



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 MARS 2022

abrocitinib

CIBINQO 50 mg, comprimés pelliculés

CIBINQO 100 mg, comprimés pelliculés

CIBINQO 200 mg, comprimés pelliculés

Première évaluation

► L'essentiel

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.**

► Quel progrès ?

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.**

► 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, émollients) et de traiter précocement les rechutes.

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 deux traitements biologiques anti-interleukines administrés par voie sous-cutanée, le dupilumab (anti-IL4 et anti-IL13, en 2017) et le tralokinumab (anti-IL13, en 2021), et de deux inhibiteurs de janus kinase administrés par voie orale, le baricitinib (anti-JAK 1 et 2, en 2020) et l'upadacitinib (anti JAK1 et JAK1/3, en 2021). 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.

Place de CIBINQO (abrocitinib) dans la stratégie thérapeutique :

En l'état actuel des données, en l'absence de comparaison directe de l'abrocitinib (anti-JAK1) 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, CIBINQO 50 mg, 100 mg et 200 mg (abrocitinib) 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'abrocitinib, 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 et lipidiques), sa contre-indication en cas de grossesse comme pour les autres anti-JAK, de même que les incertitudes en termes de tolérance, notamment celles relatives aux risques d'événements cardiovasculaires majeurs et thromboemboliques et au risque cancérigène, mentionnés dans le PGR de l'abrocitinib et communs aux autres anti-JAK.

La supériorité de l'abrocitinib par rapport au dupilumab a été démontrée uniquement à la dose de 200 mg, qui correspond selon le RCP à la dose quotidienne maximale.

► Recommandations particulières

La Commission souhaite rappeler que l'abrocitinib, 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 1 mois suivant la dernière dose d'abrocitinib (voir le RCP pour plus de précisions).

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	CIBINQO (abrocitinib) est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte nécessitant 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 nécessitant un traitement systémique : <ul style="list-style-type: none"> - de la supériorité de l'abrocitinib 100 mg et 200 mg par rapport au placebo, avec une quantité d'effet importante, en termes de réponses IGA 0 ou 1, EASI-75, et de prurit après 12 semaines de traitement (critères de jugement hiérarchisés), en monothérapie (études JADE MONO-1 et 2) ou en association à un traitement de fond topique (étude JADE COMPARE) chez des patients adultes ou adolescents ; - de la supériorité de l'abrocitinib 200 mg par rapport au dupilumab, en termes de réponse EASI-75 à la semaine 16 (54,3 % <i>versus</i> 41,9 %, $p < 0,0008$), de réponse EASI-90 à la semaine 4 (28,5 % <i>versus</i> 14,6 %, $p < 0,0001$) et du pourcentage de répondeurs PP-NRS4 à la semaine 2 (48,2 % <i>versus</i> 25,5 %, $p < 0,0001$), dans l'étude JADE DARE ; - de la probabilité d'absence poussée au cours de la période d'entretien chez des patients répondeurs au traitement d'induction, qui a été plus faible dans le groupe placebo (19,1 %) comparativement aux groupe abrocitinib 200 mg (81,1 %, $p < 0,0001$) et au groupe abrocitinib 100 mg (57,4 %, $p < 0,0001$) dans l'étude JADE REGIMEN ; <p>Et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ l'absence de bénéfice démontré sur la qualité de vie des patients, or celle-ci est particulièrement impactée dans cette maladie ; ▪ les incertitudes sur le maintien de l'efficacité au-delà de 26 semaines de traitement pour les critères évaluant la sévérité de la maladie et l'intensité du prurit, et au-delà de 52 semaines pour la probabilité d'absence de poussée au cours de la phase d'entretien chez des patients répondeurs au traitement d'induction ; ▪ une tolérance comparable à celle observée avec les autres inhibiteurs de janus kinases, comportant : <ul style="list-style-type: none"> - des risques importants identifiés (tels que les événements thrombotiques, y compris embolie pulmonaire et le risque d'herpès zoster), - des incertitudes pour les risques cardiovasculaires majeurs, les risques d'infections graves, de perforations gastro-intestinales, de myopathies, d'altération de la croissance et cancérigènes notamment, - la nécessité du suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques et lipidiques) et - une contre-indication en cas de grossesse. <p>La Commission considère que CIBINQO (abrocitinib) 50 mg, 100 mg et 200 mg, comprimés pelliculés, 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 <u>en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.</u></p>
ISP	CIBINQO (abrocitinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	En l'état actuel des données, en l'absence de comparaison directe de l'abrocitinib (anti-JAK1) 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, CIBINQO 50 mg, 100 mg et 200 mg (abrocitinib) 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'abrocitinib, 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 et lipidiques), sa contre-indication en cas de grossesse comme pour les autres anti-JAK, de même que les incertitudes en termes de tolérance, notamment celles relatives aux risques d'événements cardio-vasculaires majeurs et thromboemboliques et au risque cancérogène, mentionnés dans le PGR de l'abrocitinib et communs aux autres anti-JAK.

La supériorité de l'abrocitinib par rapport au dupilumab a été démontrée uniquement à la dose de 200 mg, qui correspond, selon le RCP, à la dose quotidienne maximale.

Population cible

Entre 26 500 et 42 500 patients.

Recommandations

► **Conditionnements**

Le conditionnement en boîte de 30 comprimés permettant 1 mois de traitement est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

En revanche, le conditionnement en boîte de 28 comprimés n'est pas adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement, dans la mesure où il ne permet pas le traitement pour un mois complet 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.

En ce qui concerne la demande d'inscription d'un conditionnement en boîte de 91 comprimés pour chacun de 3 dosages de CIBINQO (abrocitinib) (50 mg, 100 mg et 200 mg), en l'état actuel des données, la Commission n'est pas favorable à la mise à disposition de ces conditionnements permettant 3 mois de traitement dans la mesure où, bien que le médicament soit destiné au traitement d'une maladie chronique, il existe des incertitudes sur la durée effective du traitement dans la pratique clinique réelle compte tenu :

- du schéma posologique variable en fonction de la tolérance et de l'efficacité et du fait de la recommandation de rechercher la dose la plus faible en traitement d'entretien,
- des phénomènes d'échappement thérapeutique fréquents avec les traitements systémiques dans la dermatite atopique, ceux-ci imposant un changement de traitement,
- des nombreuses contre-indications et interactions médicamenteuses avec l'abrocitinib pouvant survenir au cours du traitement et
- des risques de tolérance, avec notamment la nécessité de faire un suivi de divers paramètres biologiques, pouvant conduire à l'arrêt du traitement à tout moment.

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

La Commission de la Transparence recommande le statut de médicament d'exception pour CIBINQO (abrocitinib) en cohérence avec ses alternatives.

► Autre demande

Compte tenu des inquiétudes en termes de tolérance, la Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude B7451015 demandée dans le PGR, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance à long terme de l'abrocitinib 100 mg et 200 mg, une fois par jour, avec ou sans traitement topique chez des patients adultes et adolescents qui ont déjà participé à un essai évaluant l'abrocitinib dans la dermatite atopique (résultats finaux disponibles en décembre 2025).

De plus, compte tenu des doutes sur la transposabilité des résultats, la Commission souhaite la réalisation dans un délai de 3 ans d'une étude observationnelle post-inscription, dont les objectifs seront de décrire :

- les caractéristiques des patients à l'inclusion, l'histoire de la maladie et les antécédents de traitement,
- l'évolution de la posologie au cours du traitement et la durée des paliers de dose,
- la durée totale du traitement, les arrêts de traitements et leur cause,
- les changements de traitement après l'arrêt de CIBINQO (abrocitinib),
- le suivi des paramètres biologiques hématologiques et lipidiques, tels précisés dans le RCP,
- l'évolution des paramètres d'évaluation de l'efficacité au cours du temps.

Un focus sur les patients recevant la dose de 50 mg par jour devra être réalisé notamment pour décrire la durée du maintien de l'efficacité chez ces patients.

La Commission réévaluera CIBINQO (abrocitinib) sur la base de l'ensemble des données demandées dans un délai maximal de 3 ans. Elle prendra également en compte les conclusions du PRAC¹ à l'EMA² sur la réévaluation de la classe des anti-JAK, dont CIBINQO (abrocitinib), attendues pour juin 2022.

La Commission souhaite également être destinataire des autres études demandées dans le PGR et dont les résultats seront disponibles ultérieurement :

- l'étude observationnelle B7451084, dont l'objectif est d'estimer et de comparer les taux d'incidence des risques importants identifiés et potentiels du PGR entre des patients atteints de dermatite atopique traités par abrocitinib et des patients atteints de dermatite atopique recevant des traitements systémiques appropriés (y compris le dupilumab) (résultats finaux seront disponibles en 2034) ;
- l'étude B7451085, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité des mesures de minimisations des risques pour l'abrocitinib dans l'Union Européenne, en utilisant les bases de données de santé et dont les résultats finaux seront disponibles en décembre 2028.

► Recommandations particulières

La Commission souhaite rappeler que l'abrocitinib, 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 1 mois suivant la dernière dose d'abrocitinib (voir le RCP pour plus de précisions).

¹ « Pharmacovigilance Risk Assessment Committee ».

² « European Medicines Agency ».

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités CIBINQO 50 mg, 100 mg et 200 mg (abrocitinib), comprimés pelliculés, 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 nécessitant un traitement systémique** ».

CIBINQO (abrocitinib), dont le principe actif est un **inhibiteur sélectif et réversible de janus kinase 1 (anti-JAK 1)**, a obtenu une AMM dans cette indication le 09/12/2021.

Le laboratoire sollicite l'inscription de CIBINQO (abrocitinib) dans l'indication de l'AMM or pour les quatre derniers traitements systémiques qu'elle a évalués dans cette indication, la Commission de la Transparence a conclu à un avis favorable à l'inscription dans un périmètre restreint par rapport à celui de l'AMM, limité au 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, anti-IL4/13) : SMR important et ASMR III dans la stratégie thérapeutique (avis du 11 juillet 2018) ;
- OLUMIANT (baricitinib, anti-JAK 1 et 2) : SMR faible et ASMR V dans la stratégie thérapeutique (avis du 3 février 2021) ;
- ADTRALZA (tralokinumab, anti-IL13) : SMR important et ASMR V dans la stratégie thérapeutique (avis du 27 octobre 2021).
- RINVOQ (upadacitinib, anti-JAK 1 et anti-JAK 1/3) : SMR important et ASMR IV par rapport à DUPIXENT (dupilumab) (avis du 15 décembre 2021). Compte tenu des inquiétudes en termes de tolérance avec l'upadacitinib, la Commission a souhaité réévaluer RINVOQ (upadacitinib) dans la dermatite atopique, comme dans ses autres indications, dans un délai de 3 ans.

Par ailleurs, pour ces quatre 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.

02 INDICATIONS

« CIBINQO (abrocitinib) est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte nécessitant un traitement systémique. »

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la dermatite atopique.

Posologie

La dose initiale recommandée est de 200 mg une fois par jour.

- Une dose initiale de 100 mg une fois par jour est recommandée pour les patients âgés de ≥ 65 ans. Pour les autres patients pouvant bénéficier d'une dose initiale de 100 mg, voir rubriques 4.4 et 4.8.
- Au cours du traitement, la dose peut être diminuée ou augmentée en fonction de la tolérance et de l'efficacité. En traitement d'entretien, la dose efficace la plus faible doit être envisagée. La dose quotidienne maximale est de 200 mg.

Cibinqo peut être utilisé avec ou sans traitement topique médicamenteux de la dermatite atopique.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui ne présentent aucun signe de bénéfice thérapeutique après 24 semaines.

Surveillance biologique

Tableau 1. Analyses biologiques et recommandations de surveillance

Analyses biologiques	Recommandations de surveillance	Action
Numération formule sanguine comprenant la numération plaquettaire, la numération absolue des lymphocytes (NAL), la numération absolue des neutrophiles (NAN) et l'hémoglobine (Hb)	Avant l'instauration du traitement, 4 semaines après l'instauration du traitement et par la suite selon la prise en charge habituelle du patient	Plaquettes : le traitement doit être interrompu si la numération plaquettaire est $< 50 \times 10^3 /\text{mm}^3$.
		NAL : le traitement doit être interrompu si la NAL est $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ et peut être repris lorsque la NAL redevient supérieure à cette valeur. Le traitement doit être arrêté en cas de confirmation.
		NAN : le traitement doit être interrompu si la NAN est $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ et peut être repris lorsque la NAN redevient supérieure à cette valeur.
		Hb : le traitement doit être interrompu si l'Hb est $< 8 \text{ g/dl}$ et peut être repris lorsque l'Hb redevient supérieure à cette valeur
Paramètres lipidiques	Avant l'instauration du traitement, 4 semaines après l'instauration du traitement et par la suite, en fonction du risque de maladie cardiovasculaire du patient et des recommandations cliniques relatives à l'hyperlipidémie	Les patients doivent être surveillés conformément aux recommandations cliniques relatives à l'hyperlipidémie.

Instauration du traitement

Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients dont la numération plaquettaire est $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, dont la numération absolue des lymphocytes (NAL) est $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, dont la numération absolue des neutrophiles (NAN) est $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ ou dont la valeur d'hémoglobine est $< 10 \text{ g/dl}$ (voir rubrique 4.4 *du RCP*).

Interruption de la dose

En cas de survenue d'une infection grave, d'un sepsis ou d'une infection opportuniste, un arrêt du traitement doit être envisagé jusqu'à ce que l'infection soit guérie (voir rubrique 4.4).

L'interruption de la dose peut être nécessaire pour la prise en charge d'anomalies biologiques comme décrite dans le tableau 1.

Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une dose, il faut conseiller aux patients de la prendre dès que possible, sauf s'il reste moins de 12 heures avant la prise de la dose suivante, auquel cas le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Par la suite, le traitement doit être repris au moment prévu.

Interactions

Chez les patients recevant des médicaments qui sont à la fois des inhibiteurs puissants du CYP2C19 et inhibiteurs modérés du CYP2C9, ou des médicaments seulement inhibiteurs puissants du CYP2C19 (par exemple, fluvoxamine, fluconazole, fluoxétine et ticlopidine), la dose recommandée doit être réduite de moitié à 100 mg ou 50 mg une fois par jour (voir rubrique 4.5 *du RCP*).

Le traitement n'est pas recommandé avec des inducteurs modérés ou puissants des enzymes CYP2C19/CYP2C9 (par exemple, rifampicine, apalutamide, éfavirenz, enzalutamide, phénytoïne) (voir rubrique 4.5 *du RCP*).

