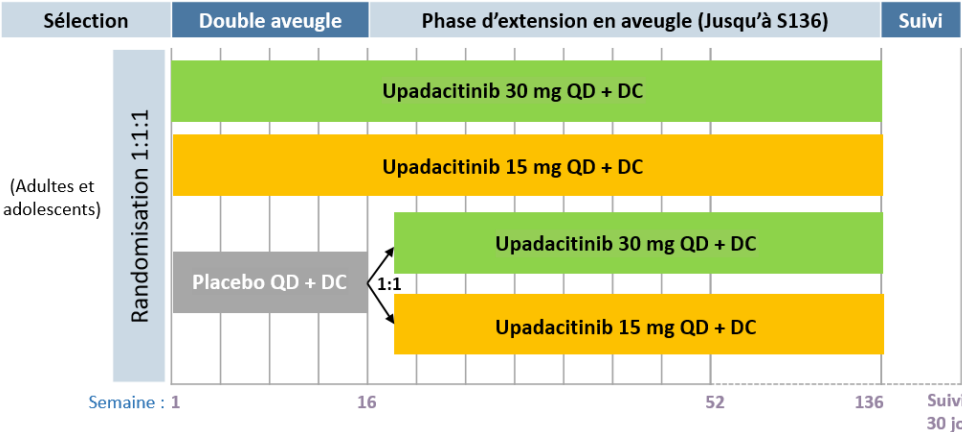
Ces résultats ont semblé cohérents avec ceux de la population totale de l'étude, notamment en termes de réponse EASI-75, et IGA 0 ou 1 (voir Tableau 5).

Tableau 5 : Résultats sur les critères de jugement principaux dans le sous-groupe des patients avec des antécédents de traitement systémique (Etudes MEASURE-Up 1 et 2)

	MEASURE-UP 1			MEASURE-UP 2		
	Upa 15 mg N = 120	Upa 30 mg N = 129	Placebo N = 144	Upa 15 mg N = 155	Upa 30 mg N = 145	Placebo N = 156
Pourcentage répondeurs EASI-75 à la semaine 16						
n (%)	81 (67,5)	105 (81,4)	20 (13,9)	95 (61,3)	105 (72,6)	17 (10,9)
Pourcentage de patients avec score IGA-AD de 0 ou 1 à la semaine 16						
n (%)	58 (48,3)	79 (61,2)	9 (6,0)	60 (38,7)	70 (48,1)	8 (5,1)

8.1.4 Etude AD-Up en association aux DC versus placebo, chez l'adulte et l'adolescent

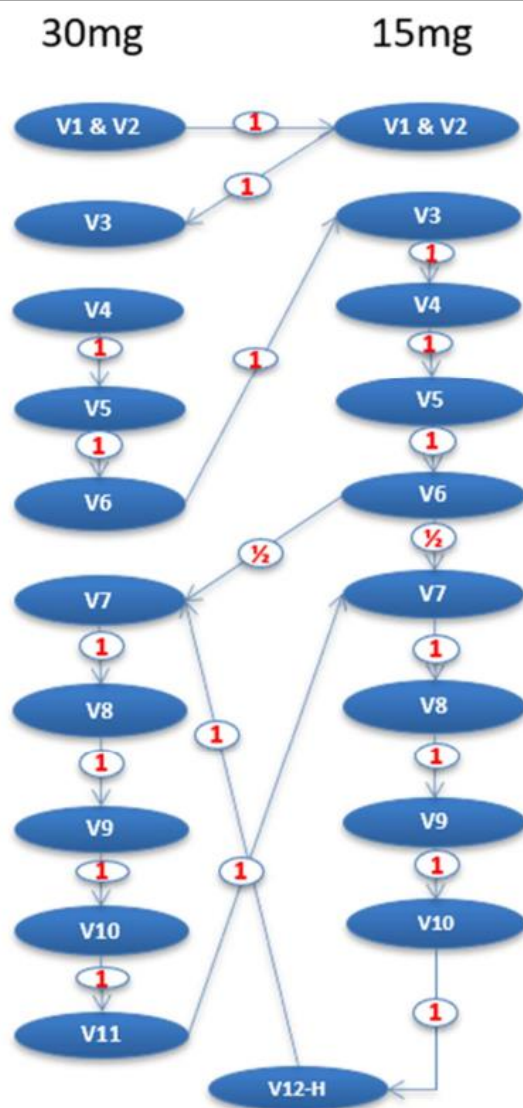
Référence	Etude AD-Up En association au DC, versus placebo, chez l'adulte et l'adolescent
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03568318
Objectifs principaux de l'étude	Démontrer la supériorité de l'upadacitinib utilisé en association aux dermocorticoïdes (DC), chez des patients adolescents et adultes atteints de DA modérée à sévère qui sont éligibles à un traitement systémique.
Type d'étude	Etude de phase III, de supériorité <i>versus</i> placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique et en groupes parallèles. La randomisation était stratifiée selon la sévérité de la maladie à l'inclusion (modérée [IGA-AD 3] <i>versus</i> sévère [IGA-AD 4]), la région géographique (US/Puerto Rico/Canada, <i>versus</i> Japon <i>versus</i> Chine <i>versus</i> Autre) et l'âge des patients (adolescents [12-17 ans] <i>versus</i> adultes [18-75 ans]).
Date et durée de l'étude	<p><u>Dates du recrutement</u> (1^{ère} visite du 1^{er} patient inclus) : 09/08/2018</p> <p><u>Date d'extraction des données pour l'analyse principale</u> (dernière visite du dernier patient inclus) : 13/05/2020</p> <p><u>Date d'extraction des données pour une analyse de suivi à 52 semaines</u> (dernière visite du dernier patient inclus) : 18/12/2020</p> <p>A la date d'extraction pour l'analyse principale, tous les patients ont été évalués pour le critère de jugement principal de l'étude à 16 semaines</p> <p>L'étude était menée dans 171 centres et 22 pays (Allemagne, Australie, Autriche, Belgique, Canada, Chine, Espagne, Etats-Unis, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Israël, Italie, Japon, Norvège, Nouvelle-Zélande, Pays-Bas, République Tchèque, Royaume-Uni, Slovaquie, Suède).</p> <p>Au total, 30 patients français inclus dans 4 centres ont été recrutés dans cette étude.</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 12 ans et ≤ 75 ans ; - Poids ≥ 40 kg à l'inclusion pour les patients âgés de ≥ 12 et < 18 ans ; - Patients atteints de DA chronique avec un début des symptômes au moins 3 ans avant l'inclusion et répondant aux critères de Hanifin et Rajka pendant la sélection et à la visite d'inclusion ; - Réponse à tous les critères d'activité de la maladie suivants : <ul style="list-style-type: none"> o Score EASI ≥ 16 lors de la sélection et de la visite d'inclusion ; o Score IGA-AD ≥ 3 lors de la sélection et de la visite d'inclusion ; o ≥ 10 % de la surface corporelle affectée par la DA lors de la sélection et de la visite d'inclusion ; o Score hebdomadaire moyen ≥ 4 sur l'échelle numérique d'évaluation du prurit (WP-NRS) à la visite d'inclusion ; - Patients ayant utilisé des émoullients topiques 2 fois par jour pendant au moins 7 jours avant l'inclusion ; - Antécédent documenté de réponse inadéquate à un DC ou à TCI au cours des 6 mois précédant l'inclusion ou utilisation d'un traitement systémique pour la DA au cours des 6 mois précédant l'inclusion.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent d'exposition à un traitement inhibiteur de JAK ou au dupilumab ; - Lésions ne pouvant pas être traitées par des DC d'activité modérée ou forte (e.g. zone d'atrophie cutanée, visage, aine, zone intertrigineuse) représentant ≥ 30 % de la surface affectée par la dermatite atopique ; - Utilisation des traitements de la DA suivants : <ul style="list-style-type: none"> o Traitements systémiques, incluant (mais non limités à) les corticoïdes, le méthotrexate, la ciclosporine, l'azathioprine, les inhibiteurs de phosphodiesterase de type 4 (iPDE4), l'interféron-γ et le mycophénolate mofétil, reçus au cours des 4 semaines précédant l'inclusion ; o Traitements biologiques ciblés, reçus moins de 5 demi-vies ou 12 semaines (selon la durée la plus longue) avant l'inclusion ;

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Traitements par photothérapie ou laser, cabine UV ou exposition prolongée au soleil qui pourrait impacter la sévérité de la maladie ou interférer avec son évaluation, utilisés au cours des 4 semaines précédant l'inclusion ; ○ Traitements topiques (à l'exception des émoullients), reçus au cours des 7 jours précédant l'inclusion.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude AD-Up était constituée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - D'une phase de sélection de 35 jours ; - D'une phase de traitement en double aveugle de 16 semaines comparant upadacitinib 15 mg ou 30 mg + DC <i>versus</i> placebo + DC ; - D'une phase d'extension en aveugle comparant les doses 30 mg et 15 mg d'upadacitinib + DC, d'une durée de 120 semaines ; - D'une période de suivi de 30 jours à la fin de l'étude. <p>L'aveugle était maintenu pour le centre et le patient jusqu'à la fin de l'étude.</p>  <p>Le schéma illustre le déroulement de l'étude AD-Up. Il est divisé en quatre phases principales : Sélection, Double aveugle, Phase d'extension en aveugle (jusqu'à la semaine 136), et Suivi (de 30 jours). La phase de sélection dure 35 jours. La phase de double aveugle dure 16 semaines. À la semaine 16, les patients sont randomisés en trois groupes : Upadacitinib 30 mg QD + DC, Upadacitinib 15 mg QD + DC, et Placebo QD + DC. À la semaine 16, les patients du groupe placebo sont ré-randomisés en deux groupes : Upadacitinib 30 mg QD + DC et Upadacitinib 15 mg QD + DC. Le suivi dure 30 jours après la semaine 136. Les axes sont étiquetés 'Semaine : 1', '16', '52', '136' et 'Suivi de 30 jours'. Les légendes indiquent 'S : Semaine, DC : dermocorticoïde, QD : une fois par jour'.</p> <p>S : Semaine, DC : dermocorticoïde, QD : une fois par jour</p>
<p>Traitement étudié</p>	<p><u>Phase de traitement en double aveugle versus placebo (jusqu'à la semaine 16) :</u> Les patients étaient randomisés selon un ratio 1:1:1 dans l'un des groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Upadacitinib 15 mg par voie orale en un comprimé une fois par jour, en association aux DC ; - Upadacitinib 30 mg par voie orale en un comprimé une fois par jour, en association aux DC ; - Placebo par voie orale en un comprimé une fois par jour, en association aux DC. <p>Le traitement par upadacitinib ou placebo était poursuivi jusqu'à la semaine 16. Aucun ajustement de la dose n'était possible, en revanche le traitement pouvait être interrompu temporairement en cas de nécessité d'une intervention chirurgicale en urgence.</p> <p><u>Phase d'extension en aveugle upadacitinib 15 mg versus 30 mg (entre les semaines 16 et 136) :</u> Les patients initialement randomisés dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg continuaient à recevoir ces traitements jusqu'à la semaine 136. Les patients initialement randomisés dans le groupe placebo + DC étaient à nouveau randomisés selon un ratio 1:1 à la semaine 16 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Upadacitinib 15 mg par voie orale en un comprimé une fois par jour, en association aux DC ; - Upadacitinib 30 mg par voie orale en un comprimé une fois par jour, en association aux DC. <p>Aucun ajustement de la dose n'était possible. Le traitement pouvait être interrompu en cas de nécessité d'une intervention chirurgicale en urgence, ou d'une chirurgie élective programmée après la semaine 16.</p> <p><u>Motifs d'arrêt du traitement :</u> Le traitement à l'étude devait être arrêté immédiatement dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement de secours administré en dehors des règles définies ci-dessus ; - Corticoïdes oraux administrés pendant plus de 2 semaines consécutives (quelle