Populations particulières

Insuffisants rénaux

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, c'est-à-dire un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) de 60 à < 90 ml/min.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à < 60 ml/min), la dose recommandée d'abrocitinib doit être réduite de moitié à 100 mg ou 50 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2 *du RCP*).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min), 50 mg une fois par jour est la dose initiale recommandée. La dose quotidienne maximale est de 100 mg (voir rubrique 5.2 *du RCP*).

L'abrocitinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) sous thérapie de remplacement rénal.

Insuffisants hépatiques

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). L'abrocitinib est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3 *du RCP*).

Personnes âgées

La dose initiale recommandée pour les patients âgés de 65 ans ou plus est de 100 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4 *du RCP*).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Cibinqo chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Cibinqo a été étudié chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans. Néanmoins, en raison des résultats obtenus sur les os de rats juvéniles (comparables à ceux d'un humain âgé de 3 mois) (voir rubrique 5.3 *du RCP*), des données supplémentaires à long terme sur des adolescents en pleine croissance sont nécessaires pour conclure que les bénéfices l'emportent sur les risques. Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 (*du RCP*).

Mode d'administration

Ce médicament doit être pris par voie orale une fois par jour, au cours ou en dehors des repas, à peu près à la même heure chaque jour.

Chez les patients qui souffrent de nausées, la prise de comprimés au cours des repas peut aider à prévenir les nausées.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau et ne doivent pas être divisés, écrasés ou mâchés car ces méthodes n'ont pas été étudiées dans les essais cliniques. »

04 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'adulte³. On estime qu'environ 10 % des patients continuent d'avoir des manifestations

³ Hello M. et al. Dermatite atopique de l'adulte. La Revue de médecine interne 2016;37:91-9
HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation
Avis version définitive

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^{4,5}.

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 fréquentes⁶. Chez l'adulte, les mains, le visage et le cou sont le plus souvent atteints ainsi que les grands plis. L'évolution de la DA est caractérisée par une succession de poussées et de rémissions. Les poussées aiguës se traduisent par des vésicules suintantes et croûteuses et, dans certains cas, les poussées sont subintrales aboutissant à un état chronique de peau lichénifiée et constamment prurigineuse. L'érythrodermie est une poussée inflammatoire généralisée, grave, qui évolue pendant plus de 6 semaines et atteint la totalité de la peau. L'érythrodermie peut se compliquer d'infections et de troubles métaboliques et justifie d'une hospitalisation. Les surinfections cutanées bactériennes ou virales sont les complications les plus communes (une colonisation cutanée par *staphylococcus aureus* est retrouvée dans 90 % des cas)⁷.

La sévérité de la dermatite atopique est définie selon des scores cliniques composites validés^{8,9} 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 ≤ SCORAD ≤ 50 et/ou 8 ≤ EASI ≤ 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^{1,10}.

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.

Selon les recommandations internationales^{11,12}, 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 ».

⁴ Harrop J. et al. Eczema, atopy and allergen exposure in adults: A population-based study. Clin Exp Allergy 2007;37:526-35.

⁵ 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

⁶ 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>

⁷ 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

⁸ **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.

⁹ **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.

¹⁰ Karimkhani C. et al. Global burden of skin disease as reflected in Cochrane Database of Systematic Reviews. JAMA Dermatol 2014;150:945-51.

¹¹ 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

¹² 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.

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 deux traitements biologiques anti-interleukines administrés par voie sous-cutanée, le dupilumab (anti-IL4 et anti-IL13, en 2017) et le tralokinumab (anti-IL13, en 2021), et de deux inhibiteurs de janus kinase administrés par voie orale, le baricitinib (anti-JAK 1 et 2, en 2020) et l'upadacitinib (anti JAK1 et JAK1/3, en 2021). 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 (TOCTINO), un rétinoïde systémique, a une AMM uniquement dans le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains après échec des dermocorticoïdes puissants.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, indication de l'AMM de CIBINQO (abrocitinib). Dans le traitement de la DA en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine, les alternatives sont limitées. De ce fait, il existe notamment pour ces patients, un besoin médical à disposer de traitements efficaces (sur les lésions cutanées, la prévention des risques de surinfection lors des poussées, de rechutes précoces et de xérodermie) et bien tolérés au long cours permettant d'améliorer la qualité de vie des patients.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

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

05.1 Médicaments

Chez l'adulte, les traitements systémiques disposant actuellement d'une AMM dans la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique sont la ciclosporine, le dupilumab, le baricitinib, le tralokinumab et l'upadacitinib.

Il convient de noter que les spécialités ADTRALZA (tralokinumab) et RINVOQ (upadacitinib) ont obtenu une AMM dans cette indication très récemment (AMM du 16/06/2021 et du 20/08/2021 respectivement). La Commission de la Transparence, qui a évalué ces médicaments, a conclu à un avis favorable à leur remboursement dans une indication restreinte par rapport à leur AMM (avis du 17/10/2021 et du 15/01/2021 respectivement) aux formes les plus sévères. Toutefois, à ce jour, ils ne sont pas inscrits, sur les listes des médicaments pris en charge en ville et à l'hôpital.

De plus, pour RINVOQ (upadacitinib), une autorisation d'accès précoce a été octroyée par la Haute autorité de santé le 25/11/2021 dans l'indication suivante : Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements commercialement disponibles.

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 (page suivante).

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

05.2 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.

► Conclusion

Les CCP de CIBINQO (abrocitinib) sont :

- dans l'indication de l'AMM (patient qui nécessitent un traitement systémique) : l'ensemble des traitements cités dans le Tableau 1.
- dans l'indication proposée pour le remboursement par la Commission (patients en échec de la ciclosporine) : DUPIXENT (dupilumab), OLUMIANT (baricitinib), ADTRALZA (tralokinumab) et RINVOQ (upadacitinib), 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).

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

Spécialité (DCI) Laboratoire	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 II , comparable à SANDIMMUN ¹³ , 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

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

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)
RINVOQ (upadacitinib) <i>Abbvie</i>	Oui	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.	15/12/2021 (Inscription)	Important uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine chez les patients adultes . <i>Important, chez les patients adolescents âgés de 12 ans et plus et qui nécessite un traitement systémique</i> Insuffisant dans les autres cas	ASMR IV par rapport à DUPIXENT (dupilumab) chez l'adulte atteint de dermatite atopique qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. 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).	Oui (dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce)

*classe pharmaco-thérapeutique

06 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	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	Patients âgés de 12 ans et plus atteints de dermatite atopique modérée à sévère et nécessitant un traitement systémique
Allemagne	En cours	
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité CIBINQO (abrocitinib) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis à ce jour.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de CIBINQO (abrocitinib) repose sur 5 études cliniques de phase III, comparatives *versus* placebo ou comparateur actif, randomisées, en double-aveugle, multicentriques, réalisées chez des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique :

- **JADE DARE (B7451050)** : Etude de phase III de supériorité et de non-infériorité, abrocitinib 200 mg *versus* dupilumab, randomisée, en double-aveugle, double-placebo, multicentrique, d'une durée de 26 semaines, chez des adultes sous traitements de fond topiques.
- **JADE COMPARE (B7451029)** : Etude de phase III de supériorité, abrocitinib 100 mg et 200 mg *versus* placebo et *versus* dupilumab, randomisée, en double-aveugle, double-placebo, multicentrique, d'une durée de 20 semaines, chez des adultes sous traitements de fond topiques.
- **JADE MONO-1 (B7451012)** : Etude de phase III de supériorité, en monothérapie, abrocitinib 100 mg et 200 mg *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, d'une durée de 12 semaines, chez des adultes et des adolescents de 12 ans et plus.
- **JADE MONO-2 (B7451013)** : Etude de phase III de supériorité, en monothérapie, abrocitinib 100 mg et 200 mg *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, d'une durée de 12 semaines, chez des adultes et des adolescents de 12 ans et plus.
- **JADE REGIMEN (B7451014)** : Etude de phase III de supériorité, en monothérapie, abrocitinib 100 mg et 200 mg *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, d'une durée de 52 semaines, chez des adultes et des adolescents de 12 ans et plus.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude JADE DARE versus dupilumab

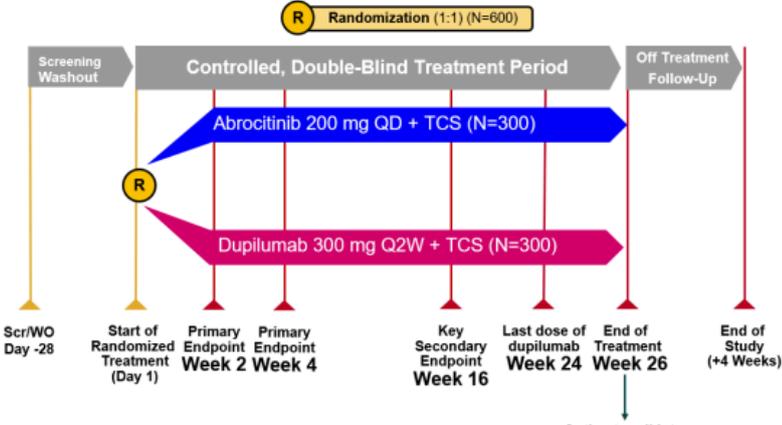
Référence	Etude JARE DARE <i>Versus</i> dupilumab chez l'adulte sous traitements de fond topiques
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT04345367
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'abrocitinib <i>versus</i> dupilumab en termes de pourcentage de patients répondeurs PP-NRS4 à la semaine 2 et de réponse EASI-90 à la semaine 4 chez les patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique et maintenus sous traitements de fond topiques.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité et de non-infériorité, randomisée (ratio 1 :1), en double-aveugle, double-placebo, multicentrique, en groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 11 juin 2020 – 13 juillet 2021 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 25 octobre 2021 L'étude a été réalisée dans 143 sites répartis dans 15 pays (Bulgarie (n = 5), Finlande (n =3), Allemagne (n = 10), Hongrie (n = 4), Italie (n = 1), Lettonie (n = 3), Pologne (n = 20), Slovaquie (n = 6), Espagne (n = 4)), aucun centre en France .
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Age ≥ 18 ans- Diagnostic clinique de DA chronique depuis au moins 6 mois avant randomisation (le Jour 1), et une DA confirmée au moment de la visite de sélection et de la visite d'inclusion.- Antécédents récents et documentés (dans les 6 mois précédant la visite de sélection) de <u>réponses inefficaces aux traitements topiques</u> pendant au moins 4 semaines, <u>ou d'une nécessité d'un recours à un traitement par agent systémique</u> au cours de la dernière année.

	<ul style="list-style-type: none"> - <u>DA modérée à sévère</u> définie par une surface corporelle atteinte $\geq 10\%$, IGA¹⁴ ≥ 3, EASI¹⁵ ≥ 16 et un score de sévérité du prurit PP-NRS¹⁶ ≥ 4 à l'inclusion. - L'accord des participants à l'étude d'éviter toute exposition prolongée au soleil et de ne pas utiliser de cabines de bronzage, de lampes solaires ou d'autres sources de lumière ultraviolette pendant la durée de l'étude. - En cas de traitements concomitants pour autre raison que la DA, les doses doivent être stables, défini comme le fait de ne pas démarrer de nouveau traitement dans les 7 jours ou en équivalent de 5 demi-vies du traitement (selon la plus longue durée) avant le J1 de l'étude.
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Formes actives d'autres pathologies inflammatoires dermatologiques ou toute pathologie dermatologique au jour 1 pouvant interférer avec l'évaluation de la DA ou de la réponse au traitement - Autre pathologie aiguë ou chronique (dont des valeurs biologiques anormales) pouvant augmenter le risque associé à la participation à l'étude, à l'administration du produit investigué, ou qui pourrait interférer dans l'interprétation des résultats de l'étude ou dans le jugement de l'investigateur - Antécédent de traitement par inhibiteur de JAK systémique - Traitement antérieur par des inhibiteurs de l'IL-4 ou IL-13, ou antécédent d'hypersensibilité, intolérance, EI ou allergie à l'un de des excipients présents dans ces produits. - Vaccination ou exposition à un vaccin vivant ou atténué dans les 6 semaines précédant la première dose de traitement ou bien une vaccination programmée au cours des 6 semaines suivant l'arrêt de l'administration du produit investigué - Antécédent de thrombocytopénie, coagulopathie ou troubles plaquettaires - Traitement par anti-coagulants connus comme pouvant causer des thrombocytopénies - Evaluation du risque par un professionnel de la santé mentale pour assurer de la sécurité pour le patient, de participer à l'étude, basée sur : <ul style="list-style-type: none"> o Antécédent de comportement suicidaire dans les 5 dernières années o Antécédent de comportement suicidaire récurrent ou sérieux o Dépression : Score ≥ 15 au PHQ-8 (<i>Patient Health Questionnaire-8</i>) o Trouble psychiatrique majeur non expressément permis dans les critères d'inclusion/d'exclusion o Exclusion requise selon l'opinion de l'investigateur - Risque augmenté de développer une thromboembolie veineuse (TVP ou EP) <ul style="list-style-type: none"> o Antécédent de thromboembolie veineuse o Antécédent de thromboembolie veineuse chez un parent au 1^{er} degré (de cause non connue), suggérant que le patient candidat à l'étude présente un risque augmenté de trouble de la coagulation héréditaire - Antécédent de troubles lymphoprolifératifs (Epstein-Barr Virus), de lymphome, leucémie, ou de symptômes suggérant une maladie lymphatique ou lymphoïde - Antécédent d'infections systémiques ayant provoqué une hospitalisation, un traitement antibiotique parentéral ou ayant été jugé cliniquement significative par l'investigateur (dans les 6 mois précédant le Jour 1) ; infection par helminthes ; infection active aiguë ou chronique de la peau nécessitant un traitement systémique antibiotique dans les 2 semaines précédant le Jour 1 ou infection superficielle dans la semaine précédant le Jour 1 ; patients avec une infection active au VIH, VHB ou VHC - Trouble d'immunodéficience ou un parent du 1^{er} degré ayant un tel trouble au caractère héréditaire - Infection active, latente ou inadéquatement traitée par <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

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

¹⁵ **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. Le score EASI-75 et EASI-90, correspondent aux patients atteignant une amélioration d'au moins 75 % et 90 %, respectivement, de leur score EASI par rapport à l'inclusion.

¹⁶**PP-NRS (« Peak Pruritus-Numerical Rating Scale »)** : échelle d'intensité du prurit coté de 0 (absence de prurit) à 10 (pire prurit imaginable), évaluée pendant les dernières 24 heures.