	<p>que soit la dose) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Administration parentérale ou injectable de corticoïdes ou d'autres médicaments systémiques de secours pour la prise en charge de la dermatite atopique ; - Dégradation du score EASI de ≥ 25 % par rapport à l'inclusion, à partie de la semaine 4 et lors de 2 visites consécutives ; - Paramètres biologiques anormaux ou événements indésirables cliniquement pertinents qui, selon l'investigateur, rendent impossible la poursuite du traitement ; - Décision de l'investigateur ou du patient ; - Déviation par rapport aux critères d'éligibilité, rapportée après l'initiation du traitement ; - Initiation d'un médicament ou d'un dosage interdit selon le protocole de l'étude ; - Non-observance du patient vis-à-vis des règles de prophylaxie tuberculeuse ou développement d'une infection active par la tuberculose au cours de l'étude ; - Grossesse ou projet de grossesse pendant la durée du traitement ; - Développement d'une tumeur, à l'exception des cancers cutanés (hors mélanome) et des carcinomes du col de l'utérus <i>in situ</i> ; - Non-observance du patient vis-à-vis des procédures de l'étude ; - Perforation gastro-intestinale ; - Modification cliniquement pertinente de l'électrocardiogramme pouvant être liée au médicament à l'étude ou valeur absolue de la formule de correction de Fridericia (QTcF) >500 ms chez l'adulte et >450 ms chez l'adolescent, ou variation de l'intervalle QTc >60 ms par rapport à l'inclusion ; - Diagnostic confirmé de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire ou de thrombose artérielle non-cardiaque et non-neurologique. <p><u>Entre la randomisation et la semaine 52 tous les patients recevaient des DC selon les règles d'administration suivantes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Application une fois par jour d'un <u>DC d'activité modérée</u> sur les lésions actives, <u>pendant de 3 semaines consécutives au maximum</u>. Application également d'un DC d'activité faible ou d'un inhibiteur de calcineurine topique (TCI) sur les zones à peau fine (visage, cou, zones génitales et intertrigineuses) ou sur les zones pour lesquelles un DC d'activité modérée n'est pas utilisable ; - Après contrôle des lésions (peau blanche ou quasi-blanche) ou après 3 semaines consécutives de DC d'activité modérée, <u>switch vers un DC d'activité faible appliqué 1 fois par jour pendant 7 jours, puis arrêt des DC</u>. Pour les zones de peau sensibles, la dose des DC et TCI doit être diminuée progressivement avant arrêt ; - En cas de lésions récidivantes ou persistantes, le traitement topique doit être repris selon les mêmes modalités que décrites ci-dessus, jusqu'à guérison des lésions (si absence de signe de toxicité locale ou systémique liée aux DC) ; - Une surveillance de la toxicité liée au DC doit être réalisée et le traitement doit être réduit ou arrêté si nécessaire ; - A partir de la semaine 4, des traitements de secours (notamment DC d'activité forte ou très forte) pouvaient être utilisés : <ul style="list-style-type: none"> o Entre la semaine 4 et 24, pour les patients avec une réduction < 50 % du score EASI par rapport à l'inclusion (<i>i.e.</i> patient n'atteignant pas une réponse EASI-50) lors de 2 visites consécutives ; o Après la semaine 24, pour les patients n'atteignant pas une réponse EASI-50 lors de toute visite prévue ou non prévue ; - A partir de la semaine 52, l'utilisation concomitante de traitements topiques était laissée à l'appréciation de l'investigateur mais n'était plus requise dans le cadre du protocole de l'étude. <p>Un émollient topique devait également être utilisé deux fois par jour pendant les 52 premières semaines de l'étude.</p>
<p>Traitements concomitants</p>	<p>En cas de nécessité d'un traitement de secours, le choix de celui-ci était laissé à la discrétion de l'investigateur, en privilégiant en première intention un traitement topique et en réservant les traitements systémiques aux patients ne répondant pas de façon adéquate après au moins 7 jours de traitement topique. Les seuls traitements systémiques autorisés tout en poursuivant le traitement à l'étude étaient les corticoïdes oraux. L'administration de tout autre traitement de secours systémique (e.g.</p>

	<p>ciclosporine, méthotrexate, mycophénolate mofétil, azathioprine, dupilumab, corticoïdes injectables...) devait conduire à l'arrêt du traitement à l'étude.</p> <p>Autres traitements concomitants :</p> <p>Les traitements pour la prise en charge des affections chroniques ou aiguës étaient permis à l'exception des médicaments suivants : inhibiteurs de JAK, médicaments biologiques ciblés, autres traitements systémiques non biologiques (méthotrexate, ciclosporine, azathioprine, iPDE-4, mycophénolate mofétil), traitements expérimentaux, photothérapie, traitements topiques autres que ceux décrit plus haut (les anti-infectieux et antihistaminiques topiques ainsi que les bains de javel pouvaient être utilisés si ce n'était pas pour la dermatite atopique), vaccins vivants, cannabis, médecine traditionnelle chinoise et inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A.</p> <p>Les chirurgies électives étaient interdites au cours des 16 premières semaines de l'étude.</p> <p>Les corticoïdes inhalés, ophtalmiques et nasaux étaient autorisés. Les corticoïdes systémiques étaient autorisés après la semaine 16, s'ils étaient utilisés pour une autre raison que la dermatite atopique.</p>
Critères de jugement principaux	<ol style="list-style-type: none"> Pourcentage de patients répondeurs EASI-75 à S16. Pourcentage de patients atteignant un score IGA-AD 0 ou 1 à S16, avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion.
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score WP-NRS entre l'inclusion et S16 (mesuré chez les patients ayant un score WP-NRS ≥ 4 points à l'inclusion) ; Pourcentage de patients répondeurs EASI-90 (amélioration de l'EASI ≥ 90 % par rapport à l'inclusion) à S16 ; Variation du score WP-NRS entre l'inclusion et S16 ; Variation du score EASI entre l'inclusion et S16 ; Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score WP-NRS entre l'inclusion et S4 (mesuré chez les patients ayant un score WP-NRS ≥ 4 points à l'inclusion) ; Pourcentage de patients répondeurs EASI-75 à S4 ; Pourcentage de patients répondeurs EASI-75 à S2 ; Pourcentage de patients répondeurs EASI-90 à S4 ; Pourcentage de patients répondeurs EASI-100 (amélioration de l'EASI de 100 % par rapport à l'inclusion) à S16, uniquement pour le groupe upadacitinib 30 mg + DC ; Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score WP-NRS entre l'inclusion et S1 (mesuré chez les patients ayant un score WP-NRS ≥ 4 points à l'inclusion). Pour ce critère l'analyse était réalisée sur l'ensemble des patients traités par upadacitinib quelle que soit la dose.
Critères de jugement exploratoires	<p><u>Critères de jugement exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score POEM par rapport à l'inclusion, au cours de l'étude (mesuré chez les patients ayant un score POEM ≥ 4 points à l'inclusion) ; - Pourcentage de patients âgés de 16 ans ou plus à l'inclusion atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score DLQI entre l'inclusion et S16 (mesuré chez les patients ayant un score DLQI ≥ 4 points à l'inclusion) ; - Pourcentage de patients âgés de moins de 16 ans à l'inclusion atteignant un score C-DLQI de 0 ou 1 au cours de l'étude (mesuré chez les patients ayant un score C-DLQI ≥ 1 points à l'inclusion) ; - Nombre de jours sans DC jusqu'à la semaine 16 chez les patients répondeurs EASI-75 ; - Pourcentage de patients atteignant une réduction sur le score SCORAD de 50, 75 et 90 % par rapport à l'inclusion, au cours de l'étude ; - Variation du score SCORAD au cours de l'étude par rapport à l'inclusion ; - Variation du score HADS au cours de l'étude par rapport à l'inclusion ; - Variation du score EQ-5D-5L au cours de l'étude par rapport à l'inclusion. <p>Note : En l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne seront pas présentés.</p>

<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>En faisant les hypothèses que, dans le groupe placebo + DC, 24 % des patients répondraient au premier co-critère de jugement principal (réponse EASI-75) et 13 % au second (IGA-AD 0/1 et réduction de ce score d'au moins 2 niveaux), le nombre de patients prévu devait permettre de conférer à l'étude une puissance de 90 % pour détecter une différence respectivement de 38 % et 20 % sur ces critères en faveur du groupe upadacitinib + DC, avec un niveau de significativité bilatéral de 0,05.</p> <p>Les hypothèses pour le groupe placebo + DC sont basées sur les résultats de l'étude de phase IIb évaluant l'upadacitinib dans la DA, ainsi que sur ceux des études de phase III du dupilumab en monothérapie (SOLO 1 et SOLO 2) et en association aux DC (CHRONOS) dans cette même indication.</p> <p>Environ 810 adultes et adolescents devaient être randomisés dans l'étude principale (270 patients par groupe).</p> <p>A noter qu'il est prévu d'inclure des adolescents supplémentaires, dans le cadre de la sous-étude chez l'adolescent (hors de la hiérarchisation des analyses), jusqu'à ce que 180 patients âgés ≥ 12 ans et < 18 ans soient inclus au total dans l'étude. Ce nombre a été déterminé dans l'objectif d'assurer un total de 225 adolescents par dose d'upadacitinib à travers 3 études pivots du programme de développement de l'upadacitinib. Les données de cette sous-étude spécifique ne sont pas encore disponibles et ne seront pas présentées dans le dossier.</p>
<p>Méthode de l'analyse des résultats</p>	<p><u>Populations d'analyse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population ITT : tous les patients randomisés dans l'étude principale (<i>i.e.</i> n'incluant pas les adolescents spécifiquement inclus dans le cadre de la sous-étude chez l'adolescent). Cette population était utilisée pour toutes les analyses principales des critères d'efficacité. - Population per protocole (PP) : tous les patients de la population ITT n'ayant eu aucune déviation majeure au protocole, était utilisée pour les analyses de sensibilité des critères de jugement d'efficacité. - Population de tolérance : tous les patients de l'étude principale ayant reçu au moins une dose de traitement au cours de la période en double aveugle <i>versus</i> placebo + DC et/ou pendant la période d'extension en double aveugle. Les patients étaient évalués selon le traitement effectivement reçu. <p><u>Analyse des critères de jugement d'efficacité :</u></p> <p>Comme mentionné plus haut les critères de jugement principaux et secondaires clés ont fait l'objet d'une analyse hiérarchisée afin de conserver le risque α pour l'ensemble des tests. La hiérarchie des tests entre les différents critères de jugement et les doses d'upadacitinib est présentée dans la figure ci-dessous. Les chiffres entourés entre les critères de jugement et doses indiquent le taux de passage de l'alpha entre les tests. Ainsi, les tests statistiques formels continuaient tant que la supériorité par rapport au placebo + DC était démontrée sur les critères de jugement selon l'ordre prédéfini. Pour les critères V1 à V6, un échec de la démonstration dans l'un des groupes upadacitinib + DC conduisait à l'arrêt immédiat des tests hiérarchiques. En revanche, à partir du critère V7, l'analyse était divisée en 2 selon les doses à 30 mg et 15 mg d'upadacitinib. Ainsi, chaque dose était testée avec un risque α divisé par deux et réparti entre les 2 critères de jugement. En cas d'échec sur une seule des deux doses, les tests pouvaient être repris avec un risque α entier pour le critère échoué. En revanche, en cas d'échec sur les 2 doses l'analyse hiérarchique était arrêtée. A noter que le critère V11 était testé uniquement pour la dose de 30 mg d'upadacitinib et que le critère V12 était testé pour les 2 doses d'upadacitinib groupées.</p> <p>Ordre de l'analyse hiérarchique utilisée dans l'étude AD-Up</p>



Co-critères de jugement principaux

La comparaison entre les groupes upadacitinib + DC et le groupe placebo + DC sur les co-critères de jugement principaux a été réalisée à l'aide d'un test de Cochran Mantel Haenszel ajusté selon les catégories de score IGA-AD à l'inclusion et d'âge des patients.

Cette analyse est menée sur la population ITT et selon une imputation non-répondeur (NRI ; *i.e.* en cas de donnée manquante pour un patient, celui-ci était considéré comme non répondeur sur le critère évalué sauf si : le patient était répondeur avant et après la visite d'évaluation, la donnée manquante était due au COVID-19²²).

Plusieurs analyses de sensibilité étaient prévues, notamment en utilisant d'autres méthodes d'imputation des données manquantes (imputation multiple, méthode « *tipping point* ») ou en utilisant la population *per protocol*.

Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les comparaisons entre les groupes upadacitinib + DC et le groupe placebo + DC sur les critères de jugement secondaires ont été réalisés :

- Pour les variables catégorielles, à l'aide d'un test de Cochran Mantel Haenszel ajusté selon les catégories de score IGA-AD à l'inclusion et d'âge des patients. Les données manquantes étaient gérées selon une approche en NRI ;
- Pour les variables continues, à l'aide d'un modèle à effet mixte en mesures répétées (MMRM). Les effets fixes du modèle sont la valeur à l'inclusion, la fenêtre de visite, le traitement et l'interaction fenêtre de visite par traitement. A noter que

²² Les données manquantes en lien avec le COVID-19 ont fait l'objet d'une imputation multiple
 HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation
 Avis version définitive

	<p>pour les variables pour lesquelles une seule mesure était réalisée post-inclusion, un modèle ANCOVA était utilisé avec la valeur à l'inclusion et le traitement comme co-variables.</p> <p><i>Critères de jugement exploratoire</i> Les critères de jugement exploratoires étaient analysés selon les mêmes méthodes que les critères de jugement secondaires clés.</p> <p><i>Analyses en sous-groupes</i> Des analyses en sous-groupes étaient prévues dans le protocole, selon l'âge des patients, le sexe, l'Indice de Masse Corporelle (IMC), l'ethnie, le poids, la région géographique, les valeurs à l'inclusion des scores IGA-AD et EASI, le taux de hsCRP, les antécédents de traitements systémiques, les antécédents d'intolérance aux traitements topiques et les antécédents de réponses inadéquates aux traitements topiques.</p>
<p>Principaux amendements au protocole</p>	<p><u>Amendement du 18 décembre 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ajout de critères de jugements secondaires sur la base des discussions avec l'EMA et la FDA ; <p><u>Amendement du 2 octobre 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ajout de la sous-étude chez les adolescents ; - Modification des critères de jugement secondaires afin de tester la supériorité de chaque dose d'upadacitinib <i>versus</i> placebo ; <p><u>Amendement du 29 avril 2020</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le critère de jugement secondaire clé de la proportion de patients atteignant un IGA-AD de 0 avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion a été relégué en critère exploratoire ; - Ajout d'une analyse à 52 semaines après que l'ensemble des patients ait complété la visite à 52 semaines ; - Ajout d'un motif d'arrêt de traitement : diagnostic confirmé de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire ou de thrombose artérielle non-cardiaque et non-neurologique.

Résultats

Effectifs

Au total, 901 patients (dont 116) ont été randomisés dans l'étude dont :

- 300 (dont 39 adolescents) dans le groupe upadacitinib 15 mg + DC
- 297 (dont 37 adolescents) dans le groupe upadacitinib 30 mg + DC
- 304 (dont 40 adolescents) dans le groupe placebo + DC.

A l'issue des 16 semaines de traitement, un total de 4,3 % des patients du groupe upadacitinib 15 mg + DC, 4 % des patients du groupe upadacitinib 30 mg + DC et 7,9 % des patients du groupe placebo + DC ont arrêté le traitement. Les principales raisons d'arrêt du traitement ont été : le retrait de consentement (1 % tous groupes confondus), la survenue d'un EI (1,2 %), une efficacité insuffisante (0,6 %) et le patient perdu de vue (0,9 %).

Au total, 862 patients sont entrés dans la phase d'extension de 52 semaines en aveugle dans l'étude AD-Up.

A la date d'extraction pour l'analyse de suivi, 12,3 % avaient arrêté le traitement. Les principaux motifs d'arrêt du traitement pendant la phase d'extension en aveugle ont été la survenue d'un EI (2,0 %), une efficacité insuffisante (5,0 %) et le retrait de consentement (2,8 %).

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Dans l'étude AD-Up 1, l'âge moyen des patients inclus était de 32,5 ans, 35,5 et 34,3 pour les patients du groupe upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg et placebo respectivement avec une majorité d'hommes (60,7 %).

Les principales caractéristiques de la maladie étaient les suivantes, respectivement chez les patients du groupe upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg et placebo :

- atteinte cutanée représentant 46,7 %, 48,5 % et 48,6 % de la surface corporelle
- maladie modérée (IGA < 4) chez 47,7 %, 47,1 % et 46,4 % des patients et sévère (IGA = 4) chez 52,3 %, 52,9 % et 53,6 % des patients
- score moyen EASI (échelle de 0 à 72) de 29,2, 29,7 et 30,3
- score moyen SCORAD (échelle de 0 à 103) moyen de 66,3, 67,5 et 67,8
- score moyen DLQI de 16,4, 17,1 et 16,3
- score de prurit maximal moyen NRS hebdomadaire de 7,06, 7,36 et 7,14.

Tous les patients avaient reçu des traitements pour la DA avant inclusion dans l'étude. Il s'agissait principalement de dermocorticoïdes (93,7 %, 94,3 % et 94,4 % respectivement) de puissance modérée (42,7 %, 47,8 % et 45,7 % respectivement) à forte (70,3 %, 69,4 % et 69,7 % respectivement), d'inhibiteurs de la calcineurine (43,3 %, 40,4 % et 37,5 % respectivement), de la photothérapie (24 %, 21,2 % et 22,7 % respectivement), de ciclosporine (19,7 %, 21,2 % et 20 % respectivement), ou du méthotrexate (10,3 %, 13,5 % et 14,8 % respectivement). De plus, 157 patients (51,6 %) du groupe placebo, 171 (57,0 %) du groupe upadacitinib 15 mg et 172 (57,9 %) du groupe upadacitinib 30 mg avaient au moins un antécédent de traitement systémique.

► Critères de jugement principaux (population ITT)

Les 2 critères de jugement principaux dans l'étude AD-Up ont été analysés selon la séquence suivante :

- 1- pourcentage de répondeurs EASI-75 à S16.
- 2- pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S16, avec une réduction d'au moins 2 points sur une échelle de 5 par rapport à l'inclusion

Pourcentage de répondeurs EASI-75 à S16

Après 16 semaines de traitement, le pourcentage de répondeurs EASI-75 a été plus important dans les groupes upadacitinib 15 mg + DC (**64,6 %**) et upadacitinib 30 mg + DC (**77,1 %**) que dans le groupe placebo + DC (**26,4 %**), soit une différence de 38,1 % (IC_{95%} = [30,8 ; 45,4] ; p < 0,001) et 50,6 % (IC_{95%} = [43,8 ; 57,4] ; p < 0,001), respectivement, en faveur des groupes upadacitinib 15 mg + DC et 30 mg + DC versus placebo + DC.

Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S16, avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion

Après 16 semaines de traitement, le pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1, avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion, a été plus important dans les groupes upadacitinib 15 mg + DC (**39,6 %**) et upadacitinib 30 mg + DC (**58,6 %**) que dans le groupe placebo + DC (**10,9 %**), soit une différence de 28,5 % (IC_{95%} = [22,1 ; 34,9] ; p < 0,001) et 47,6 % (IC_{95%} = [41,1 ; 54,0] ; p < 0,001), respectivement, en faveur des groupes upadacitinib 15 mg + DC et 30 mg + DC versus placebo + DC.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITT)

Dans l'étude AD-Up, après 16 semaines de traitement, l'upadacitinib 15 mg et l'upadacitinib 30 mg ont, tous les deux, été supérieurs au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés (voir tableau 6).

Tableau 6 : Résultats sur les critères de jugement secondaires - étude AD-Up (ITT)

Critères de jugement	Upa 15 mg + DC N = 300	Upa 30 mg + DC N = 297	Placebo + DC N = 304
Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score WP-NRS entre l'inclusion et S16			
n (%)	149 (51,7)	186 (63,9)	44 (15,0)
Différence <i>versus</i> placebo + DC, % [IC _{95%}]	36,8 [29,7 ; 43,8]	48,8 [41,9 ; 55,7]	-
p <i>versus</i> placebo	< 0,001	< 0,001	-
Pourcentage de patients répondeurs EASI-90 à la semaine 16			
n (%)	128 (42,8)	187 (63,1)	40 (13,2)
Différence <i>versus</i> placebo + DC, % [IC _{95%}]	29,5 [22,8 ; 36,3]	49,9 [43,3 ; 56,4]	-

p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-
Variation du score WP-NRS entre l'inclusion et la semaine 16			
Moyenne des moindres carrés, % (ES)	-58,14 (3,11)	-66,85 (3,13)	-25,07 (3,35)
Différence versus placebo + DC, % [IC ₉₅]	-33,08 [-41,72 ; -24,44]	-41,79 [-50,46 ; -33,11]	-
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-
Variation du score EASI entre l'inclusion et la semaine 16			
Moyenne des moindres carrés, % (ES)	-77,99 (1,98)	-87,31 (1,98)	-45,86 (2,16)
Différence versus placebo + DC, % [IC ₉₅]	-32,13 [-37,35 ; -26,91]	-41,45 [-46,68 ; -36,22]	-
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-
Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score WP-NRS entre l'inclusion et S4			
n (%)	151 (52,4)	191 (65,6)	44 (15,0)
Différence versus placebo + DC, % [IC ₉₅]	37,4 [30,4 ; 44,3]	50,6 [43,8 ; 57,3]	-
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-
Pourcentage de patients répondeurs EASI-75 à la semaine 4			
n (%)	176 (58,7)	215 (72,4)	45 (14,8)
Différence versus placebo + DC, % [IC ₉₅]	43,8 [37,0 ; 50,5]	57,6 [51,2 ; 63,9]	-
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-
Pourcentage de patients répondeurs EASI-75 à la semaine 2			
n (%)	93 (31,0)	131 (44,1)	21 (6,9)
Différence versus placebo + DC, % [IC ₉₅]	24,0 [18,1 ; 29,9]	37,2 [31,0 ; 43,3]	-
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-
Pourcentage de patients répondeurs EASI-90 à la semaine 4			
n (%)	85 (28,3)	130 (43,8)	15 (4,9)
Différence versus placebo + DC, % [IC ₉₅]	23,3 [17,7 ; 28,9]	38,8 [32,8 ; 44,8]	-
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-
Pourcentage de patients répondeurs EASI-100 à la semaine 16, uniquement dans le groupe upadacitinib 30 mg			
n (%)	36 (12,0)	67 (22,6)	4 (1,3)
Différence versus placebo + DC, % [IC ₉₅]	NA	21,2 [16,3 ; 26,1]	-
p versus placebo	NA	< 0,001	-
Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score WP-NRS entre l'inclusion et S1			
n (%)	35 (12,2)	56 (19,2)	9 (3,1)
Différence versus placebo + DC, % [IC ₉₅]	9,2 [4,9 ; 13,4]	16,2 [11,3 ; 21,1]	-
p versus placebo	< 0,001	< 0,001	-

► Résultats à la semaine 52

De la semaine 16 à la semaine 136, les patients des groupes upadacitinib ont poursuivi leur traitement alors que les patients du groupe placebo ont été randomisés pour recevoir de l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg. Par conséquent, dans cette phase de l'étude, l'upadacitinib n'a pas été comparé au placebo et les résultats doivent être considérés comme exploratoires.

Chez les patients initialement traités par upadacitinib 15 mg ou 30 mg, les résultats obtenus à la semaine 52 ont suggéré le maintien des réponses cliniques obtenues à la semaine 16 (co-critères de jugement principaux et critères de jugements secondaires hiérarchisés de l'analyse principale). Les patients initialement dans le groupe placebo et randomisés à nouveau à la semaine 16 pour recevoir l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg ont obtenus des réponses cliniques à la semaine 52 similaires à celles des patients traités par upadacitinib 15 mg ou 30 mg depuis l'inclusion dans l'étude.

► Analyses dans le sous-groupe des patients avec antécédents de traitement systémique (résultats exploratoires)

La randomisation des patients comportait une stratification en fonction d'un antécédent ou non de traitement systémique ; cette analyse en sous-groupe était prévue au protocole. Toutefois, en

l'absence de mesure de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats relatifs au sous-groupe des patients avec antécédent de traitement systémique doivent être considérés comme exploratoires.

Ces résultats ont semblé cohérents avec ceux de la population totale de l'étude notamment ceux évalués à la semaine 16 présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Résultats sur les critères de jugement principaux – Population de patients avec antécédents de traitement systémique – Etude AD-Up

	Patients avec antécédent de traitement systémique		
	Upa 15 mg + DC N = 171	Upa 30 mg + DC N = 172	Placebo + DC N = 157
Pourcentage de répondeurs EASI-75 à la semaine 16			
n (%)	107 (62,6)	128 (74,3)	35 (22,3)
Pourcentage de patients avec score IGA-AD de 0 ou 1 à la semaine 16			
n (%)	61 (35,8)	93 (53,9)	18 (11,5)

► Analyses dans le sous-groupe des adolescents (résultats exploratoires)

La randomisation des patients comportait une stratification en fonction de l'âge des patients et cette analyse en sous-groupe était prévue au protocole. Toutefois, en l'absence de mesure de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats relatifs au sous-groupe des patients adolescents doivent être considérés comme exploratoires.

Ces résultats ont semblé cohérents avec ceux de la population totale de l'étude notamment ceux évalués à la semaine 16 présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Résultats sur les critères de jugement principaux – Population de patients avec antécédents de traitement systémique – Etude AD-Up

	Adolescents		
	Upa 15 mg + DC N = 39	Upa 30 mg + DC N = 37	Placebo + DC N = 40
Pourcentage de répondeurs EASI-75 à la semaine 16			
n (%)	22 (56,4)	28 (75,7)	12 (30,0)
Pourcentage de patients avec score IGA-AD de 0 ou 1 à la semaine 16			
n (%)	12 (30,8)	24 (64,9)	3 (7,5)
Pourcentage de répondeurs EASI-90 à la semaine 16			
n (%)	16 (41,0)	26 (70,3)	7 (17,5)

8.1.5 Méta-analyses de comparaison indirecte en réseau

Le laboratoire a fourni 4 méta-analyses de comparaison indirecte en réseau qui avaient pour objectif de comparer, en termes d'efficacité, l'upadacitinib, en association ou non aux dermocorticoïdes, aux autres traitements systémiques ciblés disponibles pour la prise en charge de la DA modérée à sévère :

- chez les adultes quels que soient les antécédents de traitements
- chez les adultes ayant précédemment reçu de la ciclosporine
- chez les adultes naïfs de traitement systémique
- chez les adolescents quels que soient les antécédents de traitement.

Une recherche systématique de la littérature scientifique a été réalisée afin d'identifier les données cliniques pertinentes (issues d'études comparatives randomisées) permettant d'évaluer l'efficacité des différents traitements systémiques disposant d'un programme de développement de phase III pour la prise en charge de la DA (c'est à dire baricitinib, abrocitinib²³, dupilumab et tralokinumab). Concernant l'upadacitinib, les données sont issues des études MEASURE-Up 1, MEASURE-Up 2 et AD-Up décrites dans le présent dossier.

Les principaux critères d'inclusion des études dans la méta-analyse étaient :

²³ Une demande d'AMM européenne est en cours pour ce médicament, avis favorable du CHMP en date du 14/10/2021.
HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation
Avis version définitive

- Etudes cliniques comparatives randomisées ayant inclus des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans ou plus et atteints de DA modérée à sévère ;
- Etudes ayant évalué l'upadacitinib ou un inhibiteur IL-4 ou -13, ou un autre inhibiteur JAK, versus un placebo ou un comparateur actif ;
- Etudes dont les critères de jugement incluaient la réponse EASI, et/ou IGA et/ou le score WP-NRS.

Ces méta-analyses ont été réalisées selon les recommandations du NICE DSU (*National Institute for health and Care Excellence ; Decision Support Unit*). Une approche Bayésienne a été utilisée, par laquelle les distributions postérieures des effets des traitements ont été estimées à l'aide d'une structure de modèle linéaire généralisé. Les modèles ont été construits avec le logiciel R en utilisant le package « bnma ».

Pour l'analyse des critères de jugement, et compte tenu que ceux-ci étaient tous des critères binaires (réponse/non réponse), le modèle choisi a utilisé une vraisemblance conditionnelle binomiale avec un lien logit. La covariable « avec ou sans DC » a été utilisée pour toutes les analyses, permettant d'obtenir des résultats séparés pour l'utilisation des traitements en monothérapie ou en association avec les DC.

Les analyses ont utilisé à la fois des modèles à effet aléatoire et à effet fixe, le modèle le plus adapté étant ensuite choisi au cas par cas selon les analyses.

Enfin, à l'aide de la méthode bayésienne, un classement de l'efficacité des traitements a été réalisé via le score SUCRA (Surface Under the Cumulative RAnking). Celui-ci permet d'exprimer la probabilité qu'un traitement en particulier soit le plus efficace, comparativement aux autres traitements évalués.

Résultats :

Chez les patients adultes et adolescents quels que soient les antécédents de traitement (topiques et/ou systémiques) :

Les résultats ont suggéré une supériorité de l'upadacitinib 30 mg par rapport aux à la plupart des autres traitements étudiés, en monothérapie ou en association aux DC, sur les critères EASI-75, EASI-90, EASI-100, IGA 0 ou 1. Le placebo a été un comparateur commun à tous les traitements étudiés. Les seuls traitements à avoir une efficacité comparable sur certains critères étaient,

- en monothérapie : l'abrocitinib à la dose de 200 mg sur les critères de réponse EASI-75 et EASI-90 ;
- en association aux DC : le dupilumab 300 mg sur le critère de réponse EASI-75.

Les scores SUCRA sur les différents critères de jugement ont montré que l'upadacitinib 30 mg présentait une probabilité > 98 % d'être le traitement le plus efficace, en monothérapie ou en association aux DC, sur tous les critères de jugement évalué.

Les résultats ont également suggéré que l'upadacitinib 15 mg était plus efficace que la majorité des autres traitements évalués et aucun médicament n'était significativement supérieur à lui (outre l'upadacitinib 30 mg) sur l'ensemble des critères de jugement, que ce soit en monothérapie ou en association aux DC.

Les scores SUCRA suggèrent que l'upadacitinib 15 mg est le 2^{ème} ou 3^{ème} traitement (selon les critères) ayant la plus haute probabilité d'être le plus efficace, derrière upadacitinib 30 mg, abrocitinib 200 mg (en monothérapie) ou dupilumab 300 mg (en association aux DC).

Chez les patients adultes ayant précédemment reçu de la ciclosporine, les résultats 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. La méta-analyse a été réalisée à partir de résultats issus de sous-groupes de patients.

Chez les patients naïfs de traitement systémique, les résultats ont suggéré une supériorité de l'upadacitinib 30 mg + DC par rapport à la ciclosporine + DC, et une efficacité similaire à celle de la ciclosporine pour le dosage à 15 mg + DC.

Chez les adolescents, quels que soient les antécédents de traitement, les résultats n'ont pas montré la supériorité de l'upadacitinib 15 mg par rapport au dupilumab sur la réponse EASI 75 (OR = 2,533, IC_{95%} = [0,685 ; 9,151]).

Les scores SUCRA suggèrent que l'upadacitinib 15 mg a une probabilité de 84,1 % (modèle à effet aléatoire) à 96,0 % (modèle à effet fixe) d'être supérieur au dupilumab chez l'adolescent.

Il convient de noter pour cette méta-analyse, que le réseau comporte seulement 3 études versus placebo et ce sont des résultats en sous-groupe chez l'adolescent qui ont été utilisés pour les 2 études concernant l'upadacitinib 15 mg (études MEASURE-UP 1 et 2).

Ces méta-analyses ont été réalisées selon une méthodologie satisfaisante, cependant, il doit être noté l'absence d'évaluation de la qualité des études et l'absence d'évaluation de leur hétérogénéité, d'autant plus que les critères de jugement ont été évalués à 12 ou 16 semaines en fonction des études, les traitements pouvaient être associés ou non aux dermocorticoïdes et la durée de la maladie et les scores initiaux EASI, IGA et de prurit différaient d'une étude à l'autre. Par ailleurs, les analyses chez les patients précédemment traités par ciclosporine, naïfs de ciclosporine et chez l'adolescents reposent principalement sur des données en sous-groupes à visée exploratoire. De plus, chez l'adolescent, on dispose de peu d'études.

Par conséquent, ces données doivent être considérées à titre exploratoire et être confirmées par des études cliniques.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans les études MEASURE-Up 1 et 2 en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé à l'aide des scores DLQI, HADs anxiété, HADs dépression, ADerm-IS (impact sur la vie quotidienne et impact sur l'état émotionnel) et ADerm SS (symptômes). L'upadacitinib 15 mg ou 30 mg a été supérieur au placebo sur l'ensemble de ces critères de jugement qui sont présentés dans le Tableau 4 de la partie « Efficacité ».

Seuls sont rappelés, ci-après, les résultats en termes de pourcentage de patients (âgés de 16 ans ou plus) ayant une amélioration cliniquement pertinente d'au moins 4 points du score DLQI.

Par ailleurs, il peut être noté que l'upadacitinib 15 mg et 30 mg a été supérieur au placebo en termes de réduction du prurit, symptômes qui impactent fortement la qualité de vie des patients dans la DA, notamment en perturbant le sommeil (voir les résultats dans le Tableau 4).

MEASURE-Up 1, en monothérapie, versus placebo

Pourcentage de patients, âgés de 16 ans ou plus à l'inclusion, atteignant une réduction \geq 4 points sur le score DLQI entre l'inclusion et la semaine 16

Après 16 semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant atteint une réduction de plus de 4 points sur le score DLQI a été plus important dans les groupes upadacitinib 15 mg (**75,4 %**) et upadacitinib 30 mg (**82 %**) que dans le groupe placebo (**29 %**), avec une différence intergroupe de 46,7 % (IC_{95%} = [39,0 ; 54,4], $p < 0,001$) entre le groupe upadacitinib 15 mg et le groupe placebo, et de 53,2 % (IC_{95%} = [45,9 ; 60,5], $p < 0,001$) entre le groupe upadacitinib 30 mg et le groupe placebo.

Pourcentage de patients, âgés de 16 ans ou plus atteignant un score DLQI de 0 ou 1 à la semaine 16

Après 16 semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant atteint un score DLQI de 0 ou 1 a été plus important dans les groupes upadacitinib 15 mg (**30,3 %**) et upadacitinib 30 mg (**41,5 %**) par rapport au placebo (**4,4 %**), avec une différence intergroupe de 25,9 % (IC_{95%} = [19,7 ; 32,1], $p < 0,001$) entre le groupe upadacitinib 15 mg et le groupe placebo, et de 37,3 % (IC_{95%} = [30,8 ; 43,8] $p < 0,001$) entre le groupe upadacitinib 30 mg et le groupe placebo.

MEASURE-Up 2, en monothérapie, versus placebo

Pourcentage de patients, âgés de 16 ans ou plus à l'inclusion, atteignant une réduction \geq 4 points sur le score DLQI entre l'inclusion et la semaine 16

Après 16 semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant atteint une réduction de plus de 4 points sur le score DLQI a été plus important dans les groupes upadacitinib 15 mg (**71,7 %**) et upadacitinib 30 mg (**77,6 %**) par rapport au placebo (**28,4 %**), avec une différence intergroupe de

42,8 % (IC_{95%} = [35,0 ; 50,6], p < 0,001) entre le groupe upadacitinib 15 mg et le groupe placebo, et de 49 % (IC_{95%} = [41,4 ; 56,5], p < 0,001) entre le groupe upadacitinib 30 mg et le groupe placebo.

Pourcentage de patients, âgés de 16 ans ou plus atteignant un score DLQI de 0 ou 1 à la semaine 16

Après 16 semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant atteint un score DLQI de 0 ou 1 a été plus important dans les groupes upadacitinib 15 mg (**23,8 %**) et upadacitinib 30 mg (**37,9 %**) par rapport au placebo (**4,7 %**), avec une différence intergroupe de 19,1 % (IC_{95%} = [13,3 ; 24,9], p < 0,001) entre le groupe upadacitinib 15 mg et le groupe placebo, et de 33,3 % (IC_{95%} = [26,9 ; 39,8] ; p < 0,001) entre le groupe upadacitinib 30 mg et le groupe placebo.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etude HEADS-Up, en monothérapie, versus dupilumab

Au total, 348 patients du groupe upadacitinib 30 mg et 344 patients du groupe dupilumab ont reçu au moins une dose de traitement et étaient évaluable pour la population de tolérance.

Au cours de l'étude HEADS-Up, 77,9 % des patients du groupe upadacitinib 30 mg ont eu un événement indésirable (EI), contre 66,9 % dans le groupe dupilumab 300 mg. Parmi ces EI, 48,9 % dans le groupe upadacitinib 30 mg et 37,5 % dans le groupe dupilumab 300 mg ont été considérés comme liés au traitement. Seuls 3,2 % et 1,2 % respectivement ont conduit à un arrêt de traitement. Un seul décès est survenu, dans le groupe upadacitinib 30 mg, à J70 chez une patiente ayant eu un faisceau d'EI infectieux graves : bronchopneumonie, infection à staphylocoque résistant à la méthicilline, infection à streptocoque bêta-hémolytique et grippe A qui a conduit à son décès le jour suivant. Cet EI a été considéré comme possiblement lié au traitement.