<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude comprenait 3 périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une période de sélection des patients de 28 jours ; - Une période de traitement en double aveugle d'une durée de 26 semaines ; - Une période de suivi de 4 semaines après l'arrêt du traitement.  <p>Figure 1 : Schéma de l'étude JADE DARE</p> <p>A la semaine 26, les patients éligibles avaient la possibilité d'entrer dans une étude d'extension à long terme (étude B7451015).</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Groupe abrocitinib 200 mg : 200 mg d'abrocitinib par voie orale 1x/jour plus un placebo par voie SC une fois toutes les deux semaines (Q2W).</p> <p>Groupe dupilumab 300 mg : 300 mg de dupilumab Q2W (après une dose de charge de 600 mg à l'inclusion) plus un placebo par voie orale 1x/jour.</p> <p><u>Traitements concomitants</u> : traitements de fond topiques.</p>
<p>Critères de jugement principaux</p>	<p>Les critères de jugement principaux étaient hiérarchisés dans l'ordre suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pourcentage de répondeurs PP-NRS 4 à la semaine 2, définis par une amélioration ≥ 4 points du score PP-NRS à la semaine 2 par rapport à au score à l'inclusion (analyse en ITTm) 2. Pourcentage de patients répondeurs EASI-90 à la semaine 4 (analyse en ITTm)
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaire principal hiérarchisé</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de répondeurs EASI-90 à la semaine 16. <p><u>Autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés, exploratoires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de répondeurs EASI-90 à tous les temps prévus (S2, S8, S12, S20) jusqu'à la semaine 26 - Pourcentage de répondeurs EASI-75 à tous les temps prévus (S2, S4, S8, S12, S16, S20) jusqu'à la semaine 26 - Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 et avec une amélioration ≥ 2 points, à tous les temps prévus (S2, S4, S8, S12, S16, S20) jusqu'à la semaine 26 - Pourcentage de répondeurs, définis par sur une amélioration ≥ 4 points du score PP-NRS par rapport à l'inclusion, à tous les temps prévus (chaque jour de J2 à J15 puis à S4, S8, S12, S16, S20 et S26) - Durée nécessaire à l'atteinte d'une réponse PP-NRS4, par rapport à l'inclusion - Variation du pourcentage de surface corporelle atteinte (BSA) à tous les temps prévus (S2, S4, S8, S12, S16, S20 et S26) par rapport à la période d'inclusion - Epargne en traitement topique - Evolution à chaque visite des scores DLQI, HADS, POEM, EQ-5D-5L, MOS Sleep Scale, SCORAD Sommeil et Douleur de la Peau NRS à tous les temps prévus, par rapport à l'inclusion <p>Ces nombreux critères de jugement secondaires, parmi lesquels des critères de qualité de vie, ont été analysés sans prise en compte de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests, par conséquent, ces données exploratoires ne seront pas détaillées.</p>

Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon nécessaire a été estimée à 600 patients randomisés dans les deux groupes selon un ratio d'allocation 1:1 et sur la base des hypothèses suivantes :

- Semaine 2 : puissance > 99 % pour mettre en évidence une différence absolue d'au moins 25 % du nombre de répondeurs PP-NRS entre les groupes abrocitinib et le groupe dupilumab (considérant le pourcentage de répondeurs dans le groupe dupilumab comme égale à 11 % à la semaine 2).
- Semaine 4 : puissance > 99 % pour mettre en évidence une différence absolue d'au moins 15 % du nombre de répondeurs EASI-90 entre les groupes abrocitinib et dupilumab (considérant le pourcentage de répondeurs dans le groupe dupilumab comme égale à 12 % à la semaine 4).
- Semaine 16 : puissance > 99 % pour montrer que la différence du nombre de répondeurs EASI-90 à la semaine 16 n'excède pas 10 % (borne de non-infériorité) en faveur de dupilumab (considérant le pourcentage de répondeurs dans les groupes abrocitinib et dupilumab comme égal à 53 % et 43 % à la semaine 16). L'effectif permettait également de disposer d'une puissance d'approximativement 70 % pour mettre en évidence.

Le risque de première espèce a été fixé à 5 % en bilatéral.

Population d'analyse

- *Population en intention de traiter (ITT)* : ensemble des patients randomisés
- *Population en intention de traiter modifiée (ITTm)* : ensemble des patients randomisés et qui ont reçus au moins une dose de traitement.
- *Population Per Protocole (PP)* : ensemble des patients qui ont reçu au moins une dose de traitement et qui n'ont pas eu de déviation majeure au protocole portant sur les critères d'efficacité.
- *Population de la tolérance* : ensemble des patients inclus qui ont reçu au moins une dose de traitement.

Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales

L'analyse principale a été effectuée sur la population ITTm et PP.

L'analyse des critères de jugements principaux (analyse de non-infériorité et de supériorité) et du critère de jugement secondaire a tenu compte de la multiplicité des tests en contrôlant l'inflation du risque alpha à l'aide d'une procédure séquentielle d'analyse des critères.

L'ordre de la séquence hiérarchique est présenté dans le Tableau 2 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

Tableau 2 : ordre hiérarchique des tests (étude JADE DARE)

Ordre hiérarchique	Critère	Visite	Type d'analyse
Critères de jugement principaux			
N°1	PP-NRS4	S2	Supériorité : abrocitinib vs dupilumab
N°2	EASI-90	S4	Supériorité : abrocitinib vs dupilumab
Critère de jugement secondaire			
N°3	EASI-90	S16	Non-infériorité (marge à 10 %) : abrocitinib vs dupilumab
N°4			Supériorité : abrocitinib vs dupilumab

Il pouvait être conclu à la non-infériorité de l'abrocitinib par rapport au dupilumab sur le pourcentage de répondeurs EASI-90 si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements était supérieure à -10 %.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 727 patients ont été randomisés dans l'étude dont :

- 362 patients dans le groupe abrocitinib 200 mg
- 365 patients dans le groupe dupilumab 300 mg.

A l'issue des 26 semaines de traitement, 66 patients ont arrêté le traitement, 35 dans le groupe abrocitinib (9,7 %) et 31 dans le groupe dupilumab (8,5 %). Les principales raisons d'arrêt du traitement jusqu'à la semaine 26 ont été similaires dans les 2 groupes de traitement : la survenue d'un événement indésirable (EI) chez 2,8 % et 2,5 % des patients respectivement dans les groupes abrocitinib et dupilumab, le retrait de consentement (3 % dans chaque groupe), le patient perdu de vue (0,6 % et 1,1 %) et une déviation du protocole (1,1 % et 0 %).

Par ailleurs, le pourcentage de patients ayant nécessité un traitement de secours au cours des 26 premières semaines a été de 4,1 % dans le groupe abrocitinib 200 mg et de 3,8 % 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 ans et étaient majoritairement de sexe masculin (55 %).

Les principales caractéristiques de la maladie étaient les suivantes :

- atteinte cutanée représentant 42,5 % de la surface corporelle en moyenne
- maladie modérée (IGA < 4) dans 60 % des cas et sévère (IGA = 4) dans 40 % des cas
- score moyen EASI (échelle de 0 à 72) de 28,1
- score de prurit maximal moyen NRS hebdomadaire de 7,4
- le score moyen SCORAD de 67,3
- le score DLQI moyen de 14,1.

Tous les patients inclus dans l'étude avaient reçu des traitements de la DA avant l'inclusion, à l'exception de deux patients dans le groupe abrocitinib 200 mg. Il s'agissait principalement de dermocorticoïdes (50,8 %), de corticoïdes systémiques (37,8 %) d'inhibiteurs de la calcineurine topiques (15,1 %) et de ciclosporine (12,2 %).

► Traitements concomitants

La grande majorité des patients (98,3 %) a utilisé un traitement topique médicamenteux (le plus souvent des corticoïdes) et tous les patients, à l'exception d'un patient du groupe dupilumab, ont utilisé un émollissant topique non médicamenteux.

► Critères de jugement principaux hiérarchisés : réponse PP-NRS 4 à la semaine 2 et réponse EASI-90 à la semaine 4 (Population ITTm)

1. Réponse PP-NRS 4 à la semaine 2 (population ITTm)

L'abrocitinib a été supérieur au dupilumab en termes de pourcentage de répondeurs PP-NRS 4 à la semaine 2 : **48,2 % versus 25,5 %, soit une différence de 22,6 % (IC_{95%} [15,8 ; 29,5] ; p < 0,0001).**

2. Réponse EASI-90 à la semaine 4 (population ITTm)

L'abrocitinib a été supérieur au dupilumab en termes de pourcentage de répondeurs EASI-90 à la semaine 4 : **28,5 % versus 14,6 %, soit une différence de 14,1 % (IC_{95%} [8,2 ; 20,0] ; p < 0,0001).**

► Critère de jugement secondaire hiérarchisé : réponse EASI-90 à la semaine 16 (Population PP et ITTm)

3. Analyse de non-infériorité (population ITTm) :

La non-infériorité de l'abrocitinib par rapport au dupilumab a été démontrée en termes de pourcentage de répondeurs EASI-90 à la semaine 16 : respectivement **54,3 % versus 41,9 %, soit une différence de 12,5 % avec un IC_{95%} [5,3 ; 19,7]**, dont la borne inférieure est supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini de -10 %.

Les résultats de l'analyse dans la population *per protocol* étaient cohérents avec ceux de l'analyse principale en ITTm.

La non-infériorité ayant été démontrée entre l'abrocitinib et le dupilumab, il pouvait être procédé à l'analyse de la supériorité sur ce critère selon la séquence hiérarchique prévue au protocole.

4. Analyse de supériorité :

L'abrocitinib a été supérieur au dupilumab sur la réponse EASI-90 ($p < 0,0008$).

► **Données exploratoires à la semaine 26 (pas de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests)**

A la semaine 26 :

- **réponse EASI-90** : 54,6 % dans le groupe abrocitinib 200 mg et 47,6 % dans le groupe dupilumab
- **réponse EASI-75** : 73,0 % dans le groupe abrocitinib 200 mg et 72,3 % dans le groupe dupilumab
- **réponse IGA 0 ou 1** : 23,9 % dans le groupe abrocitinib 200 mg et 14,1 % dans le groupe dupilumab
- **réponse PP-NRS 4** : 68,1 % dans le groupe abrocitinib 200 mg et 63,1 % dans le groupe dupilumab.

7.1.2 Etude JADE COMPARE versus placebo et versus dupilumab

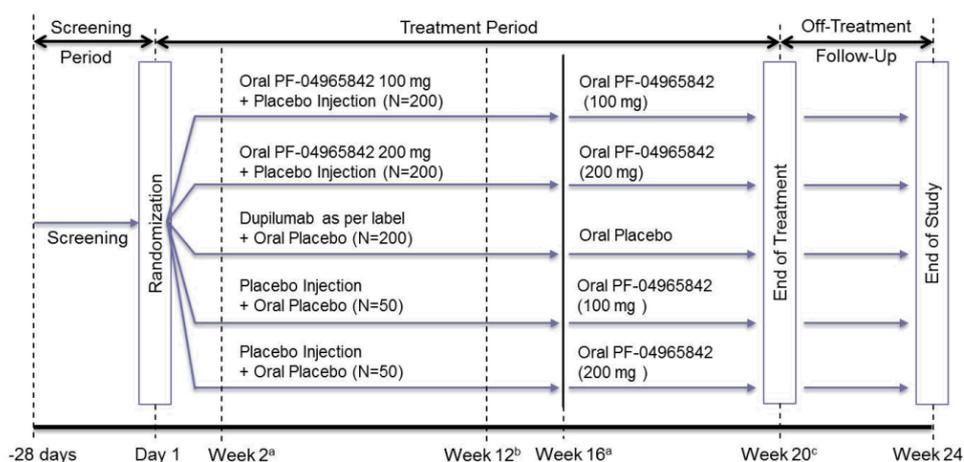
Référence	Etude JADE COMPARE Versus placebo et versus dupilumab chez l'adulte
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03720470
Objectif principal de l'étude	L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité des dosages 100 mg et 200 mg d'abrocitinib une fois par jour par rapport à un placebo chez des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique et maintenus sous traitements de fond topiques.
Type de l'étude	Etude de phase III comparative, randomisée, en double-aveugle, double-placebo, multicentrique, en groupes parallèles. Randomisation avec un ratio d'allocation 4 :4 :1 :1 dans les groupes abrocitinib 200 mg, abrocitinib 100 mg, dupilumab, placebo 1 et placebo 2.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient - dernier patient) : 29 octobre 2018 – 05 août 2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 05 février 2020 L'étude a été réalisée dans 194 centres répartis dans 18 pays (US (n = 46), Pologne (n = 36), Corée du Sud (n = 7), Japon (n = 12), Australie (n = 10), Bulgarie (n = 5), Canada (n = 11), Allemagne (n = 13), Royaume-Uni (n = 11), Lettonie (n = 5), Hongrie (n = 5), République Tchèque (n = 7), Chili (n = 4), Espagne (n = 5), Italie (n = 2), Mexique (n = 4), Slovaquie (n = 5), et Taiwan (n = 6), aucun centre en France.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 18 ans - Diagnostic clinique de DA chronique depuis au moins 1 an et une DA confirmée au moment du recrutement et des visites d'inclusion - Antécédents récents et documentés (dans les 6 mois précédents la visite de sélection) de réponses inefficaces aux traitements topiques pendant au moins 4 semaines, ou d'une nécessité d'un recours à un traitement par agent systémique au cours de la dernière année. - DA modérée à sévère définie par une surface corporelle atteinte ≥ 10 %, IGA ≥ 3, EASI ≥ 16 et un score de sévérité PP-NRS ≥ 4 à l'inclusion. - Durant les 7 jours avant le début de l'étude, seule l'utilisation de traitements topiques non médicamenteux (émollients) était tolérée. La réponse au traitement devait être toujours considérée comme inadéquate au moment de l'inclusion. - Accord du patient d'éviter toute exposition solaire et de ne pas utiliser de cabines de bronzage, lampes ou autres sources d'UV durant la durée de l'étude - En cas de traitements concomitants pour autre raison que la DA, les doses doivent être stables, défini comme le fait de ne pas démarrer de nouveau traitement dans les 7 jours ou en équivalent de 5 demi-vies du traitement (selon la plus longue durée) avant le J1 de l'étude.