Les EI les plus fréquents ont été, dans le groupe upadacitinib 30 mg et dupilumab 300 mg respectivement de l'acné (18,4 % versus 3,2 %), une dermatite atopique (10,6 % versus 9,3 %), une infection respiratoire haute (7,5 % versus 4,9 %), une élévation des CPK (7,5 % versus 3,2 %), une rhinopharyngite (6,6 % versus 7,8 %), une folliculite (6,3 % versus 1,2 %), une infection urinaire (5,5 % versus 4,4, %), des céphalées (4,9 % versus 7 %), une conjonctivite (1,4 % versus 10,2 %), un zona (3,4 % versus 1,2 %), une affection hépatique (3,4 % versus 1,5 %), et une anémie (2,3 % versus 0,3 %).

8.3.1.2 Etudes MEASURE-Up 1 et MEASURE-Up 2, en monothérapie, versus placebo

MEASURE-Up 1

Au total, après 16 semaines de traitement, 281 patients du groupe upadacitinib 15 mg, 285 patients du groupe upadacitinib 30 et 281 patients du groupe placebo ont reçu au moins une dose de traitement et étaient évaluable pour la population de tolérance. Parmi ces patients, 42 (14,9 %) du groupe upadacitinib 15 mg, 42 (14,7 %) du groupe upadacitinib 30 mg et 40 (14,2 %) du groupe placebo étaient des adolescents.

Au cours de l'étude MEASURE-Up 1, 62,6 % des patients du groupe upadacitinib 15 mg, 73,3 % des patients du groupe upadacitinib 30 mg et 59,1 % des patients du groupe placebo ont eu un EI. Parmi ces EI, 30,6 %, 43,2 % et 19,6 % respectivement dans les groupes upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg et placebo ont été considérés comme liés au traitement. Seuls 1,4 %, 3,9 % et 4,3 % de ces EI ont conduit à l'arrêt du traitement.

Les EI les plus fréquents ont été, respectivement dans les groupes upadacitinib 15 mg upadacitinib 30 mg et placebo, de l'acné (6,8 % et 17,2 % versus 2,1 %), des infections respiratoires hautes (8,9 % et 13,3 % versus 7,1 %), une rhinopharyngite (7,8 % et 11,6 % versus 5,7 %), des céphalées

(5 % et 6,7 % versus 4,3 %), une élévation des CPK (5,7 % et 5,6 % versus 2,5 %) et une aggravation de la DA (3,2 % et 1,4 % versus 9,3 %).

A la date d'extraction la plus récente (21 décembre 2020), l'exposition moyenne au traitement était similaire entre les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg (respectivement 447,1 jours et 448,5 jours). Environ trois quarts des patients (77,3 %) avaient été exposés pendant \geq 52 semaines, et 36,2 % pendant \geq 72 semaines. A la date d'extraction, les données de tolérance étaient similaires à celles observées pendant la période en double aveugle, les EI les plus fréquents étant les mêmes que ceux décrits plus haut.

L'EI jugé lié au traitement le plus fréquemment rapporté et le seul ayant une incidence $>$ 10/100 patients-années était l'acné avec une incidence de 13,8/100 patients-années chez les patients traités par upadacitinib.

Les EI sévères et les EIG ont été peu fréquents pendant le traitement par upadacitinib avec une incidence d'événements respectivement de 17,0/100 patients-années et 8,3/100 patients-années.

La fréquence des EI conduisant à l'arrêt du traitement par upadacitinib a été faible (6,1/100 patients-années) et similaire entre les groupes 15 mg et 30 mg.

Un seul décès a été rapporté dans l'étude. Il s'agissait d'un cas d'infarctus du myocarde lié à une infection par le coronavirus et survenu chez un patient avec de nombreuses comorbidités. Ce décès n'a pas été jugé lié au traitement.

MEASURE-Up 2

Au total, après 16 semaines de traitement, 276 patients du groupe upadacitinib 15 mg, 282 patients du groupe upadacitinib 30 et 278 patients du groupe placebo ont reçu au moins une dose de traitement et étaient évaluable pour la population de tolérance.

Au cours de l'étude MEASURE-Up 2, 60,1 % des patients du groupe upadacitinib 15 mg, 61,3 % des patients du groupe upadacitinib 30 mg et 52,5 % des patients du groupe placebo ont eu un EI. Parmi ces EI, 30,8 %, 31,9 % et 19,1 %, respectivement dans les groupes upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg et placebo, ont été considérés comme liés au traitement. Seuls 4 %, 2,5 % et 4,3 % de ces EI ont conduit à l'arrêt du traitement.

Les EI les plus fréquents ont été, respectivement dans les groupes upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg et placebo, de l'acné (12,7 % et 14,5 % versus 2,2 %), des infections respiratoires hautes (6,9 % et 6 % versus 4,3 %), une rhinopharyngite (5,8 % et 6,4 % versus 4,7 %) des céphalées (6,5 % et 7,1 % versus 4,0 %), une élévation des CPK (3,3 % et 4,3 % versus 1,8 %) et une aggravation de la DA (2,9 % et 1,4 % versus 9,4 %).

A la date d'extraction la plus récente (15 janvier 2021), l'exposition moyenne à l'upadacitinib était similaire entre les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg (respectivement 426,5 jours et 432,5 jours). Environ trois quarts des patients (74,3 %) avaient été exposés pendant \geq 52 semaines, et 29,8 % pendant \geq 72 semaines.

Les données à plus long terme à la date d'extraction sont similaires à celles observées pendant la période en double aveugle, les EI les plus fréquents étant les mêmes que ceux décrits plus haut.

L'EI jugé lié au traitement le plus fréquemment rapporté et le seul ayant une incidence $>$ 10/100 patients-années était l'acné avec une incidence de 13,0/100 patients-années chez les patients traités par upadacitinib.

Les EI sévères et les EIG ont été peu fréquents pendant le traitement par upadacitinib avec une incidence d'événements respectivement de 13,3/100 patients-années et 7,0/100 patients-années.

La faible fréquence des EI conduisant à l'arrêt du traitement par upadacitinib a été faible (5,5/100 patients-années), celle-ci étant similaire entre les groupes 15 mg et 30 mg.

Aucun décès n'a été rapporté dans l'étude MEASURE-Up 2 à la date de l'extraction de base la plus récente disponible.

8.3.1.3 Etude AD-Up, en association aux DC, versus placebo

Au total, après 16 semaines de traitement, 300 patients du groupe upadacitinib 15 mg, 297 patients du groupe upadacitinib 30 et 303 patients du groupe placebo ont reçu au moins une dose de traitement et étaient évaluable pour la population de tolérance.

Au cours de l'étude AD-Up, 66,7 % des patients du groupe upadacitinib 15 mg, 72,4 % des patients du groupe upadacitinib 30 mg et 62,7 % des patients du groupe placebo ont eu un EI. Parmi ces EI, 37,3 %, 43,3 % et 21,8 %, respectivement dans les groupes upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg et placebo, ont été considérés comme liés au traitement. Seuls 1,3 %, 1,3 % et 2,3 % de ces EI ont conduit à l'arrêt du traitement.

Les EI les plus fréquents ont été, dans les groupes upadacitinib 15 mg upadacitinib 30 mg et placebo respectivement de l'acné (10,0 % et 13,8 % versus 2,0 %), des infections respiratoires hautes (7 % et 7,7 % versus 7,3 %), une rhinopharyngite (12,3 % et 13,5 % versus 11,2 %) des céphalées (5,0 % et 4,7 % versus 5,0 %), une élévation des CPK (4,3 % et 6,1 % versus 2,3 %), un herpès oral (3,3 % et 7,7 % versus 1,7 %) et une aggravation de la DA (3,7 % et 0,7 % versus 6,6 %).

A la date d'extraction la plus récente (18 décembre 2020), l'exposition moyenne au traitement était similaire entre les bras upadacitinib 15 mg et 30 mg + DC (respectivement 422,1 jours et 446,6 jours). Environ trois quarts des patients (73,7 %) avaient été exposés pendant ≥ 52 semaines, et 31,2 % pendant ≥ 72 semaines.

Les EI sévères et EIG sont restés peu fréquents avec une incidence d'événements respectivement de 13,2/100 patients-années et 8,0/100 patients-années pendant le traitement par upadacitinib. Aucune différence notable n'a été retrouvée entre les 2 doses d'upadacitinib pour ces événements. Les résultats à plus long terme sur l'ensemble de la période de traitement (date d'extraction du 18 décembre 2020), ont été similaires à ceux observés pendant la période en double aveugle, les EI les plus fréquents étant les mêmes que ceux décrits plus haut.

Parmi les EI jugés liés au traitement, seul l'acné avait une incidence >10/100 patients-années chez les patients traités par upadacitinib.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de RINVOQ (upadacitinib) (version 3.3. du 13 février 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Infections graves et opportunistes, y compris la tuberculose Zona
Risques importants potentiels	Tumeur maligne Risque cardiovasculaire (MACE ²⁴) Risque d'événement thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) Perforation gastro-intestinale Lésion hépatique d'origine médicamenteuse Malformation fœtale après une exposition in utero
Informations manquantes	Utilisation chez les personnes âgées de 75 ans et plus Impact sur l'efficacité vaccinale Utilisation chez les patients présentant une infection chronique non traitée par l'hépatite B ou l'hépatite C Utilisation sur des patients atteints d'une insuffisance hépatique modère Utilisation sur des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère Tolérance à long terme

²⁴ MACE : événement cardiovasculaire majeur.

Afin de minimiser les risques, des précautions d'emploi et de surveillance avant et pendant la mise sous traitement sont préconisées dans le RCP. En particulier, des modalités de surveillance/détection de certains événements indésirables ainsi que leur prise en charge y sont précisées.

Des mesures additionnelles de minimisation du risque sont par ailleurs prévues à savoir :

- Une brochure éducative à l'attention des professionnels de santé. L'objectif de celle-ci est d'informer les professionnels sur les risques suivants liés à l'upadacitinib et leur prise en charge : infections graves et opportunistes (incluant la tuberculose et le zona), malformations fœtales, événements cardiovasculaires majeurs et événements thromboemboliques. Cette brochure permet aussi de rappeler aux soignants les mesures cliniques pertinentes pour la réduction du risque ainsi que les points clés à aborder avec leurs patients (notamment l'importance de la carte de surveillance patient) ;
- Une carte de surveillance patient à l'attention des patients recevant l'upadacitinib. L'objectif de celle-ci est d'informer les patients sur les risques suivants liés à l'upadacitinib : infections graves et opportunistes (incluant la tuberculose et le zona), malformations fœtales, événements cardiovasculaires majeurs et événements thromboemboliques, et de repérer les signes de ces événements pour pouvoir informer rapidement leur médecin. Cette carte permet aussi d'informer les autres médecins non prescripteurs des risques liés à ce traitement.

8.3.3 Données issues des PSUR

PSUR 1 couvrant la période du 16/08/2019 au 15/02/2020

Au cours de la période couverte par le PSUR 1, aucun nouveau signal n'a été ouvert, évalué ou clos.

Dans le cadre des demandes des Autorités, le laboratoire s'était engagé à fournir des informations sur les sujets suivants : anémie/neutropénie/lymphopénie, augmentation des CPK, thromboembolie veineuse, événements emboliques artériels, affections hépatiques. L'analyse des données de pharmacovigilance disponibles sur ces différents événements n'a pas conduit à l'identification d'un nouveau signal avec l'upadacitinib. Ils continueront toutefois à faire l'objet d'une surveillance standardisée.

PSUR 2 couvrant la période du 16/02/2020 au 15/08/2020

Au cours de la période couverte par le PSUR 2, 2 nouveaux signaux ont été ouverts puis clos. Il s'agissait :

- Des réactions d'hypersensibilité (angio-oedème et réaction anaphylactique). Ce signal a été ouvert par le laboratoire à la suite d'une observation, pendant la surveillance de routine, de cas de réactions anaphylactique ou d'angio-cœdème chez des patients traités par upadacitinib. L'analyse des cas ne permettait pas de mettre en évidence un lien entre l'upadacitinib et la survenue de ces événements. Le signal a été clos et aucune modification n'a été apportée aux documents de référence. Les réactions d'hypersensibilité continuent de faire l'objet d'une surveillance de routine ;
- Des ulcères et perforations gastro-intestinales. Ce signal a été ouvert à la suite d'une demande des Autorités de santé chinoises. A noter que les perforations gastro-intestinales étaient déjà incluses dans le PGR de RINVOQ en tant que risque important potentiel. L'analyse des cas survenus en cumulatif n'a pas permis d'indiquer que ces événements pouvaient constituer un risque important identifié de l'upadacitinib. Aussi, leur place dans le PGR n'a pas été modifiée et aucun changement n'a été réalisé dans les documents de référence. Le signal a été clos. Les ulcères et perforations gastro-intestinales continuent de faire l'objet d'une surveillance de routine.

Dans le cadre des demandes des Autorités, le laboratoire s'était engagé à fournir des informations sur les sujets suivants : anémie/neutropénie/lymphopénie et augmentation des CPK, thromboembolie veineuse, événements emboliques artériels, affections hépatiques, infections urinaires et sepsis, impact sur l'efficacité des vaccins, hypertension, pneumonie à *Pneumocystis Jirovecii*, zona, impact sur la grossesse, COVID-19, méningite, comportement suicidaire ou automutilant et anxiété. L'analyse des données de pharmacovigilance disponibles sur ces différents événements n'a pas

conduit à l'identification d'un nouveau signal avec l'upadacitinib. Ils continueront toutefois à faire l'objet d'une surveillance de standardisée.

A noter que du fait de l'identification d'un **risque plus élevé de zona** chez les patients japonais traités par upadacitinib, le laboratoire a procédé à une modification du document de référence du laboratoire et du RCP européen afin de notifier cette information en section 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

PSUR 3 couvrant la période du 16/08/2020 au 15/02/2021

Au cours de la période couverte par le PSUR 3, aucun nouveau signal n'a été ouvert, évalué ou clos.

Dans le cadre des demandes des Autorités, le laboratoire s'était engagé à fournir des informations sur les sujets suivants : anémie, thrombo-embolie veineuse, événements emboliques artériels, affections hépatiques, infections urinaires et sepsis, hypertension, augmentation des concentrations de créatinine kinase, impact sur la grossesse, COVID-19, méningite, diverticulite, comportement suicidaire ou automutilant et anxiété, anaphylaxie et angioœdème, rhabdomyolyse. L'analyse des données de pharmacovigilance disponibles sur ces différents événements n'a pas conduit à l'identification d'un nouveau signal avec l'upadacitinib. Ils continueront toutefois à faire l'objet d'une surveillance de standardisée.

8.3.4 Données issues du RCP

Selon les mentions du RCP, « dans les essais cliniques contrôlés par placebo pour la dermatite atopique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 2 % des patients) 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 créatine phosphokinase (CPK) (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 %).

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 de la phase contrôlée par placebo dans l'ensemble des indications. »

Parmi les effets indésirables d'intérêt particulier :

- Infections : 39 et 43 % dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus 30 % dans le groupe placebo dont 0,8 et 0,4 % d'infections graves dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus 0,6 % dans le groupe placebo,
- eczéma herpétiforme : 0,7 et 0,8 % dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus 0,4 % dans le groupe placebo.
- Anomalies biologiques : augmentation dose-dépendante de l'ALAT, l'ASAT et des paramètres lipidiques, neutropénie de façon similaire à ce qui a été observé dans les autres indications. Faible augmentation du LDL-cholestérol

Par ailleurs, il est précisé que l'upadacitinib est contre-indiqué 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 pendant le traitement et pendant 4 semaines suivant la dernière dose d'upadacitinib est conseillée (voir le RCP pour plus de précisions).

Dans le chapitre Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, il est fait mention de cas de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP) rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs de JAK y compris l'upadacitinib. L'upadacitinib doit être utilisé avec précaution chez les patients à haut risque de TVP/EP. Les facteurs de risque à prendre en compte pour déterminer le risque de TVP/EP du patient comprennent l'âge élevé, l'obésité, un antécédent médical de TVP/EP, une intervention chirurgicale ou une immobilisation du patient. En cas d'apparition de signes cliniques de TVP/EP, le traitement par l'upadacitinib doit être interrompu et les patients doivent être évalués rapidement et traités de manière appropriée.

08.4 Données d'utilisation

L'upadacitinib a été mis à disposition des patients dans le cadre d'une ATU nominative à partir du 31 juillet 2019. Ce premier dispositif a été relayé par une ATU de cohorte octroyée le 21/12/2020. Au 4 juin 2021, 171 patients bénéficiaient de l'upadacitinib dans le cadre du dispositif ATU, dont 12 dans le cadre de l'ATUn, 109 patients passés de l'ATUn à l'ATUc (2 patients ont arrêté le traitement) et 48 patients directement inclus dans l'ATUc.

Les patients traités sous ATU étaient en majorité des hommes (60 %), avec un âge médian de 33 ans. Au total, sur les 134 patients bénéficiant d'une ATUc, 7 patients étaient âgés de moins de 20 ans (1 patient avait moins de 18 ans), 52 patients avaient entre 20 et 30 ans, 19 patients avaient entre 30 et 40 ans, 30 patients avaient entre 40 et 50 ans, 19 patients avaient entre 50 et 60 ans et 7 patients avaient plus de 60 ans.

Environ la moitié des patients traités dans le cadre d'une ATU (52 %), avaient un âge au diagnostic de la pathologie inférieur à un an. Ce diagnostic était réalisé entre 1 et 10 ans dans 14 % des cas, entre 11 et 20 ans dans 10 % des cas et après 20 ans dans 24 % des cas.

Parmi les patients ayant bénéficié d'une ATU nominative puis d'une ATUc, selon le score SCORAD, 32 % étaient atteints d'une forme légère de la maladie, 32 % d'une forme modérée et 21 % d'une forme sévère. Cette donnée était manquante pour 15 % d'entre eux.

Parmi les patients ayant bénéficié uniquement d'une ATUc, selon le score SCORAD, 6 % étaient atteints d'une forme légère de la maladie, 35 % étaient atteints d'une forme modérée, 53 % étaient atteints d'une forme sévère et 6 % avaient des données manquantes.

Les valeurs du SCORAD et de l'EASI des patients traités par upadacitinib dans le cadre d'une ATU sont présentées dans les Tableaux 9 et 10. La majorité des patients avaient un DA modérée à sévère en particulier chez les patients inclus d'emblée l'ATUc.

Tableau 9 : Score SCORAD des patients sous ATU de cohorte

	Score SCORAD des patients patients ayant bénéficié d'une ATUn puis d'une ATUc (n = 100)	Score SCORAD des patients ayant bénéficié uniquement d'une ATUc (n = 34)
SCORAD ≤ 25	32 (32 %)	2 (6 %)
SCORAD [25-50]	32 (32 %)	12 (35 %)
SCORAD > 50	21 (21 %)	18 (53 %)
Données manquantes	15 (15 %)	2 (6 %)

Parmi les patients ayant bénéficié d'une ATU nominative puis d'une ATU de cohorte, 23 % avaient un score EASI ≤7, 27% avaient un score EASI compris entre 8 et 21 et 10 % avaient un score EASI > 21. Ces données étaient manquantes pour 40 % des patients.

Parmi les patients ayant bénéficié uniquement d'une ATU de cohorte, 35 % avaient un score EASI compris entre 8 et 21 et 23 % avaient un score EASI > 21. Ces données étaient manquantes pour 41 % des patients.

Les valeurs de l'EASI sont difficilement interprétables dans la mesure où la donnée était manquante pour environ 40 % des patients.

Sur les 133 patients qui bénéficient d'une ATU de cohorte, 111 (87 %) n'avaient pas de comorbidités. Les comorbidités les plus souvent rapportées étaient l'asthme et les allergies (7 %), des kératites (3 %), de l'hypertension artérielle (2 %), du diabète et de l'obésité (1,5 %).

Tableau 10 : Score EASI des patients sous ATU de cohorte

	Score EASI des patients ayant bénéficié d'une ATU puis d'une ATUc (n=100)	Score EASI des patients ayant bénéficié uniquement d'une ATUc (n=34)
EASI ≤ 7	23 (23 %)	-
EASI [8-21]	27 (27 %)	12 (35 %)
EASI > 21	10 (10 %)	8 (23%)
Données manquantes	40 (40 %)	14 (41%)

Dans l'ensemble, les patients avaient préalablement été traités par dupilumab dans 94 % des cas, ciclosporine dans 79 % des cas, méthotrexate dans 56 % des cas ou le baricitinib dans 3 % des cas. Chez les patients préalablement traités par dupilumab, 56 % n'ont pas continué le traitement par manque d'efficacité et 24 % pour cause d'intolérance. Chez les patients préalablement traités par la ciclosporine et le méthotrexate, respectivement 40 % et 59 % n'ont pas continué le traitement par manque d'efficacité et 30 % et 23 % pour cause d'intolérance. Ces données sont présentées dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Traitements antérieurs et motifs d'arrêt de traitement des patients sous ATU de cohorte

	Dupilumab	Ciclosporine	Méthotrexate	Baricitinib
Inefficace	56 %	40 %	59 %	67 %
Intolérance	24 %	30 %	23 %	-
Autres	17 %	27 %	14 %	33 %
Données manquantes	3 %	3 %	4 %	-

Parmi les 133 patients sous ATU de cohorte, 96 patients ont reçu l'upadacitinib 15 mg et 37 patients ont reçu l'upadacitinib 30 mg. Parmi les 37 patients ayant bénéficié d'une ATU nominative, 27 patients ont reçu l'upadacitinib 15 mg et 10 patients ont reçu l'upadacitinib 30 mg.

Chez les 171 patients traités par upadacitinib dans le cadre de l'ATU, 33 cas de pharmacovigilance ont été rapportés. Les événements indésirables rapportés étaient le manque d'efficacité (20 cas), de l'acné/eczéma et de l'urticaire (4 cas), des dyslipidémies/augmentation des triglycérides (2 cas), la fatigue (un cas), une lymphopénie (un cas), des céphalées (un cas), une surinfection herpétique (un cas), un usage hors-AMM (2 cas) et une cytolyse hépatique (un cas).

08.5 Résumé & discussion

RINVOQ (upadacitinib) a obtenu une AMM dans le traitement de la dermatite atopique (DA) modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique. Dans cette indication, le laboratoire a fourni 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 corticoïdes (étude AD-Up).

Le laboratoire sollicite l'inscription de RINVOQ (upadacitinib) dans l'indication de l'AMM.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Etudes MEASURE-Up 1 (n = 847) et MEASURE-Up 2 (n = 836), versus placebo, chez l'adulte et l'adolescent

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 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, évalués à 16 semaines (population ITT) :

Pourcentage de répondeurs EASI-75 à S16 :

- 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).

Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S16, avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion :

- 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, parmi lesquels :

Pourcentage de répondeurs EASI-90 à S16 :

- MEASURE-Up 1 : 53,1 % et 65,8 % dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus 8,1 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$ pour les 2 comparaisons),
- MEASURE-Up 2 : 42,4 % et 58,5 % dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus 5,4 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$ pour les 2 comparaisons).

Variation du score de prurit WP-NRS à S16 :

- MEASURE-Up 1 : -62,78 et -72,04 dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus -26,06 dans le groupe placebo ($p < 0,001$ pour les 2 comparaisons),
- MEASURE-Up 2 : -51,20 et -66,49 dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus -17,04 dans le groupe placebo ($p < 0,001$ pour les 2 comparaisons).

Etude AD-Up (n = 901), versus placebo, en association aux DC, chez l'adulte et l'adolescent

Les patients inclus dans cette étude avaient une surface corporelle atteinte supérieure à 45 %, une maladie modérée (IGA < 3) chez environ 45 % des patients et une maladie 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, évalués à 16 semaines (population ITT) :

Pourcentage de répondeurs EASI-75 à S16 : 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 + DC par rapport au placebo + DC a également été démontrée sur l'ensemble des critères de jugement secondaires, parmi lesquels :

Pourcentage de répondeurs EASI-90 à S16 : 42,8 % et 63,1 % dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus 13,2 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$ pour les 2 comparaisons),

Variation du score de prurit WP-NRS à S16 : -58,14 et -66,85 dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus -25,07 dans le groupe placebo ($p < 0,001$ pour les 2 comparaisons).