Principaux critères de non-inclusion

- Formes actives d'autres pathologies inflammatoires dermatologiques ou toute pathologie dermatologique au jour 1 pouvant interférer avec l'évaluation de la DA ou de la réponse au traitement
- Antécédent de traitement par inhibiteur de JAK
- Traitement antérieur par dupilumab ou antécédent d'hypersensibilité, intolérance, EI ou allergie à l'un de ses excipients.
- Vacciné ou exposé à un vaccin vivant ou atténué dans les 6 semaines précédant la première dose de traitement ou bien une vaccination programmée au cours des 6 semaines suivant l'arrêt de l'administration du produit investigué.
- Antécédent de thrombocytopénie, coagulopathie ou troubles plaquettaires.
- Traitement par anti-coagulants connus comme pouvant causer des thrombocytopénies
- Affection psychiatrique incluant un comportement suicidaire récent ou actif défini par l'un des critères suivants :
 - o Idée suicidaire définie par une réponse positive aux items 4 ou 5 de l'échelle Columbia évaluant la sévérité des intentions suicidaires (C-SSRS)
 - o Antécédent de comportement suicidaire dans les 5 dernières années
 - o Antécédent de comportement suicidaire récurrent ou sérieux
 - o Score ≥ 8 au SBQ-R (*Suicidal behaviors questionnaire*)
 - o Dépression : Score ≥ 15 au PHQ-8 (*Patient Health Questionnaire-8*)
 - o Trouble psychiatrique majeur non expressément permis dans les critères d'inclusion/d'exclusion
 - o Exclusion requise selon l'opinion de l'investigateur

Schéma de l'étude

- L'étude comprenait 3 périodes :
- une période de sélection des patients de 28 jours ;
 - une période de traitement en double aveugle d'une durée de 20 semaines ;
 - une période de suivi de 4 semaines ;
- A la semaine 20, les sujets éligibles avaient la possibilité d'entrer dans l'étude d'extension à long terme (B7451015).



*PF-04965842 correspond à l'abrocitinib.

Figure 2 : Schéma de l'étude JADE COMPARE (B7451029)

Traitements étudiés

- Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 4 :4 :4 :1 :1) pour recevoir :
- **Groupe abrocitinib 200 mg** : 200 mg par voie orale 1x/jour + placebo en injection sous cutanée (SC) tous les 15 jours
 - **Groupe abrocitinib 100 mg** : 100 mg par voie orale 1x/jour + placebo SC tous les 15 jours
 - **Groupe dupilumab 300 mg** : 300 mg SC tous les 15 jours (dose de charge de 600 mg à l'inclusion) + placebo en comprimé par voie orale 1x/jour
 - **Groupe placebo 1** : placebo en comprimé 1x/jour + placebo SC tous les 15 jours.
 - **Groupe placebo 2** : placebo en comprimé 1x/jour + placebo SC tous les 15 jours

	<p><u>Traitements concomitants</u> : traitements de fond topiques. La grande majorité des patients (93,1 % à 95,6 %) ont utilisé un traitement topique médicamenteux et tous les patients, à l'exception d'un patient du groupe dupilumab et du groupe abrocitinib 200 mg, ont utilisé un émollient topique non médicamenteux.</p>
Critères de jugement principaux	<p>Les critères de jugement principaux étaient hiérarchisés dans l'ordre suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pourcentage de répondeurs IGA¹⁷ blanchi (0) ou presque blanchi (1) avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion, à la semaine 12 (analyse en ITT) 2. Pourcentage de répondeurs EASI-75 à la semaine 12 (analyse en ITT)
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Pourcentage de répondeurs PP-NRS 4 à la semaine 2 4. Le pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion, à la semaine 16. 5. Pourcentage de répondeurs EASI-75 à la semaine 16 <p><u>Autres critères de jugement secondaires</u> :</p> <p>De très nombreux critères de jugement secondaires ont été analysés, parmi lesquels la qualité de vie sans prise en compte de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests, par conséquent, ces données exploratoires ne seront pas détaillées.</p>
Taille de l'échantillon	<p>La taille de l'échantillon nécessaire a été estimée à 700 patients randomisés dans les 5 groupes détaillés ci-avant selon un schéma (4:4:4:1:1) et sur la base des hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - puissance > 96 % pour mettre en évidence une différence absolue d'au moins 20 % du nombre de répondeurs au score IGA entre les groupes abrocitinib (200 mg ou 100 mg) et le groupe placebo (considérant le % de répondeurs dans le groupe placebo comme égale à 12 % à la semaine 12). - puissance > 99 % pour mettre en évidence une différence absolue d'au moins 30 % du nombre de répondeurs au score EASI 75 entre les groupes abrocitinib (200 mg ou 100 mg) et le groupe placebo (considérant le % de répondeurs dans le groupe placebo comme égale à 23 % à la semaine 12). <p>Cet effectif devait également permettre de disposer d'une puissance > 92 % pour mettre en évidence une différence absolue d'au moins 15 % du nombre de répondeurs PP-NRS4 entre les groupes abrocitinib (200 mg ou 100 mg) et le groupe dupilumab (considérant le % de répondeurs dans le groupe dupilumab comme égale à 18 % à la semaine 12).</p> <p>Le risque de première espèce était fixé à 5 % en bilatéral.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Population en intention de traiter (ITT)</i> : ensemble des patients randomisés ▪ <i>Population en intention de traiter modifiée (ITTm)</i> : ensemble des patients randomisés et qui ont reçus au moins une dose de traitement. ▪ <i>Population Per Protocole (PP)</i> : ensemble des patients qui ont reçu au moins une dose de traitement et qui n'ont pas eu de déviation majeure au protocole portant sur les critères d'efficacité. <p><i>Population de la tolérance</i> : ensemble des patients inclus qui ont reçu au moins une dose de traitement.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement</u> :</p> <p>L'analyse des critères de jugements principaux et des critères de jugement secondaires hiérarchisés a tenu compte de la multiplicité des tests en contrôlant l'inflation du risque α (α bilatéral de 0,05) à l'aide une séquence hiérarchique des tests associée à la méthode Bonferroni.</p> <p>Elle est détaillée dans la Figure ci-après :</p>

¹⁷ IGA : score d'évaluation global de la DA par l'investigateur coté de 0 (lésions blanches) à 4 (atteinte sévère).

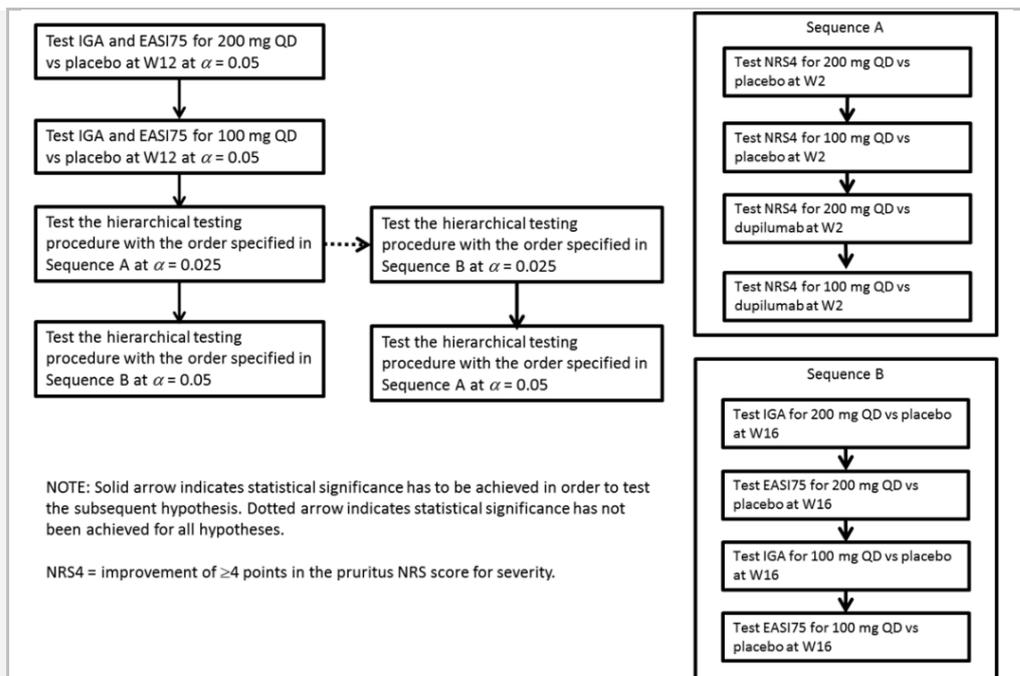


Figure 3 : Schéma de la procédure de tests multiples

L'analyse principale des 2 critères principaux a porté sur la population ITT_m et a été effectuée au moyen d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajusté sur la sévérité de la maladie à l'inclusion (modérée ou sévère). Les réponses manquantes dues aux sorties d'étude ont été considérées comme des non-réponses. Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact des données manquantes (imputation multiple en utilisant une approche « tipping point »).

Résultats :

Effectifs

Au total, 838 patients ont été randomisés dans l'étude avec un ratio d'allocation 4 : 4 : 4 : 1 : 1 soit :

- 238 patients dans le groupe abrocitinib 100 mg
- 226 patients dans le groupe abrocitinib 200 mg
- 243 patients dans le groupe dupilumab 300 mg.
- 131 patients dans l'ensemble des deux groupes placebo

A l'issue des 20 semaines de traitement, 72 patients ont arrêté le traitement, dont 21 dans le groupe abrocitinib 100 mg (8,8 %), 18 dans le groupe abrocitinib 200 mg (8,0 %), 19 dans le groupe dupilumab (7,9 %) et 14 dans les groupes placebo (10,7 %). Les principales raisons d'arrêt du traitement jusqu'à la semaine 20 ont été similaires dans les 4 groupes de traitement : la survenue d'un EI (respectivement 5, 8, 6 et 5 patients pour les groupes abrocitinib 100 mg, abrocitinib 200 mg, dupilumab et placebo), le retrait de consentement (respectivement 9, 3, 6 et 5 patients), le patient perdu de vue (respectivement 2, 1, 2 et 1 patient).

Un patient du groupe dupilumab n'a pas été inclus dans la population ITT car il n'a reçu aucune dose de traitement.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients inclus dans l'étude étaient âgés en moyenne de 37,7 ans et étaient majoritairement de sexe féminin (51 %).

Les principales caractéristiques de la maladie étaient les suivantes :

- atteinte cutanée représentant 48,5 % de la surface corporelle en moyenne
- maladie modérée (IGA < 4) dans 64,6 % des cas et sévère (IGA = 4) dans 35,4 % des cas
- score moyen EASI (échelle de 0 à 72) de 30,9
- score de prurit maximal moyen NRS hebdomadaire de 7,3

- le score moyen SCORAD de 67,9
- le score DLQI moyen de 15,7.

Tous les patients inclus dans l'étude avaient reçu des traitements de la DA avant l'inclusion, à l'exception de deux patients, un patient dans le groupe abrocitinib 200 mg et un dans le groupe dupilumab 300 mg. Il s'agissait principalement de dermocorticoïdes (56,5 %), de corticoïdes systémiques (32,6 %), de ciclosporine (13,0 %) et d'inhibiteur de la calcineurine (16,5 %).

► Traitements concomitants

La grande majorité des patients (93,1 % à 95,6 %) a utilisé un traitement topique médicamenteux et tous les patients, à l'exception d'un patient du groupe dupilumab et du groupe abrocitinib 200 mg, ont utilisé un émollient topique non médicamenteux.

► Critères de jugement principaux versus placebo : réponses IGA 0 ou 1 et EASI-75 à la semaine 12 (ITTm)

L'abrocitinib, quelle que soit la dose (100 mg ou 200 mg), a été supérieur au placebo sur les réponses IGA 0 ou 1 et EASI-75 évalués à la semaines 12 ($p < 0,0001$) (voir Tableau 3). Aucune comparaison n'était prévue sur ces deux critères de jugement entre le dupilumab et le placebo, d'une part, et entre l'abrocitinib et le dupilumab, d'autre part.

Tableau 3 : Résultats sur les critères de jugement principaux hiérarchisés (ITTm) – étude JADE JARE

	Placebo (N = 129)	Abrocitinib 100 mg (N = 235)	Abrocitinib 200 mg (N = 219)	Dupilumab 300 mg (N = 241)
IGA 0 ou 1 à semaine 12				
n (%)	18 (14,0)	86 (36,6)	106 (48,4)	88 (36,5)
Différence vs placebo (IC _{95%})	-	23,1 [14,7 ; 31,4]	34,8 [26,1 ; 43,5]	-
p	-	< 0,0001	< 0,0001	-
EASI-75 à semaine 12				
n (%)	35 (27,1)	138 (58,7)	154 (70,3)	140 (58,1)
Différence vs placebo (IC _{95%})	-	31,9 [22,2 ; 41,6]	43,2 [33,7 ; 52,7]	-
p	-	< 0,0001	< 0,0001	-

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Le protocole prévoyait d'analyser les critères évalués à la semaine 2 (séquence A) puis les critères évalués à la semaine 16 (séquence B). Pour chacun des critères, la dose de 200 mg a été évaluée avant la dose de 100 mg.

Une comparaison au dupilumab n'était prévue qu'à la semaine 2 après avoir démontré la supériorité de l'abrocitinib aux doses de 200 mg et 100 mg par rapport au placebo (séquence A).

L'abrocitinib a été supérieur au placebo 200 mg sur le pourcentage de répondants PP-NRS 4 évalué à la semaine 2 mais pas à la dose de 100 mg (voir Tableau 4). Par conséquent, il ne pouvait être procédé à l'analyse des tests suivants.

Les résultats concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à la semaine 16 (séquence B) sont présentés uniquement à titre indicatif (voir Tableau 4).

Tableau 4 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (ITTm) – étude JADE COMPARE

Semaine 2 (séquence A)	Placebo (N = 130)	Abrocitinib 100 mg (N = 236)	Abrocitinib 200 mg (N = 226)	Dupilumab 300 mg (N = 239)
PP-NRS 4				
n, (%)	18 (13,8)	75 (31,8)	111 (49,1)	63 (26,4)
Différence vs placebo (IC _{95%})	-	17,9 [9,5 ; 26,3]	34,9 [26,0 ; 43,7]	12,5 [4,4 ; 20,7]
p	-	0,0002	< 0,0001	-
Abrocitinib vs dupilumab (IC _{95%})	-	5,2 [-2,9 ; 13,4]	22,1 [13,5 ; 30,7]	-
p	-	0,2084 (NS*)	< 0,0001	-
Semaine 16 (séquence B) Résultats à visée exploratoire	Placebo (N = 124)	Abrocitinib 100 mg (N = 230)	Abrocitinib 200 mg (N = 221)	Dupilumab 300 mg (N = 232)
IGA 0 ou 1 et amélioration ≥ 2pts à semaine 16				
n, (%)	16 (12,9)	80 (34,8)	105 (47,5)	90 (38,8)
EASI-75				
n, (%)	38 (30,6)	138 (60,3)	157 (71,0)	152 (65,5)

* NS : non significatif

7.1.3 Etudes JADE MONO-1 et JADE-MONO-2

Ces études de phase III de protocoles similaires, randomisées, en double-aveugle, multicentriques, d'une durée de 12 semaines, ont comparé l'abrocitinib 100 mg ou 200 mg au placebo chez des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique. Les critères d'inclusion, excepté l'âge, étaient identiques à ceux des études JADE DARE et JADE COMPARE.

Les résultats de ces études, cohérents avec ceux de l'étude JADE COMPARE, ont montré la supériorité de l'abrocitinib, quelle que soit la dose, par rapport au placebo sur l'ensemble des critères de jugement hiérarchisés étudiés, notamment les pourcentages de répondeurs IGA 0 ou 1, EASI-75 (critères de jugement principaux) et PP-NRS 4 (un des critères de jugement secondaires hiérarchisés) évalués à la semaine 12 (voir Tableau 5 et 6).

Tableau 5 : Résultats les critères de jugement primaire et secondaires hiérarchisés (analyse ITTm) – JADE MONO 1

JADE MONO 1	Placebo	Abrocitinib 100 mg	Abrocitinib 200 mg
Critères de jugement principaux			
IGA 0/1 (S12)			
n, (%)	6 (7,9)	37 (23,7)	67 (43,8)
Différence vs placebo (IC _{95%})	-	15,8 [6,8 ; 24,8]	36,0 [26,2 ; 45,7]
p	-	0,0037	< 0,0001
EASI-75 (S12)			
n, (%)	9 (11,8)	62 (39,7)	96 (62,7)
Différence vs placebo (IC _{95%})	-	27,9 [17,4 ; 38,3]	51,0 [40,5 ; 61,5]
p	-	< 0,0001	< 0,0001
Parmi les critères de jugement secondaires hiérarchisés			
PP-NRS 4 (S12)			
n, %	N (15,3)	N (37,7)	N (57,2)
Différence vs placebo (IC _{95%})	-	22,5 [10,3 ; 34,8]	41,7 [29,6 ; 53,9]
p	-	0,0003	< 0,0001

Tableau 6 : Résultats les critères de jugement primaire et secondaires hiérarchisés (analyse ITTm) – JADE MONO 2

JADE MONO 2	Placebo	Abrocitinib 100 mg	Abrocitinib 200 mg
Critères de jugement principaux			
IGA 0/1 (S12)			
n, (%)	7 (9,1)	44 (28,4)	59 (38,1)
Différence vs placebo (IC _{95%})	-	19,3 [9,6 ; 29,0]	28,7 [18,6 ; 38,8]
p	-	0,0008	< 0,0001
EASI-75 (S12)			
n, (%)	8 (10,4)	69 (44,5)	94 (61,0)
Différence vs placebo (IC _{95%})	-	33,9 [23,3 ; 44,4]	50,5 [40,0 ; 60,9]
p	-	< 0,0001	< 0,0001
Parmi les critères de jugement secondaires hiérarchisés			
PP-NRS 4 (S12)			
n (%)	N (11,5)	N (45,2)	N (55,3)
Différence vs placebo (IC _{95%})	-	33,7 [22,8 ; 44,7]	43,9 [32,9 ; 55,0]
p	-	< 0,0001	< 0,0001

7.1.4 Etude JADE REGIMEN versus placebo

Cette étude avait pour objectif de comparer l'abrocitinib 100 mg et 200 mg à un placebo dans une étude de phase III, de supériorité, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, chez des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de dermatite atopique modérée à sévère répondeurs à un traitement d'induction de 12 semaines par abrocitinib 200 mg. Les patients répondeurs étaient définis par un score IGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 par rapport à l'inclusion et une réponse EASI-75 par rapport à l'inclusion.

Cette étude, comportait trois phases :

- 1^{ère} phase jusqu'à la semaine 12 (traitement d'induction) : phase ouverte au cours de laquelle tous les patients ont été traités par abrocitinib 200 mg ;
- 2^{ème} phase jusqu'à la semaine 40 (traitement d'entretien) : phase randomisée en double aveugle comportant 3 groupes (abrocitinib 200 mg, abrocitinib 100 mg et placebo) ;
- 3^{ème} phase : suivi de 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Les patients ayant terminé l'étude étaient éligibles pour entrer dans une étude d'extension à long terme.

Les patients qui ont eu une aggravation de leur DA (perte de 50 % de la réponse EASI et IGA > 2) durant la période en aveugle, comme prévu au protocole, sont entrés dans une période ouverte de « sauvetage » de l'étude où ils ont reçu de l'abrocitinib 200 mg pendant 12 semaine associé à des traitements de secours topiques (corticostéroïdes topiques, inhibiteurs topiques de la calcineurine, et un inhibiteur de la phosphodiesterase 4). A l'issue des 12 semaines de traitement, les patients pouvaient entrer dans l'étude d'extension à long terme.

Les critères d'inclusion et de non-inclusion des patients et les critères d'exclusion des patients post-randomisation étaient similaires à ceux de l'étude JADE DARE, excepté l'âge de patients (uniquement des adultes dans l'étude JADE DARE).

A l'issue de la phase ouverte de 12 semaines pendant laquelle les patients ont reçu 200 mg d'abrocitinib une fois/jour, les patients répondeurs ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 : 1 pour recevoir l'un des traitements suivants :

- **abrocitinib 100 mg** une fois par jour,
- **abrocitinib 200 mg** une fois par jour,
- **placebo oral** une fois par jour.

Le critère de jugement principal et le critère de jugement secondaire ont été analysés selon une séquence hiérarchique prédéfinie afin d'évaluer la supériorité de l'abrocitinib par rapport au placebo.

Critère de jugement principal :

Perte de réponse nécessitant un traitement de recours durant la période d'entretien (2^{ème} phase de l'étude). La perte de réponse était considérée comme une poussée de la maladie et définie par une perte d'au moins 50 % de la réponse EASI obtenue à la semaine 12 et un score IGA ≥ 2 .

Critère de jugement secondaire :

Perte de la réponse IGA 0 ou 1 pendant la période d'entretien (2^{ème} phase de l'étude).

Pour chacun des critères, la dose de 200 mg a été testée avant la dose de 100 mg.

En cas de supériorité *versus* placebo démontrée pour les deux doses d'abrocitinib, les deux dosages pouvaient être comparés entre eux sur le critère de jugement principal puis sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé.

Les critères ont été analysés selon la méthode de Kaplan Meier.

► **Effectifs**

Au total, 1235 patients ont participé à la phase ouverte de l'étude pendant 12 semaines. A l'issue de celle-ci, 798 patients ont obtenu une réponse IGA 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») avec une amélioration du score IGA ≥ 2 points et une réponse EASI-75. Ces patients ont été randomisés selon un schéma (1:1:1) dans l'un des 3 groupes de traitement dont :

- 265 patients dans le groupe abrocitinib 100 mg,
- 266 patients dans le groupe abrocitinib 200 mg,
- 267 patients dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant terminé la période d'évaluation principale de 12 semaines a été de 91,7 % pour l'ensemble des patients, de 86,8 % dans les groupes abrocitinib 100 mg et 200 mg et de 94 % dans le groupe placebo.

► **Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes abrocitinib et placebo.

L'âge moyen des patients était de 32,1 ans et la majorité des patients était de sexe masculin (55,0 %). Les patients avaient un poids moyen de 73,7 kg et un IMC moyen de 25,7 kg/m².

Concernant les caractéristiques de la maladie des patients inclus dans l'étude, les patients étaient atteints de DA depuis 20,9 ans en moyenne. La surface corporelle atteinte moyenne était de 47,3 %, les patients avaient un score EASI moyen de 30,3, et avaient une maladie considérée comme modérée (IGA < 4) dans 63,7 % des cas et sévère (IGA = 4) dans 36,3 % des cas.

Le score DLQI moyen était de 16,0.

La totalité des patients avait reçu un traitement antérieur avant d'entrer dans l'étude, à l'exception d'un seul patient. Pour la majorité il s'agissait de traitement par dermocorticoïde (38,3 %) et 59,5 % avaient reçu un traitement par agent systémique.

Le pourcentage de patients ayant un antécédent de traitement par corticoïde systémique était de 43,9 % et par ciclosporine de 14,7 %.

► **Critère de jugement principal**

Parmi l'ensemble des patients randomisés pour participer à la phase en double aveugle, les patients ayant poursuivi le traitement par abrocitinib (100 mg ou 200 mg) ont eu une probabilité significativement plus élevée par rapport au groupe placebo, de ne pas avoir de poussée de leur DA jusqu'à la semaine 52.

Au sein de chacun des groupes, la probabilité de non-poussée de la maladie à la semaine 52 a été de :

- 19,1 % dans le groupe placebo,
- 81,1 % dans le groupe abrocitinib 200 mg, soit une différence de probabilité de poussée de la maladie de 62,1% (IC_{95%} = [54,9 ; 69,3] ; p < 0,0001)
- 57,4 % dans le groupe abrocitinib 100 mg, soit une différence de probabilité de poussée de la maladie de 38,4 % (IC_{95%} = [30,1 ; 46,6] ; p < 0,0001).

► Critère de jugement secondaire principal

Comparaison au placebo :

A la semaine 52, l'abrocitinib aux doses de 100 mg et 200 mg a été supérieur au placebo en termes de maintien d'un score IGA < 2.

Le pourcentage de patients ayant maintenu un score IGA < 2 a été de :

- 7,2 % dans le groupe placebo ;
- 44,9 % dans le groupe abrocitinib 200 mg, soit une différence *versus* placebo de 37,7 % (IC_{95%} = [30,8 ; 44,7] ; p < 0,0001) ;
- 28,2 % dans le groupe abrocitinib 100 mg, soit une différence *versus* placebo de 21,6 % (IC_{95%} = [14,9 ; 28,3] ; p < 0,0001).

Comparaison entre les deux doses d'abrocitinib 100 mg et 200 mg :

L'abrocitinib 200 mg a été supérieur à l'abrocitinib 100 mg sur les deux critères de jugement :

- Différence de probabilité d'une poussée au cours de la période d'entretien entre les deux groupes en faveur de la dose de 200 mg de 23,7 % (IC_{95%} = [15,2 ; 32,2] ; p < 0,0001) ;
- Différence de pourcentage de patients ayant maintenu un score IGA < 2 au de la période d'entretien entre les deux groupes en faveur de la dose 200 mg de 16,1 % (IC_{95%} = [7,5 ; 24,7] ; p < 0,0001).

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients évaluée dans les études cliniques décrites ci-dessus selon les scores DLQI, HADS, POEM, MOS, Sleep Scale, SCORAD, PtGA, PSAAD, FACIT-F et EQ-5D-5L. Ces résultats ne seront pas décrits dans la mesure où aucune mesure de gestion de la multiplicité des tests n'a été prévue dans le protocole concernant ces critères.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude JADE DARE *versus* dupilumab

La durée d'exposition médiane au traitement a été similaire entre les deux groupes, respectivement 183 jours pour le traitement par abrocitinib et 182 jours pour le traitement par dupilumab.

Au total, 362 patients du groupe abrocitinib 200 mg et 365 patients du groupe dupilumab ont reçu au moins une dose de traitement et étaient évaluables pour la population de tolérance.

Au cours de l'étude JADE DARE, 74,0 % des patients du groupe abrocitinib 200 mg ont eu au moins un événement indésirable (EI), contre 69,7 % dans le groupe dupilumab 300 mg. Parmi ces EI, 34,5 % dans le groupe abrocitinib 200 mg et 15,3 % dans le groupe dupilumab 300 mg ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur. Seuls 3,3 % et 2,5 % respectivement ont conduit à un arrêt de traitement. Deux décès sont survenus durant l'étude, dans le groupe abrocitinib 200 mg, l'un pour cause de COVID-19 et l'autre des suites d'un arrêt cardio-respiratoire et d'une hémorragie intracrânienne.

Les EI les plus fréquents ont été, dans le groupe abrocitinib 200 mg et dupilumab 300 mg respectivement :

- de l'acné : 12,7 % *versus* 2,7 % ;
- une aggravation de la dermatite atopique : 4,7 % *versus* 3,8 % ;
- une rhinopharyngite : 3,9 % *versus* 3,3 % ;
- une élévation des CPK : 3,9 % *versus* 3,6 % ;
- une folliculite : 3,3 % *versus* 0,8 % ;
- une infection urinaire : 2,2 % *versus* 1,9 % ;

- des migraines : 13,0 % *versus* 6,6 % ;
- une conjonctivite : 2,2 % *versus* 9,6 % et
- des nausées : 19,3 % *versus* 2,2 %.

Les EI liés au traitement les plus fréquents ont été, dans le groupe abrocitinib 200 mg et dupilumab 300 mg respectivement :

- des nausées : 16,9 % *versus* 1,6 % ;
- une conjonctivite : 1,4 % *versus* 7,7 % ;
- une folliculite : 2,2 % *versus* 0,3 % ;
- un herpès simplex : 2,2 % *versus* 0,5 % ;
- un herpès zoster : 2,5 % *versus* 0,5 % ;
- un herpès oral : 1,9 % *versus* 2,5 % ;
- des migraines : 7,2 % *versus* 2,5 % ;
- de l'acné : 10,8 % *versus* 2,5 %.

7.3.1.2 Etude JADE COMPARE *versus* placebo et dupilumab

La durée d'exposition médiane au traitement a été similaire entre les deux groupes, respectivement 111 jours pour le traitement par abrocitinib 100 mg et pour le traitement par placebo et 112 jours pour le traitement par abrocitinib 200 mg ou dupilumab 300 mg.

Au total, après 20 semaines de traitement, 238 patients du groupe abrocitinib 100 mg, 226 patients du groupe abrocitinib 200 mg, 131 patients du groupe placebo et 242 patients du groupe dupilumab 300 mg ont reçu au moins une dose de traitement et étaient évaluable pour la population de tolérance.

Au cours de l'étude JADE COMPARE, 50,8 % des patients du groupe abrocitinib 100 mg, 61,9 % des patients du groupe abrocitinib 200 mg, 53,4 % des patients du groupe placebo et 50,0 % des patients du groupe dupilumab ont eu au moins un EI. Parmi ces EI, 21,8 %, 30,5 %, 18,6 % et 18,3 % respectivement dans les groupes abrocitinib 100 mg, abrocitinib 200 mg, placebo et dupilumab 300 mg ont été considérés comme liés au traitement. Seuls 2,5 %, 4,4 %, 3,8 % et 3,3 % de ces EI ont conduit à l'arrêt de l'étude.