Dans les trois études versus placebo, après la semaine 16, les patients des groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg ont poursuivi leur traitement alors que les patients du groupe placebo ont été randomisés pour recevoir de l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg jusqu'à la semaine 52. Il s'agit de résultats exploratoires dans la mesure où ces analyses n'ont pas été hiérarchisées et où ils n'étaient pas comparatifs versus placebo. Pour l'ensemble des critères de jugement évalués, ils ont suggéré le maintien des réponses obtenues à la semaine 16 dans les groupes traités par upadacitinib 15 mg et 30 mg depuis le début de l'étude.

Les résultats des analyses exploratoires en sous-groupe chez les patients ayant des antécédents de traitement systémique et chez les patients adolescents sur les critères de jugement principaux et les critères de jugements secondaires ont semblé cohérents avec ceux obtenus dans la population totale de l'étude.

Etude HEADS-Up (n = 692), versus dupilumab, chez l'adulte

Les patients inclus dans cette étude avaient une surface corporelle atteinte supérieure à 45 %, une maladie 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 évalué à 16 semaines (population ITT) :

Pourcentage de répondeurs EASI-75 à S16 : 71 % versus 61,1 %, soit une différence de 10 % ($p = 0,006$) ;

- et sur les critères de jugements secondaires hiérarchisés, parmi lesquels :

Pourcentage de répondeurs EASI-90 à S16 : 60,6 % versus 38,8 % ($p < 0,001$),

Variation du score de prurit WP-NRS à S16 : -66,88 versus -49,04 ($p < 0,001$).

Les résultats des analyses exploratoires dans le sous-groupe des patients ayant des antécédents de traitement systémique et chez les patients adolescents sur les critères de jugement principaux et les critères de jugements secondaires ont été cohérents avec ceux obtenus dans la population totale de l'étude.

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans les études MEASURE-Up 1 et 2 en tant que critère de jugement secondaires hiérarchisé à l'aide des scores DLQI, HADs anxiété, HADs dépression, ADerm-IS (impact sur la vie quotidienne et impact sur l'état émotionnel) et ADerm SS (symptômes). L'upadacitinib 15 mg ou 30 mg a été supérieur au placebo sur l'ensemble de ces critères de jugement, en particulier sur le score DLQI :

Pourcentage de patients, âgés de 16 ans ou plus à l'inclusion, atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score DLQI entre l'inclusion et la semaine 16 :

- MEASURE-Up 1 : 75,4 % et 82 % dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus 29 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$ pour les 2 comparaisons).
- MEASURE-Up 2 : 71,7 % et 77,6 % dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus 28,4 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$ pour les 2 comparaisons).

Pourcentage de patients, âgés de 16 ans ou plus atteignant un score DLQI de 0 ou 1 à la semaine 16

- MEASURE-Up 1 : 30,3 % et 41,5 % dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus 4,4 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$ pour les 2 comparaisons),

- MEASURE-Up 2 : 23,8 % et 37,9 % dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus 4,7 % dans le groupe placebo (p < 0,001 pour les 2 comparaisons).

► Tolérance

Les résultats de tolérance ont été homogènes dans l'ensemble des études.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés avec l'upadacitinib ont été l'acné, une dermatite atopique, une infection respiratoire haute, une élévation des CPK, une rhinopharyngite, une folliculite, une infection urinaire, des céphalées, une conjonctivite, un zona, une affection hépatique et une anémie.

Les données à long terme dans les études versus placebo (entre 400 et 450 jours) n'ont pas conduit à la modification de ce profil de tolérance.

Dans l'étude HEADS-Up versus dupilumab, les EI les plus fréquents ont été, dans les groupes upadacitinib 30 mg et dupilumab 300 mg respectivement ont été de l'acné (18,4 % versus 3,2 %), une dermatite atopique (10,6 % versus 9,3 %), une infection respiratoire haute (7,5 % versus 4,9 %), une élévation des CPK (7,5 % versus 3,2 %), une rhinopharyngite (6,6 % versus 7,8 %), une folliculite (6,3 % versus 1,2 %), une infection urinaire (5,5 % versus 4,4 %), des céphalées (4,9 % versus 7 %), une conjonctivite (1,4 % versus 10,2 %), un zona (3,4 % versus 1,2 %), une affection hépatique (3,4 % versus 1,5 %), et une anémie (2,3 % versus 0,3 %).

Par ailleurs, une augmentation dose-dépendante de l'ALAT, de l'ASAT et des paramètres lipidiques, et des cas de neutropénie ont été observés de façon similaire à ce qui a été observé dans les autres indications. Il convient de noter que le RCP prévoit le suivi de ces paramètres biologiques. Le RCP précise également que l'upadacitinib est contre-indiqué pendant la grossesse et il est conseillé une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer, pendant le traitement et pendant 4 semaines suivant la dernière dose d'upadacitinib.

Dans le plan de gestion des risques (PGR), les risques importants identifiés sont les infections graves et opportunistes, y compris la tuberculose et le zona. Les risques importants potentiels sont les risques de tumeur maligne, d'événements cardiovasculaires (MACE), d'événement thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire), de perforation gastro-intestinale, de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse et de malformation fœtale après une exposition *in utero*.

► Discussion

L'efficacité de l'upadacitinib 15 mg et 30 mg administré 1 fois/jour par voie orale, a été démontrée versus placebo dans l'indication de l'AMM, dans des études ayant inclus des adultes et des adolescents atteints de DA modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique, non seulement en monothérapie (2 études) mais aussi en association aux DC (1 étude). Par ailleurs, la supériorité de l'upadacitinib 30 mg a été démontrée chez l'adulte comparativement au dupilumab (anti-IL4 et anti-IL13) qui a, actuellement, le plus fort niveau de preuve d'efficacité dans cette indication.

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 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 dermatite atopique, 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.

Par ailleurs, 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 répondants dans les groupes upadacitinib versus 29 % dans le groupe placebo).

Dans les études versus placebo, des données exploratoires chez les patients suivis jusqu'à 52 semaines ont suggéré un maintien de l'efficacité de l'upadacitinib jusqu'à ce terme.

Toutefois, l'évaluation de l'efficacité de l'upadacitinib doit prendre en considération les points suivants :

- 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'EPAR²⁵) 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-groupe 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-groupe 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^{ère} 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. 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.

²⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-x-0006-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Le profil de tolérance de l'upadacitinib 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. 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.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, et malgré les limites en termes de transposabilité évoquées ci-dessus, il est attendu :

- **Chez l'adulte : un impact supplémentaire de RINVOQ (upadacitinib) sur la morbidité comparativement au dupilumab et un impact sur la qualité de vie démontré versus placebo ;**
- **Chez l'adolescent : un impact de RINVOQ (upadacitinib) sur la morbidité et la qualité de vie dans des études versus placebo, cependant, il n'a pas été établi d'impact supplémentaire de l'upadacitinib 15 mg comparativement au dupilumab.**

En conséquence, RINVOQ (upadacitinib) apporte :

- **Chez l'adulte : une réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié ;**
- **Chez l'adolescent : une réponse partielle au besoin partiellement couvert identifié, au même titre que DUPIXENT (dupilumab).**

08.6 Programme d'études

8.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Les études programmées évaluant l'upadacitinib dans la dermatite atopique sont présentées dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Programme des études en cours ou programmées dans l'indication DA

Etude	Objectif	Disponibilité des données
Période d'extension de l'étude HEADS-Up (NCT04195698)	Etude de phase IIIb d'extension ouverte de l'étude HEADS-Up incluant les patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère ayant terminé le traitement par upadacitinib dans le cadre de l'étude initiale.	Décembre 2021
NCT03646604	Etude de phase I évaluant la tolérance, la pharmacocinétique de doses multiples d'upadacitinib <u>chez les patients pédiatriques de 2 à 12 ans</u> atteints de dermatite atopique sévère et d'évaluer la palatabilité d'une forme orale pour les patients pédiatrique	Mai 2025

8.6.2 Dans d'autres indications

Les études en cours ou programmées évaluant l'upadacitinib dans d'autres indications sont présentées dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Programme des études en cours ou programmées dans d'autres indications

Indication	Etude	Objectif	Disponibilité des données
Polyarthrite rhumatoïde	Période d'extension à long terme de l'étude SELECT-CHOICE	Évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme d'upadacitinib chez les patients atteints de PR ayant terminé la période 1.	Trimestre 2, 2022
	Période d'extension à long terme de l'étude SELECT-BEYOND	Évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme d'upadacitinib à 30 mg par jour et à 15 mg par jour chez les patients atteints de PR ayant terminé la période 1	Trimestre 3, 2022
	Période d'extension à long terme de l'étude SELECT-NEXT	Évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme d'upadacitinib à 30 mg par jour et à 15 mg par jour chez les patients atteints de PR ayant terminé la période 1	Trimestre 4, 2022
	Période d'extension à long terme de l'étude SELECT-COMPARE	Évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme d'upadacitinib à 15 mg par jour chez les patients atteints de PR ayant terminé la période 1	Trimestre 1, 2023
	Période d'extension à long terme de l'étude SELECT-MONOTHERAPY	Évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme d'upadacitinib à 30 mg par jour et à 15 mg par jour chez les patients atteints de PR ayant terminé la période 1	Trimestre 1, 2023
	Période d'extension à long terme de l'étude SELECT-EARLY, M13-545	Évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme d'upadacitinib à 15 mg par jour et à 30 mg par jour chez les patients atteints de PR qui ont complété la période 1 (Evaluation d'upadacitinib 7,5 mg par jour pour les patients au Japon seulement)	Trimestre 2, 2023
Maladie de Crohn	NCT03345836 (U-EXCEED)	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib <i>versus</i> placebo chez des patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère ayant une réponse inadéquate à un traitement biologique ou chez lesquels ce traitement est mal toléré (étude d'induction)	Fin de l'analyse principale : octobre 2021
	NCT03345849 (U-EXCEL)	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib <i>versus</i> placebo chez des patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate à un traitement conventionnel et/ou biologique ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés (étude d'induction)	Fin de l'analyse principale : mars 2022
	NCT03345823 (U-ENDURE)	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib <i>versus</i> placebo chez des patients	Fin de l'analyse principale : janvier 2022

		atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère ayant complété les études d'induction (étude de maintenance)	
Rectocolite hémorragique	NCT03653026 (U-ACCOMPLISH)	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib <i>versus</i> placebo chez des patients atteints de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère (étude d'induction)	Fin de l'analyse principale : février 2021
	NCT02819635 (U-ACHIEVE)	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib <i>versus</i> placebo chez des patients atteints de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère (étude d'induction et étude de maintenance)	Fin de l'analyse principale : avril 2021
Spondylarthrite ankylosante	Résultats finaux relatifs à la phase d'extension à long terme de l'étude clinique SELECT-AXIS1	Etude de phase 2 évaluant la tolérance et l'efficacité d'upadacitinib chez les patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active	Mai 2022
	SELECT-AXIS 2	Etude de phase 3 évaluant la tolérance et l'efficacité d'upadacitinib chez les patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active	Juin 2023
Rhumatisme psoriasique	Résultats finaux relatifs à la phase d'extension à long terme de l'étude SELECT-PsA 1	Etude de phase 3 évaluant la tolérance et l'efficacité d'upadacitinib en comparaison à l'adalimumab et au placebo chez les patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique et présentant une réponse inadéquate à au moins un DMARD	Août 2024
	Résultats finaux relatifs à la phase d'extension à long terme de l'étude SELECT-PsA 2	Etude de phase 3 évaluant la tolérance et l'efficacité d'upadacitinib en comparaison au placebo chez les patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique et présentant une réponse inadéquate à au moins un DMARD	Avril 2022

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif de la prise en charge de la dermatite atopique (DA) 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, émoullients) et de traiter précocement les rechutes.