Les EI les plus fréquemment rapportés dans les groupes abrocitinib 100 mg, abrocitinib 200 mg, placebo et dupilumab sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Les EI les plus fréquemment rapportés dans l'étude JADE COMPARE

	Abrocitinib 100 mg	Abrocitinib 200 mg	Placebo	Dupilumab
Acné (%)	2,9	6,6	0	1,2
Rhinopharyngite (%)	9,2	6,6	6,9	9,5
IVAS* (%)	5,0	4,0	4,6	3,7
Nausées (%)	4,2	11,1	1,5	2,9
Folliculite (%)	1,7	1,8	3,1	0,8
Elévation des CPK (%)	2,9	2,7	2,3	0,8
Aggravation de la DA (%)	2,9	1,3	3,8	0,8

*IVAS : infection des voies aériennes supérieures

Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés dans les groupes abrocitinib 100 mg, abrocitinib 200 mg, placebo et dupilumab sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés dans l'étude JADE COMPARE

	Abrocitinib 100 mg	Abrocitinib 200 mg	Placebo	Dupilumab
Nausées (%)	2,1	10,2	1,5	2,1
Conjonctivite (%)	0,4	0,4	0,8	2,5
Folliculite (%)	0	0,4	2,3	0,4
Herpès simplex (%)	0,8	2,2	0	0
Rhinopharyngite (%)	3,8	1,8	2,3	2,1
Vertiges (%)	0,4	2,2	0	0
Migraines (%)	0,8	2,2	0	1,7
Acné (%)	1,7	3,5	0	2

Le pourcentage d'EI graves paraît plus important dans le groupe placebo (3,8 %) comparativement aux groupes abrocitinib 100 mg (2,5 %), abrocitinib 200 mg (0,9 %) et dupilumab 300 mg (0,8 %). Aucun décès n'a été rapporté bien qu'un développement tumoral ait été rapporté pour deux patients : un carcinome épidermoïde dans le groupe abrocitinib 200 mg et un cancer cutané non-mélanome dans le groupe dupilumab.

7.3.1.3 Etude JADE MONO-1 versus placebo

La durée d'exposition médiane au traitement a été similaire entre les deux groupes, respectivement 84 jours pour le traitement par placebo et 85 jours pour le traitement par abrocitinib 100 mg et 200 mg.

Au total, 156 patients du groupe abrocitinib 100 mg, 154 patients du groupe abrocitinib 200 mg et 77 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 JADE MONO-1, 69,2 % des patients du groupe abrocitinib 100 mg, 77,9 % des patients du groupe abrocitinib 200 mg ont eu un EI, contre 57,1 % dans le groupe placebo. Parmi ces EI, 49,4 % dans le groupe abrocitinib 100 mg, 56,5 % dans le groupe abrocitinib 200 mg et 36,4 % dans le groupe placebo ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur. Concernant le pourcentage d'arrêts prématurés d'étude, 5,8 % dans les 2 groupes abrocitinib et 9,1 % dans le groupe placebo de patients ayant arrêté l'étude à cause d'un EI. Aucun décès n'a été rapporté durant l'étude.

Les EI les plus fréquents ont été, dans les groupes abrocitinib 100 mg, 200 mg et placebo, respectivement :

- de l'acné : 0,6 % et 2,6 % et 0 % ;
- une aggravation de la dermatite atopique : 14,1 % et 5,2 % et 16,9 % ;
- une rhinopharyngite : 14,7 % et 11,7 % et 10,4 % ;
- une élévation des CPK : 1,9 % et 3,2 % et 0 % ;
- une rhinopharyngite : 7,1 % et 7,1 % et 6,5 % ;
- des migraines : 7,7 % et 9,7 % et 2,6 % ;
- une conjonctivite : 2,6 % et 2,6 % et 0 % ;
- des nausées : 9,0 % et 20,1 % et 2,6 %.

7.3.1.4 Etude JADE MONO-2 versus placebo

La durée d'exposition médiane au traitement a été similaire entre les trois groupes, respectivement 82 jours pour le traitement par placebo et 84 jours pour le traitement par abrocitinib 100 mg ou 200 mg.

Au total, 158 patients du groupe abrocitinib 100 mg, 155 patients du groupe abrocitinib 200 mg et 78 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 JADE MONO-2, 62,7 % des patients du groupe abrocitinib 100 mg, 65,8 % des patients du groupe abrocitinib 200 mg ont eu au moins un EI, contre 53,8 % dans le groupe placebo. Parmi ces EI, 60,8 % dans le groupe abrocitinib 100 mg, 65,8 % dans le groupe abrocitinib 200 mg et 51,3 % dans le groupe placebo ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur. Durant l'étude JADE MONO-2, 3,8 % des patients du groupe abrocitinib 100 mg et 3,2 % dans le groupe abrocitinib 200 mg contre 12,8 % dans le groupe placebo, ont arrêté l'étude à cause d'un EI. Aucun décès a été reporté durant l'étude.

Les EI les plus fréquents ont été, dans les groupes abrocitinib 100 mg, 200 mg et placebo, respectivement :

- de l'acné : 1,3 %, 5,8 % et 0 %,
- une aggravation de la dermatite atopique : 5,7 %, 3,9 % et 15,4 % ;
- une rhinopharyngite : 12,7 %, 7,7 % et 6,4 % ;
- une élévation des CPK : 1,9 %, 3,2 % et 2,6 % ;
- une rhinopharyngite : 8,9 %, 3,2 % et 3,8 % ;
- des migraines : 5,7 %, 7,7 % et 2,6 % ;
- des vomissements : 1,3 %, 5,2 % et 1,3 % ;
- des nausées : 7,6 %, 14,2 % et 2,6 %.

Les EI liés au traitement les plus fréquents ont été, dans les groupes abrocitinib 100 mg, abrocitinib 200 mg et placebo, respectivement :

- une thrombocytopénie : 0 %, 2,6 % et 0 % ;
- des nausées : 4,4 %, 13,5 % et 0 % ;
- une infection : 7,6 %, 8,4 % et 5,1 % ;
- une douleur abdominale haute : 0,6 %, 3,9 % et 0 % ;
- des vomissements : 0,6 %, 3,9 % et 0 % ;
- une élévation des CPK : 1,3 %, 2,6 % et 0 % ;
- de l'urticaire : 0 %, 0 % et 2,6 % ;
- des migraines : 2,5 %, 2,6 % et 5,8 % ;
- une aggravation de la DA : 0 %, 0 % et 2,6 %.

7.3.1.5 Etude JADE REGIMEN versus placebo

Dans l'étude JADE REGIMEN, la durée de traitement a été ≥ 10 semaines pour 92,6 % des patients et l'exposition médiane à l'abrocitinib a été de 85 jours au cours de la phase ouverte. Au cours de la phase en aveugle, l'exposition médiane a été plus élevée au sein des groupes abrocitinib que dans le groupe placebo (respectivement 273 et 279 jours pour abrocitinib 100 mg et 200 mg, contre 27 jours dans le groupe placebo). La durée de traitement était ≥ 36 semaines pour 70,7 %, 55,1 % et 16,1 % des groupes abrocitinib 200 mg, 100 mg et placebo respectivement.

Durant la phase ouverte de l'étude, les EI plus fréquents ont été des nausées (16,1 %), des migraines (9,7 %), une rhinopharyngite (6,2 %), une acné (5,5 %) et des infections des voies aériennes supérieures (5,1 %).

Durant la phase en double-aveugle, les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés dans les groupes abrocitinib 100 mg, abrocitinib 200 mg et placebo ont été, respectivement :

- une infection des voies aériennes supérieures : 3,0 %, 3,0 % et 2,2 % ;
- une rhinopharyngite : 3,8 %, 6,8 % et 1,9 % ;
- de l'acné : 1,9 %, 3,0 % et 0 % ;
- une élévation des CPK : 1,1 %, 7,9 % et 0,4 % ;
- un herpès simplex : 0,8 %, 2,6 % et 0 % ;
- un herpès zoster : 0,8 %, 3,0 % et 0 % ;
- des migraines : 0,4 %, 2,6 % et 0,4 % ;
- une grippe : 1,9 %, 2,3 % et 0,4 %.

En cas de perte de réponse au cours de la phase en double-aveugle les patients sont entrés dans une phase où ils recevaient de l'abrocitinib 200 mg en association à des traitements topiques

pendant 12 semaines. Pour ces patients, les EI les plus fréquents ont été : des infections des voies aériennes supérieures (6,0 %), de rhinopharyngite (4,8 %), de dermatite atopique (4,0 %), de nausées et migraines (3,4 % chacun).

Arrêts de traitement :

- **Phase ouverte** : 50 (4,1 %) patients ont arrêté l'étude en raison d'un EI, parmi lesquels, 34 ont présentés des EI considérés comme liés au traitement par l'investigateur. Il s'agissait majoritairement : de troubles cutanés et sous-cutanés (0,8 %, n = 10), une aggravation de la dermatite atopique (0,6 %, n = 7), des migraines (0,5 %, n = 6) et des nausées (0,4 %, n = 5). Un total de 11 patients ayant arrêté l'étude au moment de la phase ouverte, l'ont fait en lien avec un EI sévère.
- **Phase en double-aveugle** : 32 (4,0 %) patients ont arrêté l'étude en raison d'un EI, parmi lesquels, 18 ont eu des EI considérés comme liés au traitement par l'investigateur. Un total de 11 patients ayant arrêté l'étude au moment de la phase en double-aveugle en raison d'un EI sévère.

Concernant les EI graves, leur incidence était globalement faible au cours de l'étude. Un total de 43 patients a rapporté un EI grave au cours de l'étude, le plus souvent des infections (6 EI graves soit 0,5 % durant la phase en ouverte).

Enfin, un décès a été recensé au cours de l'étude, cet événement n'a pas été considéré comme étant lié au traitement par l'investigateur.

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

Le résumé des risques du PGR de CIBINQO (abrocitinib) (V0.4 24/07/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Événements thrombotiques, y compris embolie pulmonaire Herpès zoster
Risques importants potentiels	Infections graves et opportunistes Tumeurs Événements cardiovasculaires majeurs Myopathies (rhabdomyolyse inclus) Perforation gastro-intestinale Toxicité embryo-fœtale après exposition in utero Altération de la croissance et du développement osseux en cas d'utilisation non autorisée chez les patients pédiatriques <18 ans
Informations manquantes	Tolérance à long terme

En plus des mesures de routine de minimisations des risques, 3 études de pharmacovigilance ont été demandées par l'EMA :

- **B7451084** : étude en vie réelle dont l'objectif est d'estimer et de comparer les taux d'incidence des risques importants identifiés et potentiels du PGR entre des patients atteints de dermatite atopique traités par abrocitinib et des patients atteints de dermatite atopique recevant des traitements systémiques appropriés (y compris le dupilumab). Les résultats finaux de l'étude sont attendus pour décembre 2034.
- **B7451085** : étude dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité des mesures de minimisations des risques pour l'abrocitinib dans l'Union Européenne, en utilisant les bases de données de santé. Les résultats finaux sont attendus pour décembre 2028.
- **B7451015** : une étude d'extension dont l'objectif est d'évaluer la tolérance à long terme de l'abrocitinib 100 mg et 200 mg, une fois par jour, avec ou sans traitement topique chez des patients adultes et adolescents qui ont déjà participé à un essai évaluant l'abrocitinib dans la dermatite atopique. Les résultats finaux sont attendus pour décembre 2025.

7.3.3 Données issues des PSUR

Sans objet.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les suivants : nausées (15,1 %), céphalées (7,9 %), acné (4,8 %), herpès simplex (4,2 %), créatine phosphokinase sanguine augmentée (3,8 %), vomissements (3,5 %), sensations vertigineuses (3,4 %) et douleur abdominale haute (2,2 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents sont les infections (0,3 %) (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Au total, 3 128 patients ont été traités par abrocitinib au cours des études cliniques sur la dermatite atopique, ce qui représente 2 089 patient-années d'exposition. 994 patients ont été exposés à au moins 48 semaines de traitement. Cinq études contrôlées versus placebo ont été intégrées (703 patients sous 100 mg une fois par jour, 684 patients sous 200 mg une fois par jour et 438 patients sous placebo) pour évaluer la sécurité de l'abrocitinib par rapport au placebo pendant une durée maximale de 16 semaines.

Le tableau 2 présente les effets indésirables observés dans les études cliniques sur la dermatite atopique, présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence, selon les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 – Effets indésirables

Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations		Herpès simplex ^a Zona ^b	Pneumonie
Affections hématologies et du système lymphatique			Thrombocytopénie Lymphopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hyperlipidémie ^c
Affections du système nerveux		Céphalées Sensations vertigineuses	
Affections vasculaires			Evénements thrombotique, y compris embolie pulmonaire ^d
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements Douleur abdominale haute	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné	
Investigations		Créatine phosphokinase sanguine augmentée $> 5 \times$ LSN ^e	

a. L'herpès simplex inclut l'herpès oral, l'herpès simplex ophtalmique, l'herpès génital et la dermatite herpétique.

b. Le zona inclut le zona ophtalmique.

c. L'hyperlipidémie inclut la dyslipidémie et l'hypercholestérolémie.

d. Les événements thrombotiques incluent la thrombose veineuse profonde.

e. Inclut les changements détectés lors de la surveillance biologique (voir texte ci-dessous). »

Pour information, le RCP mentionne les EI d'intérêt particulier suivants :

- infections
- évènements thrombotiques, y compris l'embolie pulmonaire (EP)
- thrombocytopénie
- lymphopénie
- élévation des lipides
- élévation de la CPK

- nausées

Pour plus d'information sur ces EI, voir le RCP¹⁸.

07.4 Résumé & discussion

CIBINQO (abrocitinib) a obtenu une AMM dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère **de l'adulte** nécessitant un traitement systémique. Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande d'inscription dans cette indication (excluant l'adolescent), les résultats de 5 études de phase III de supériorité, randomisées, en double-aveugle.

Parmi ces études on distingue :

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

Deux doses d'abrocitinib ont été évaluées : 100 mg et/ou 200 mg par jour selon les études. La posologie maximale autorisée est de 200 mg/jour selon le RCP.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Etude JADE DARE (n = 727), versus dupilumab chez l'adulte, en association aux traitements de fond topiques

Les patients inclus dans cette étude avaient en moyenne 36 ans, une surface corporelle atteinte moyenne de 42,5 %, une maladie modérée (IGA < 4) dans 60 % des cas et sévère (IGA = 4) dans 40 % des cas, un score moyen EASI de 28,1 et score de prurit maximal moyen NRS hebdomadaire de 7,4.

Les patients ont été randomisés dans un rapport 1 :1 pour recevoir l'abrocitinib 200 mg ou le dupilumab 300 mg. Dans le groupe abrocitinib, les patients ont reçu une dose quotidienne de 200 mg (+ placebo SC une fois toutes les 2 semaines), et dans le groupe dupilumab 300 mg les patients ont reçu une dose de charge de 600 mg à l'inclusion puis 300 mg toutes les deux semaines (+ placebo par voie orale une fois par jour), pendant 26 semaines.

Les résultats ont montré la supériorité de l'abrocitinib 200 mg par rapport au dupilumab :

- sur les critères de jugement principaux évalués à 2 et 4 semaines (population ITTm) :
 - **Pourcentage de répondeurs au score de prurit PP-NRS 4 à S2** : 48,2 % *versus* 25,5 %, soit une différence de 22,6 % (p < 0,0001) ;
Pourcentage de répondeurs EASI-90 à S4 : 28,5 % *versus* 14,6 %, soit une différence de 14,1 % (p < 0,0001) ;
- et sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé :
 - **Pourcentage de répondeurs EASI-90 à S16** : 54,3 % *versus* 41,9 %, soit une différence de 12,4 % (p < 0,0008).

Etude JADE COMPARE (n = 838), versus placebo et versus dupilumab chez l'adulte, en association aux traitements de fond topiques

Les patients inclus dans cette étude avaient en moyenne 37,7 ans, une surface corporelle atteinte moyenne de 48,5 %, une maladie modérée (IGA < 4) dans 65 % des cas et sévère (IGA = 4) dans 35 % des cas, un score moyen EASI de 30,9 et un score de prurit maximal moyen NRS hebdomadaire de 7,3.

Dans les groupes abrocitinib, les patients ont reçu une dose quotidienne de 100 mg ou 200 mg, dans le groupe dupilumab les patients ont une dose de charge de 600 mg à l'inclusion puis 300 mg toutes les deux semaines, dans les 2 groupes placebo les patients ont reçu un comprimé placebo par voie orale une fois par jour et une injection placebo en sous cutanée tous les 15 jours, pendant 16 semaines, suivie de 100 mg ou 200 mg d'abrocitinib pendant 4 semaines. Ils ont été randomisés dans un rapport 4 :4 :4 :1 :1 pour recevoir respectivement l'abrocitinib 100 mg ou 200 mg (+ placebo correspondant), le dupilumab 300 mg (+ placebo correspondant) ou un placebo oral + un placebo SC dans les deux groupes restants.

¹⁸ RCP CIBINQO : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information_fr.pdf
HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation
Avis version définitive

Les résultats ont montré la supériorité de l'abrocitinib, aux doses de 100 mg et 200 mg, par rapport au placebo sur l'ensemble des critères de jugement hiérarchisés, notamment en termes de réponse IGA 0 ou 1 avec une réduction du score ≥ 2 points par rapport à l'inclusion et de réponse EASI-75 évalués à la semaine 12 (critères de jugement principaux) :

Réponse IGA 0 ou 1 et amélioration ≥ 2 points, à la semaine 12 (comparaison au placebo) :

- 12,9 % dans le groupe placebo ;
- 34,8 % dans le groupe abrocitinib 100 mg, soit une différence de 22,1 % ($p < 0,0001$) ;
- 47,5 % dans le groupe abrocitinib 200 mg, soit une différence de 35,0 % ($p < 0,0001$) ;
- 38,8 % dans le groupe dupilumab 300 mg ;

EASI-75 à la semaine 12 (comparaison au placebo) :

- 30,6 % dans le groupe placebo ;
- 60,3 % dans le groupe abrocitinib 100 mg, soit une différence de 29,7 % ($p < 0,0001$) ;
- 71,0 % dans le groupe abrocitinib 200 mg, soit une différence de 40,4 % ($p < 0,0001$) ;
- 65,5 % dans le groupe dupilumab 300 mg.

La comparaison du dupilumab par rapport au placebo et celle de l'abrocitinib par rapport au dupilumab sur ces critères de jugement n'était pas prévue dans le plan d'analyse statistique.

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- Les résultats ont montré la supériorité de l'abrocitinib sur la réponse PP-NRS 4 à la semaine 2 par rapport au placebo pour les deux doses 200 mg et 100 mg.
- **La supériorité de l'abrocitinib par rapport au dupilumab a été démontrée sur ce même critère pour la dose de 200 mg (49,1 % versus 26,4 %, $p < 0,0001$) mais pas pour la dose de 100 mg (31,8 % versus 26,4 %, $p = 0,2080$).**

Par conséquent, il ne pouvait être procédé à l'analyse des tests suivants dans la séquence hiérarchique : comparaison des deux doses d'abrocitinib sur la réponse PP-NRS 4 (prurit) évaluée à la semaine 2 et comparaison au placebo sur les réponses IGA 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 et EASI-75 évaluées à la semaine 16.

Etude JADE MONO-1 (n = 387) et JADE MONO-2 (n = 391), versus placebo, chez l'adulte et l'adolescent (à partir de 12 ans)

Les patients inclus dans ces études avaient des critères d'inclusions identiques à ceux des études JADE DARE et JADE COMPARE excepté l'âge puisque ces dernières n'avaient inclus que des adultes.

Les résultats de ces études ont été cohérents avec ceux de l'étude COMPARE pour la comparaison au placebo. La supériorité de l'abrocitinib 100 mg et 200 mg par rapport au placebo sur l'ensemble des critères de jugement étudiés, notamment en termes de réponses IGA 0 ou 1, PASI-75 (critères de jugement principaux) et PP-NRS4 évaluées à la semaine 12 :

Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1, avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion, à la semaine 12 :

- JADE MONO-1 : 23,7 % et 43,8 % dans les groupes abrocitinib 100 mg et 200 mg versus 7,9 % dans le groupe placebo (respectivement, $p = 0,0037$ et $p < 0,0001$),
- JADE MONO-2 : 28,4 % et 38,1 % dans les groupes abrocitinib 100 mg et 200 mg versus 9,1 % dans le groupe placebo (respectivement, $p = 0,0008$ et $p < 0,0001$).

Pourcentage de répondeurs EASI-75 à S12 :

- JADE MONO-1 : 39,7 % et 62,7 % dans les groupes abrocitinib 100 mg et 200 mg versus 11,8 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$ pour les 2 comparaisons),
- JADE MONO-2 : 44,5 % et 61,0 % dans les groupes abrocitinib 100 mg et 200 mg versus 10,4 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$ pour les 2 comparaisons).

La supériorité de l'abrocitinib aux doses de 100 mg et 200 mg a également été démontrée sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés, parmi lesquels :

Pourcentage de répondeurs PP-NRS4 à la semaine 12 :

- JADE MONO-1 : 37,7 % et 57,2 % dans les groupes abrocitinib 100 mg et 200 mg *versus* 15,3 % dans le groupe placebo (respectivement, $p = 0,0003$ et $p < 0,0001$),
- JADE MONO-2 : 45,2 % et 55,3 % dans les groupes abrocitinib 100 mg et 200 mg *versus* 11,5 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$ pour les 2 comparaisons).

Etude JADE REGIMEN (n = 1235), *versus* placebo, chez l'adulte et l'adolescent (à partir de 12 ans)

L'étude a été conçue pour évaluer, comparativement au placebo, le maintien de l'effet du traitement au cours de la phase d'entretien chez des patients répondeurs à un traitement d'induction par abrocitinib 200 mg un fois par jour pendant 12 semaines. Au cours de la phase d'entretien randomisée, en double-aveugle, deux doses d'abrocitinib, 100 mg et 200 mg, ont été comparées au placebo.

Les patients inclus dans cette étude avaient en moyenne 32 ans, une surface corporelle atteinte moyenne de 47 %, une maladie modérée (IGA < 3) chez environ 65 % des patients et une maladie sévère chez plus de 35 % des patients, un score EASI moyen de 30,3 et un score NRS d'environ 7. Le critère de jugement principal était la perte de réponse nécessitant un traitement de recours durant la période d'entretien (méthode de Kaplan-Meier). La perte de réponse était considérée comme une poussée de la maladie et définie par une perte d'au moins 50 % de la réponse EASI obtenue à la semaine 12 et un score IGA ≥ 2 .

La probabilité de non-poussée au cours de la période d'entretien a été plus faible dans le groupe placebo (19,1 %) que dans les groupes abrocitinib 200 mg (81,1 %, $p < 0,0001$) et abrocitinib 100 mg (57,4 %, $p < 0,0001$).

Par ailleurs, le pourcentage de patients ayant maintenu un score IGA < 2 à l'issue de la période d'entretien a été plus important dans les groupes abrocitinib 200 mg (44,9 %) et abrocitinib 100 mg (28,2 %) que dans le groupe placebo (7,2 %, $p < 0,0001$ pour les deux comparaisons).

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée à l'aide de différentes échelles de qualité de vie dans les études décrites ci-dessus, toutefois, il ne peut être tenu compte des résultats relatifs à ces critères de jugement qui doivent être considérés comme exploratoires dans la mesure où aucune mesure de gestion du risque d'inflation du risque alpha n'a été prévue pour ces critères dans le protocole de ces études.

► Tolérance

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

Les événements indésirables les plus fréquemment observés avec l'abrocitinib ont été l'acné, les nausées, les céphalées, les vomissements, une élévation des CPK, des douleurs abdominales hautes, un herpès simplex et des vertiges.

Dans l'étude JADE-DARE *versus* dupilumab, les EI les plus fréquents ont été, dans le groupe abrocitinib 200 mg et dupilumab 300 mg respectivement de l'acné (12,7 % *versus* 2,7 %), une aggravation de la dermatite atopique (4,7 % *versus* 3,8 %), une rhinopharyngite (3,9 % *versus* 3,3 %), une élévation des CPK (3,9 % *versus* 3,6 %), une folliculite (3,3 % *versus* 0,8 %), une infection urinaire (2,2 % *versus* 1,9 %), des migraines (13,0 % *versus* 6,6 %), une conjonctivite (2,2 % *versus* 9,6 %) et des nausées (19,3 % *versus* 2,2 %).

Par ailleurs, une augmentation dose-dépendante des paramètres lipidiques, d'événements thrombotiques (TVP et EP) et d'infections graves (zona, pneumonies) ont été observés chez des patients recevant l'abrocitinib dans les études cliniques. Il convient de noter que le RCP prévoit le suivi de ces différents événements et paramètres biologiques. Le RCP précise également que l'abrocitinib 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'abrocitinib.

Dans le plan de gestion des risques (PGR), les risques importants identifiés sont les événements thrombotiques, y compris l'embolie pulmonaire, et l'herpès zoster. Les risques importants potentiels sont les risques de tumeur maligne, d'événements cardiovasculaires (notamment des événements cardio-vasculaires majeurs), d'infections graves et opportunistes, de perforation gastro-intestinale, de myopathies (rhabdomyolyse), de toxicité embryo-fœtale après exposition *in utero*, d'altération de

la croissance et du développement osseux en cas d'utilisation non autorisée chez les patients mineurs.

Discussion

L'efficacité de l'abrocitinib, administré oralement aux doses de 100 et 200 mg 1 fois/jour, a été démontrée *versus* placebo, dans des études ayant inclus des adultes et des adolescents âgés de 12 et plus atteints de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique, non seulement en monothérapie (3 études) mais aussi en association à un traitement de fond topique (2 études). Par ailleurs, la supériorité de l'abrocitinib 200 mg, a été démontrée chez l'adulte comparativement au dupilumab (anti-IL4 et anti-IL13), les traitements étant associés aux traitements de fond topiques. L'efficacité de l'abrocitinib a été plus importante avec la dose de 200 mg comparativement à la dose de 100 mg sur un critère de jugement évaluant le prurit à la semaine 2.

Les études sont de bonne qualité méthodologique avec une hiérarchisation des critères de jugement principaux et d'une série de critères de jugement secondaires, ce qui a permis la démonstration d'une supériorité *versus* placebo ou *versus* dupilumab sur des critères de sévérité tels que les réponses IGA 0 ou 1 et EASI-75, classiquement utilisés dans l'évaluation des médicaments de la dermatite atopique, mais aussi sur la réponse EASI-90 (*versus* dupilumab), 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.

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

- Aucun patient français n'a été inclus dans aucune des 5 études, cependant, d'autres pays européens étaient représentés parmi les centres investigateurs.
- La supériorité de l'abrocitinib par rapport au dupilumab a été démontrée dans l'étude JADE DARE en termes de réponse IGA 0 ou 1 (avec réduction du score ≥ 2) et de réponse EASI-90 à la semaine 16 uniquement à la dose de 200 mg. Il est regrettable que la dose usuelle de 100 mg n'ait pas été évaluée dans cette étude, compte tenu d'une efficacité attendue moindre avec la dose de 100 mg au vu des résultats de l'étude JADE COMPARE. En effet, dans cette étude, aucune différence significative n'a été démontrée avec la dose d'abrocitinib de 100 mg *versus* dupilumab sur le pourcentage de répondeurs PP-NRS 4 à la semaine 2. On ne dispose d'aucune donnée à plus long terme comparativement au dupilumab dans l'étude JADE COMPARE.
- On ne dispose pas de données *versus* ciclosporine, qui est actuellement le traitement systémique de 1^{ère} intention après échec des dermocorticoïdes. Aucun des autres traitements systémiques actuellement disponibles n'a été comparé à la ciclosporine, par conséquent, la place de ces médicaments dans la stratégie se situe après échec de la ciclosporine.
- On ne dispose pas de données chez les patients en échec de la ciclosporine, place actuelle dans la stratégie thérapeutique des autres traitements systémiques actuellement disponibles. Dans les études cliniques fournies, on dispose uniquement des analyses en sous-groupes exploratoires chez les patients ayant des antécédents de traitement systémique (10 à 15 % des patients avaient un antécédent de traitement par ciclosporine). Les résultats de ces analyses ont suggéré la supériorité de l'abrocitinib 100 mg et 200 mg, en monothérapie ou en association à des traitements de fond topiques, par rapport au placebo dans les deux sous-groupes de patients avec ou sans antécédents de traitements systémiques (résultats non présentés du fait de leur caractère exploratoire).
- Il persiste également un doute sur la transposabilité des résultats dans la mesure où la posologie variable en traitement d'entretien telle que recommandé par le RCP et la dose de 50 mg par jour n'ont pas été évaluées dans les études cliniques. Pour rappel, le RCP précise qu'au cours du traitement, la dose peut être diminuée ou augmentée en fonction de la tolérance et de l'efficacité et qu'en traitement d'entretien, la dose efficace la plus faible doit être envisagée. Par ailleurs, le dosage de CIBINQO (abrocitinib) à 50 mg a été autorisé en l'absence d'évaluation de la dose de

50 mg par jour dans les études. Le CHMP a considéré que cette dose serait particulièrement adaptée aux patients qui ont un risque accru d'exposition en raison de la sévérité de la maladie et en cas de co-médication.

Le profil de tolérance de l'abrocitinib dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique a été similaire à celui retrouvé avec les autres inhibiteurs de janus kinases déjà évalués par la Commission (baricitinib et upadacitinib). Il a été retrouvé une incidence plus élevée d'événements indésirables dans les groupes abrocitinib par rapport au placebo ou au dupilumab. Néanmoins, il faut noter avec l'abrocitinib un pourcentage plus important d'acné, de folliculite, de migraines et de nausées mais un pourcentage moins important de conjonctivite qu'avec le dupilumab.

De plus, contrairement au dupilumab, l'abrocitinib nécessite le suivi de divers paramètres biologiques (hématologiques et lipidiques) à l'instauration et au cours du traitement. L'abrocitinib est également contre-indiqué chez la femme enceinte et une contraception efficace doit être mise en place chez la femme en âge de procréer, ce qui n'est pas le cas avec le dupilumab pour lequel le RCP précise qu'il peut être utilisé pendant la grossesse si le bénéfice attendu est supérieur au risque pour le fœtus.

Une importance particulière doit être portée aux risques importants mentionnés dans le PGR : les risques importants identifiés que sont les événements thrombotiques, y compris les embolies pulmonaires et l'herpès zoster, et les risques importants potentiels tels que les cancers, les infections graves et opportunistes, les événements cardiovasculaires (notamment les événements cardiovasculaires majeurs), les myopathies, une perforation gastro-intestinale, la toxicité embryo-fœtale après l'exposition *in utero*, l'altération de la croissance et du développement osseux en cas d'utilisation non autorisée chez les patients mineurs.

Il convient de noter qu'une réévaluation de la classe des anti-JAK dont CIBINQO (abrocitinib) est en cours par le PRAC (« Pharmacovigilance Risk Assessment Committee ») à l'EMA (« European Medicine Agency »). Les conclusions sur les risques associés à l'utilisation de ces anti-JAK sont attendues pour juin 2022.

Par ailleurs, en raison de la découverte d'effets néfastes (mentionnés dans le PGR) sur le développement osseux dans les études pré-cliniques et des incertitudes quant à la pertinence de ces résultats pour les adolescents en croissance, l'AMM a été obtenue uniquement dans la population restreinte aux adultes âgés de plus de 18 ans.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, et malgré les limites en termes de transposabilité évoquées ci-dessus, il est attendu un impact supplémentaire de CIBINQO (abrocitinib) sur la morbidité comparativement au dupilumab. Aucun impact supplémentaire n'a été démontré en termes de qualité *versus* placebo ou *versus* dupilumab.

En conséquence, CIBINQO (abrocitinib) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.5 Programme d'études

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

▸ Etudes cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
JADE MOA Dermatite atopique modérée à sévère	Phase IIa, randomisée, double aveugle, multicentrique, en groupe parallèle, à trois groupes (abrocitinib 100 mg, abrocitinib 200 mg, placebo) évaluant le mécanisme d'action. L'objectif est d'investiguer la corrélation entre les résultats d'efficacité et la variation des biomarqueurs de la peau et sanguin chez les patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère.	1 ^{er} semestre 2022
JADE EXTEND	Phase III, étude d'extension à long terme, multicentrique, évaluant l'efficacité et la tolérance d'abrocitinib avec ou sans traitement	1 ^{er} semestre 2024

<p>Dermatite atopique modérée à sévère</p>	<p>topique chez les patients âgés de 12 ans et plus avec une dermatite atopique modérée à sévère</p>	
--	--	--

► Etudes en vie réelle

Registre BioDay : registre néerlandais prospectif évaluant l'utilisation des nouveaux traitements systémiques dans la prise en charge des patients atteints de dermatite atopique en pratique courante.

RegistreTREAT NL (TREATment of ATopic Eczema, the Netherlands) : registre national prospectif évaluant les enfants et adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère et recevant un traitement par photothérapie ou un traitement systémique.

TREATgermany : registre national allemand pour les patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère.

Registre Corrona : registre prospectif américain dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements dans la dermatite atopique.

7.5.2 Dans d'autres indications

Indication	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<p>Prurigo nodulaire et prurit chronique</p>	<p>Etude interventionnelle de phase 2, non randomisée ouverte avec deux groupes parallèles, l'un avec des patients atteints de prurigo nodulaire et l'autre avec des patients atteints de prurit chronique.</p>	<p>2^{ème} semestre 2022</p>

08 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.

Selon les recommandations internationales¹¹, 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 deux traitements biologiques anti-interleukines administrés par voie sous-cutanée, le dupilumab (anti-IL4 et anti-IL13, en 2017) et le tralokinumab (anti-IL13, en juin 2021), et de deux inhibiteurs de janus kinase administrés par voie orale, le baricitinib (anti-JAK 1 et 2, 2020) et l'upadacitinib (anti JAK1 et JAK1/3, en 2021). Ces traitements sont recommandés par la Commission de la Transparence en cas d'échec d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

A noter, qu'un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de RINVOQ (upadacitinib) a été adopté par la Haute autorité de santé le 25 Novembre 2021 dans l'indication suivante : « Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements commercialement disponibles. »

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

Place de CIBINQO (abrocitinib) dans la stratégie thérapeutique :

En l'état actuel des données, en l'absence de comparaison directe de l'abrocitinib (anti-JAK1) 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, CIBINQO 50 mg, 100 mg et 200 mg (abrocitinib) 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'abrocitinib, 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 et lipidiques), sa contre-indication en cas de grossesse comme pour les autres anti-JAK, de même que les incertitudes en termes de tolérance, notamment celles relatives aux risques d'événements cardio-vasculaires majeurs et thromboemboliques et au risque cancérigène, mentionnés dans le PGR de l'abrocitinib et communs aux autres anti-JAK.

La supériorité de l'abrocitinib par rapport au dupilumab a été démontrée uniquement à la dose de 200 mg, qui correspond selon le RCP à la dose quotidienne maximale.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés. La Commission souhaite rappeler que l'abrocitinib 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 1 mois suivant la dernière dose d'abrocitinib (voir le RCP et <http://lecrat.fr/> et pour plus de précisions).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► 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.

► Les spécialités CIBINQO 50 mg, 100 mg et 200 mg (abrocitinib), comprimés pelliculés sont des traitements à visée symptomatique suspensive.

► Faute de données comparatives directes *versus* ciclosporine (traitement systémique de 1^{ère} intention), le rapport efficacité/effets indésirables de l'abrocitinib n'est pas établi chez les patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère en échec des traitements topiques et naïfs de ciclosporine.

Par conséquent, son rapport efficacité/effets indésirables est considéré comme important uniquement chez les patients en échec de la ciclosporine.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

► CETTE SPECIALITE EST UN TRAITEMENT SYSTEMIQUE DE 2^{EME} LIGNE RESERVE AUX ADULTES ATTEINTS DE DERMATITE ATOPIQUE MODEREE A SEVERE EN CAS D'ECHEC, D'INTOLERANCE OU DE CONTRE-INDICATION A 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 :
 - o d'un impact démontré en termes de morbidité (notamment sur les réponses IGA 0 ou 1, EASI-75, EASI-90 et prurit) selon les études *versus* placebo ou *versus* dupilumab, en monothérapie ou en association de traitement de fond topique chez l'adulte.
 - o d'une tolérance comportant, des risques importants identifiés (événements thrombotiques, herpès zoster), des incertitudes notamment pour les risques importants potentiels cardio-vasculaires majeurs, d'infections graves et opportunistes et de tumeurs mentionnés dans le PGR, et une contre-indication en cas de grossesse,
 - o 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 et lipidiques,
 - de la nécessité de mettre en place une contraception efficace chez la femme en âge de procréer,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités CIBINQO 50 mg, 100 mg et 200 mg (abrocitinib), comprimés pelliculés 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.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

► **Dans l'indication retenue pour le remboursement**

Compte tenu :

- de la démonstration dans des études ayant inclus des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique :
 - de la supériorité de l'abrocitinib 100 mg et 200 mg par rapport au placebo, avec une quantité d'effet importante, en termes de réponses IGA 0 ou 1, EASI-75, et de prurit après 12 semaines de traitement (critères de jugement hiérarchisés), en monothérapie (études JADE MONO-1 et 2) ou en association à un traitement de fond topique (étude JADE COMPARE) chez des patients adultes ou adolescents ;
 - de la supériorité de l'abrocitinib 200 mg par rapport au dupilumab, en termes de réponse EASI-75 à la semaine 16 (54,3 % *versus* 41,9 %, $p < 0,0008$), de réponse EASI-90 à la semaine 4 (28,5 % *versus* 14,6 %, $p < 0,0001$) et du pourcentage de répondeurs PP-NRS4 à la semaine 2 (48,2 % *versus* 25,5 %, $p < 0,0001$), dans l'étude JADE DARE ;
 - de la probabilité d'absence poussée au cours de la période d'entretien chez des patients répondeurs au traitement d'induction, qui a été plus faible dans le groupe placebo (19,1 %) comparativement au groupe abrocitinib 200 mg (81,1 %, $p < 0,0001$) et au groupe abrocitinib 100 mg (57,4 %, $p < 0,0001$) dans l'étude JADE REGIMEN ;

Et malgré :

- l'absence de bénéfice démontré sur la qualité de vie des patients, or celle-ci est particulièrement impactée dans cette maladie ;
- les incertitudes sur le maintien de l'efficacité au-delà de 26 semaines de traitement pour les critères évaluant la sévérité de la maladie et l'intensité du prurit, et au-delà de 52 semaines pour la probabilité d'absence de poussée au cours de la phase d'entretien chez des patients répondeurs au traitement d'induction ;
- une tolérance comparable à celle observée avec les autres inhibiteurs de janus kinases, comportant :
 - des risques importants identifiés (tels que les événements thrombotiques, y compris embolie pulmonaire et le risque d'herpès zoster),
 - des incertitudes pour les risques cardiovasculaires majeurs, les risques d'infections graves, de perforations gastro-intestinales, de myopathies, d'altération de la croissance et cancérogènes notamment,
 - la nécessité du suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques et lipidiques) et
 - une contre-indication en cas de grossesse.

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

► Dans le périmètre non retenu pour le remboursement

Sans objet.

09.3 Population cible

► 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 CIBINQO (abrocitinib) 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.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Le conditionnement en boîte de 30 comprimés permettant 1 mois de traitement est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

En revanche, le conditionnement en boîte de 28 comprimés n'est pas adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement, dans la mesure où il ne permet pas le traitement pour un mois complet 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.

En ce qui concerne la demande d'inscription d'un conditionnement en boîte de 91 comprimés pour chacun de 3 dosages de CIBINQO (abrocitinib) (50 mg, 100 mg et 200 mg), en l'état actuel des données, la Commission n'est pas favorable à la mise à disposition de ces conditionnements permettant 3 mois de traitement dans la mesure où, bien que le médicament soit destiné au traitement d'une maladie chronique, il existe des incertitudes sur la durée effective du traitement dans la pratique clinique réelle compte tenu :

- du schéma posologique variable en fonction de la tolérance et de l'efficacité et de la recommandation de rechercher la dose la plus faible en traitement d'entretien,
- des phénomènes d'échappement thérapeutique fréquents avec les traitements systémiques dans la dermatite atopique, ceux-ci imposant un changement de traitement,
- des nombreuses contre-indications et interactions médicamenteuses avec l'abrocitinib pouvant survenir au cours du traitement et
- des risques de tolérance, avec notamment la nécessité de faire un suivi de divers paramètres biologiques, pouvant conduire à l'arrêt du traitement à tout moment.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission de la Transparence recommande le statut de médicament d'exception pour CIBINQO (abrocitinib) en cohérence avec ses alternatives.

► Autre demande

Compte tenu des inquiétudes en termes de tolérance, la Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude B7451015 demandée dans le PGR, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance à long terme de l'abrocitinib 100 mg et 200 mg, une fois par jour, avec ou sans traitement topique chez des patients adultes et adolescents qui ont déjà participé à un essai évaluant l'abrocitinib dans la dermatite atopique (résultats finaux disponibles en décembre 2025).

De plus, compte tenu des doutes sur la transposabilité des résultats, la Commission souhaite la réalisation dans un délai de 3 ans d'une étude observationnelle post-inscription, dont les objectifs seront de décrire :

- les caractéristiques des patients à l'inclusion, l'histoire de la maladie et les antécédents de traitement,
- l'évolution de la posologie au cours du traitement et la durée des paliers de dose,
- la durée totale du traitement, les arrêts de traitements et leur cause,
- les changements de traitement après l'arrêt de CIBINQO (abrocitinib),
- le suivi des paramètres biologiques hématologiques et lipidiques, tels précisés dans le RCP,
- l'évolution des paramètres d'évaluation de l'efficacité au cours du temps.

Un focus sur les patients recevant la dose de 50 mg par jour devra être réalisé notamment pour décrire la durée du maintien de l'efficacité chez ces patients.

La Commission réévaluera CIBINQO (abrocitinib) sur la base de l'ensemble des données demandées dans un délai maximal de 3 ans. Elle prendra également en compte les conclusions du PRAC à l'EMA sur la réévaluation de la classe des anti-JAK, dont CIBINQO (abrocitinib), attendues pour juin 2022.

La Commission souhaite également être destinataire des autres études demandées dans le PGR, dont les résultats seront disponibles ultérieurement :

- l'étude observationnelle B7451084, dont l'objectif est d'estimer et de comparer les taux d'incidence des risques importants identifiés et potentiels du PGR entre des patients atteints de dermatite atopique traités par abrocitinib et des patients atteints de dermatite atopique recevant des traitements systémiques appropriés (y compris le dupilumab) (résultats finaux seront disponibles en 2034) ;
- l'étude B7451085, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité des mesures de minimisations des risques pour l'abrocitinib dans l'Union Européenne, en utilisant les bases de données de santé et dont les résultats finaux seront disponibles en décembre 2028.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 13/12/2021 Date d'examen et d'adoption : 16/02/2022 Date de nouvel examen et d'adoption : 09/03/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Association Française de l'Eczéma)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>CIBINQO 50 mg, comprimés pelliculés</u> Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 302 425 7 5) Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 302 425 6 8) Boîte de 91 comprimés (CIP : 34009 550 856 3 8) <u>CIBINQO 100 mg, comprimés pelliculés</u> Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 302 425 9 9) Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 302 425 8 2) Boîte de 91 comprimés (CIP : 34009 550 856 4 5) <u>CIBINQO 200 mg, comprimés pelliculés</u> Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 302 426 2 9) Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 302 426 1 2) Boîte de 91 comprimés (CIP : 34009 550 856 6 9)
Demandeur	PFIZER SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 09/12/2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en allergologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Code ATC	D11AH08

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