► Prise en charge chez l'adulte

Selon les recommandations internationales, 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). En cas d'échec, 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 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 immunosuppresseurs 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 d'un inhibiteur de janus kinase (anti-JAK 1 et 2) administré par voie orale, le baricitinib (2020). Ces traitements sont recommandés par la Commission de la Transparence en cas d'échec d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

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

► **Prise en charge chez l'adolescent**

Selon les recommandations françaises **Erreur ! Signet non défini.** et internationales **Erreur ! Signet non défini. Erreur ! Signet non défini.** la prise en charge des poussées aiguës de DA, chez l'enfant et l'adolescent comme chez l'adulte, repose dans un premier temps sur l'utilisation des dermocorticoïdes, éventuellement avec recours à la technique du « wet wrapping ». 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 recommandations 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 de ces traitements, la ciclosporine est proposée chez l'adolescent, toutefois, dans son AMM son utilisation dans la DA n'est pas recommandée chez les moins de 16 ans. Dans les DA de l'adolescent réfractaires, d'autres immunosuppresseurs systémiques tels que le méthotrexate, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil sont proposés, cependant, leur utilisation est hors AMM **Erreur ! Signet non défini. Erreur ! Signet non défini.**²⁶. Dans la population pédiatrique, l'utilisation de ces molécules repose sur un niveau de preuve faible et doit être limitée dans le temps en raison d'un profil de tolérance à long terme défavorable.

²⁶ Simpson EL. *et al.* When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:623–33.

Depuis 2019, le dupilumab peut être utilisé chez les adolescents ayant une DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique (AMM du 01/08/2019) et est remboursable dans cette indication (avis de la Commission de la Transparence du 11/03/2020).

Place de RINVOQ (upadacitinib) dans la stratégie thérapeutique :

► Chez l'adulte

En l'état actuel des données, en l'absence de comparaison directe de l'upadacitinib (anti JAK1 et JAK1/3) à la ciclosporine orale après échec des traitements topiques, sa place par rapport à la ciclosporine ne peut être établie en 1^{ère} ligne de traitement systémique (après échec des dermocorticoïdes).

En conséquence, RINVOQ 15 mg et 30 mg (upadacitinib) est un traitement systémique de 2^{ème} ligne à réserver aux 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.

La Commission de la transparence précise que le choix du traitement systémique de 2^{ème} 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.

Concernant l'upadacitinib, il conviendra de prendre en compte son profil de tolérance moins favorable que celui du dupilumab (voir les RCP respectifs de ces médicaments), la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques, lipidiques et hépatiques), sa contre-indication en cas de grossesse comme pour les autres anti-JAK, de même que les incertitudes, notamment sur les risques cardio-vasculaires, thromboemboliques veineux et cancérogènes mentionnés dans le PGR de l'upadacitinib et communs aux autres anti-JAK.

La supériorité de l'upadacitinib par rapport au dupilumab a été démontrée uniquement à la dose de 30 mg, dose qui est réservée selon le RCP aux patients les plus impactés par la maladie ou en cas de réponse insuffisante à la dose de 15 mg.

► Chez l'adolescent de 12 ans et plus

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^{ère} ligne à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent en échec des traitements topiques.

Comme chez l'adulte, le choix du traitement systémique de 1^{ère} 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.

Concernant l'upadacitinib, il conviendra de prendre en compte son profil de tolérance moins favorable que celui du dupilumab (voir les RCP respectifs de ces médicaments), la nécessité du suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques, lipidiques et hépatiques), sa contre-indication en cas de grossesse comme pour les autres anti-JAK, de même que les incertitudes, notamment sur les risques cardio-vasculaires, thromboemboliques veineux et cancérogènes mentionnés dans le PGR de l'upadacitinib et communs aux autres anti-JAK.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés. La Commission souhaite rappeler que l'upadacitinib est contre-indiqué 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 d'upadacitinib (voir le RCP et <http://lecrat.fr> et pour plus de précisions).

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Chez l'adulte (dosages 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 (upadacitinib) 15 mg et 30 mg, comprimé à libération prolongée a un effet 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. Chez les patients en échec de la ciclosporine, son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

► Cette spécialité est un traitement systémique de 2^{ème} 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 (voir § 08 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 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 comparable à celle observée dans les autres indications, mais comportant des risques importants identifiés (tel que le risque d'infections graves), des incertitudes notamment pour le risque cardio-vasculaires, thromboemboliques veineux et cancérogènes mentionnés dans le PGR, et une contre-indication en cas de grossesse,
 - de l'impact attendu, 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) mais compte tenu :
 - de la nécessité d'effectuer, au cours du traitement, le suivi de paramètres hématologiques, hépatiques et lipidiques,
 - de la nécessité 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 et 30 mg, comprimé à libération prolongée est :

- **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** ;
- **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**.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans 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.

▸ Taux de remboursement proposé : 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**.

10.1.2 Chez l'adolescent (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 social.

▸ RINVOQ (upadacitinib) 15 mg, comprimé à libération prolongée a un effet symptomatique suspensif.

▸ Son rapport efficacité/effets indésirables est important chez l'adolescent atteint de dermatite modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique.

▸ Il existe peu d'alternatives médicamenteuses appropriées chez l'adolescent dans la mesure où la ciclosporine (recommandée seulement à partir de 16 ans) et les autres immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM ont un faible niveau de preuve de leur efficacité et un profil de tolérance à long terme défavorable. En dehors de la ciclosporine, seul le dupilumab a une AMM dans la dermatite atopique de l'adolescent.

▸ Cette spécialité est un traitement systémique de 1^{ère} ligne, à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent après échec des traitements topiques (voir § 08 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 (14,3 % chez les adolescents),
- 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 :
 - la démonstration, dans des études ayant inclus des adultes et des adolescents (15 % de l'effectif environ), de la supériorité de l'upadacitinib à la dose de 15 mg (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-groupe 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 (tels que des infections graves), et des incertitudes pour les risques cardio-vasculaires, thromboemboliques veineux et cancérigènes notamment, et une contre-indication en cas de grossesse,
- 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'impact attendu, 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) mais compte tenu :
 - de la nécessité d'effectuer, au cours du traitement, le suivi de paramètres hématologiques, hépatiques et lipidiques,
 - de la nécessité 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, est important chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 Chez l'adulte

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

Compte tenu :

- de la démonstration dans des études 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 ;

malgré :

- les incertitudes sur le maintien de l'efficacité au-delà de 52 semaines de traitement,

- une tolérance comparable à celle observée dans les autres indications, mais comportant des risques importants (tels que des infections graves), la nécessité du suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques, lipidiques et hépatiques), des incertitudes pour les risques cardio-vasculaires, thromboemboliques veineux et cancérogènes notamment, et une contre-indication en cas de grossesse,

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.

10.2.2 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 52 semaines de traitement,
- de l'absence de comparaison directe de l'upadacitinib 15 mg par rapport au dupilumab chez l'adolescent comme chez l'adulte,
- d'une tolérance comparable à celle observée dans les autres indications, mais comportant des risques importants identifiés (tels que des infections graves), la nécessité du suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques, lipidiques et hépatiques) et des incertitudes notamment pour les risques cardio-vasculaires, thromboemboliques veineux et cancérogènes mentionnés dans le PGR, et une contre-indication en cas de grossesse,

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).

010.3 Population cible

10.3.1 Chez l'adulte

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

La population des patients relevant de l'indication de l'AMM de RINVOQ (upadacitinib) correspond aux adultes atteints de DA modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique.

Une étude observationnelle transversale (EPI AWARE, avis DUPIXENT du 11 juillet 2018) a été réalisée en 2016 chez les adultes atteints de DA dans plusieurs pays, notamment en France (n = 9 964). Elle a permis d'estimer la prévalence de la DA chez l'adulte à 3,6 %. Cette estimation est

cohérente avec les données de la littérature estimant la prévalence de la DA en Europe entre 2 et 5 % de la population adulte. Après extrapolation à la population adulte française, le nombre de patients adultes atteints de DA peut être estimé en France à 2,1 millions en 2021.

Dans une seconde étude transversale (Global AWARE, avis DUPIXENT du 11 juillet 2018) réalisée chez 764 patients atteints de DA vus en consultation par des médecins généralistes, dermatologues ou allergologues exerçant en ville ou à l'hôpital, le pourcentage des formes modérées et sévères a été estimé à 43 % (35,7 % de formes modérées et 7,2 % de formes sévères) selon le score IGA et 52 % (40,2 % de formes modérées et 12,5 % de formes sévères) selon le SCORAD, soit une population de patients atteints de DA modérée à sévère de l'ordre de 900 000 patients à 1,1 million de patients.

Parmi ces patients, 37,4 % ayant une forme sévère et 5,9 % ayant une forme modérée ont reçu un traitement systémique dans les 12 mois précédant l'étude. Il peut donc être estimé qu'entre 101 933 et 149 674 patients ont une DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique.

Dans l'étude Global AWARE, le pourcentage de patients ayant arrêté leur traitement systémique au cours des 12 mois précédant l'étude a été de 0,8 % pour les formes modérées et 13,4 % pour les formes sévères.

Par conséquent, la population des patients en échec du traitement systémique peut être estimée entre **26 500 et 42 500 patients**.

Toutefois, tenant compte du fait que le traitement par ciclosporine est limité dans le temps (environ 1 an) en raison de sa mauvaise tolérance, cette population est très certainement sous-estimée à terme.

► **Dans la population non proposée pour le remboursement (patients naïfs de ciclosporine)**
Sans objet.

10.3.2 Chez l'adolescent

La population cible de RINVOQ (upadacitinib) correspond aux adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de DA modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique, soit l'indication de l'AMM.

L'étude EPI CARE^{Erreur ! Signet non défini.} indique que la prévalence de la DA peut être estimée à environ 14,3 % dans la population adolescente en France.

En appliquant cette valeur à la population française des adolescents âgés de 12 à 17 ans (données INED 2021) nombre de patients adolescents âgés de 12 ans à 17 ans atteints de dermatite atopique peut être estimé en France à **725 100 patients**.

Toujours selon l'étude EPI CARE^{Erreur ! Signet non défini.}, la population adolescente atteinte de DA compterait environ 39,1 % de formes modérées et 3,1 % de formes sévères, soit **306 000 adolescents** (283 500 et 22 500 patients respectivement).

En l'absence de données disponibles spécifiques à l'adolescent, le nombre de patients atteints d'une DA sévère éligibles à un traitement systémique est approximé par celui observé chez l'adulte. Ainsi, dans l'étude Global AWARE-Census, 37,4 % des patients ayant une dermatite atopique sévère avaient reçu un traitement systémique dans les 12 mois précédant leur inclusion dans l'étude. Ainsi, 8 406 patients adolescents avec une forme sévère de DA seraient éligibles à un traitement systémique.

De plus, parmi les patients susceptibles de recevoir un traitement systémique, 20 % seraient à un stade modéré de la maladie et 80 % à un stade sévère, selon l'avis d'experts dermatologues français²⁷. Ainsi, les 8 406 patients ayant une DA sévère représenteraient environ 80 % de la

²⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 11 mars 2020 concernant l'inscription de Dupixent dans la dermatite atopique de l'adolescent.

population cible et il peut être estimé que les patients atteints de DA modérée correspondant aux 20 % restants sont environ 2 100.

Par conséquent, la population cible de RINVOQ (upadacitinib) chez l'adolescent peut être estimée à **10 500 patients environ**.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement dans la mesure où ils ne permettent pas le traitement pour un mois mais pour 28 jours seulement.

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

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

La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette indication.

► **Autre demande**

Compte tenu des inquiétudes en termes de tolérance, la Commission souhaite réévaluer RINVOQ (upadacitinib) dans la dermatite atopique dans un délai de 3 ans.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 22/10/2021 Date d'examen : 01/12/2021 Date d'adoption : 15/12/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Association française de l'Eczéma)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée</u> Boite de 28 comprimés (CIP : 34009 301 939 8 3) <u>RINVOQ 30 mg, comprimé à libération prolongée</u> Boite de 28 comprimés (CIP : 34009 302 340 0 6)
Demandeur	Laboratoire Abbvie
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<u>Date initiale</u> : 16/12/2019 (Procédure centralisée) dans le « traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) » <u>Date des rectificatifs et teneur</u> : 22/01/2021 : extension d'indication dans : - « le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate au traitement conventionnel » - « le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs DMARD » 20/08/2021 : extension d'indication pour RINVOQ 15 mg et 1 ^{ère} AMM pour RINVOQ 30 mg (Procédure centralisée) le dans « le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique. » PGR européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. RINVOQ 15 mg comprimés à libération prolongée : Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, médecine interne, en pédiatrie, en dermatologie ou en allergologie. RINVOQ 30 comprimés à libération prolongée : Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, médecine interne, en dermatologie ou en allergologie. Médicament d'exception
Code ATC	L04AA44

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire