

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

upadacitinib

RINVOQ 15 mg, 30 mg,

comprimé à libération prolongée

Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 17 novembre 2021

Dermatite atopique

Secteurs : ville et hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce 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.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	6
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	6
4.2	Existence de traitements appropriés	8
4.3	Mise en œuvre du traitement	11
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	11
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	11
5.	Conclusions de la Commission	15
6.	Recommandation de la Commission	16
7.	Informations administratives et réglementaires	16

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de RINVOQ (upadacitinib) 15 mg et 30 mg, comprimé à libération prolongée, dans l'indication « traitement de la dermatite atopique (DA) 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** », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

RINVOQ (upadacitinib) a fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn) à partir du 31 juillet 2019. Ce premier dispositif a été relayé dans un second temps par une ATU de cohorte (ATUc) octroyée le 21 décembre 2020 pour RINVOQ (upadacitinib) 15 mg et RINVOQ (upadacitinib) 30 mg. Cette ATUc a été octroyée jusqu'au 21 décembre 2021, et concerne, à la date du 2 septembre 2021, 171 patients dans l'indication :

- RINVOQ 15 mg, indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique, **en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements commercialement disponibles ;**
- RINVOQ 30 mg, indiqué 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 aux traitements commercialement disponibles en cas de réponse insuffisante à la dose de 15 mg.**

L'indication sollicitée pour la demande d'accès précoce est similaire à celle de l'ATUc et donc restreinte par rapport à celle validée dans l'AMM de RINVOQ (upadacitinib), octroyée le 20 août 2021, dans le « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte **qui nécessite un traitement systémique.** »

Parallèlement à la demande d'autorisation d'accès précoce, une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée le 22/10/2021, qui est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence¹.

2. Indications

Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

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.

Autres indications ayant l'AMM non concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce

L'indication sollicitée pour la demande d'autorisation d'accès précoce est restreinte par rapport à celle de l'AMM. Par conséquent, l'indication de l'AMM non concernée par la demande correspond aux patients qui nécessitent un traitement systémique et qui ne sont pas en échec de l'ensemble des traitements systémiques actuellement disponibles.

¹ Pour rappel, le laboratoire doit effectuer cette demande de prise en charge de droit commun dans le mois qui suit l'AMM.

3. Posologie et mode d'administration

« Le traitement par l'upadacitinib doit être initié et supervisé par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de pathologies pour lesquelles l'upadacitinib est indiqué.

– Adultes

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

Une dose de 30 mg une fois par jour peut être appropriée chez les patients ayant un fort retentissement de la maladie.

Une dose de 30 mg une fois par jour peut être appropriée chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate à la dose de 15 mg une fois par jour.

En traitement d'entretien, la dose efficace la plus faible doit être envisagée.

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

– Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)

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

– Traitements topiques concomitants

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

– Début du traitement

Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients présentant un nombre absolu de lymphocytes (NAL) < 500 cellules/mm³, un nombre absolu de neutrophiles (NAN) < 1 000 cellules/mm³ ou dont les taux d'hémoglobine (Hb) sont < 8 g/dl (voir rubriques 4.4 et 4.8).

– Interruption du traitement

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

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

L'interruption du traitement peut être nécessaire pour la gestion des résultats d'analyse anormaux décrits dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Paramètres biologiques et recommandations de surveillance

Paramètres biologiques	Action	Recommandations de surveillance
Nombre Absolu de Neutrophiles (NAN)	Le traitement doit être interrompu si le NAN est < 1 000 cellules/mm ³ et peut être redémarré dès que la NAN repasse au-dessus de cette valeur	Évaluer au départ, puis au plus tard 12 semaines après l'instauration du traitement. Par la suite, évaluer selon la prise en charge individuelle du patient.
Nombre Absolu de Lymphocytes (NAL)	Le traitement doit être interrompu si le NAL est < 500 cellules/mm ³ et peut être redémarré dès que la NAL repasse au-dessus de cette valeur	
Hémoglobine (Hb)	Le traitement doit être interrompu si le taux d'Hb est < 8 g/dl et peut être redémarré dès que le taux d'Hb repasse au-dessus de cette valeur	
Transaminases hépatiques	Le traitement doit être interrompu temporairement si une lésion hépatique liée au médicament est suspectée	Évaluer au départ et ensuite selon la prise en charge habituelle du patient
Lipides	Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie	12 semaines après le début du traitement et ensuite conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie

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

Populations particulières

— Personnes âgées

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

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

— Insuffisance rénale

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

— Insuffisance hépatique

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

– Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de RINVOQ chez les enfants atteints de dermatite atopique âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Aucune donnée d'exposition clinique n'est disponible chez les adolescents pesant moins de 40 kg (voir rubrique 5.2).

La tolérance et l'efficacité de RINVOQ chez les enfants et les adolescents atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante âgés de 0 à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

– Mode d'administration

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

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de RINVOQ (upadacitinib) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

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'adulte². On estime qu'environ 10 % des patients continuent d'avoir des manifestations d'eczéma à l'âge adulte.

La prévalence de la DA chez l'adulte n'est pas connue avec précision, elle toucherait environ 3,5 % de la population en France et entre 2 et 5 % en Europe^{3,4,5}. Dans l'étude observationnelle GLOBAL

² Hello M. et al. Dermatite atopique de l'adulte. La Revue de médecine interne 2016;37:91-9

³ Harrop J. et al. Eczema, atopy and allergen exposure in adults: A population-based study. Clin Exp Allergy 2007;37:526-35.

⁴ 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

⁵ Etude observationnelle EPI AWARE, avis de la Commission de la Transparence du 11/07/2028 relatif à DUPIXENT (dupilumab).

AWARE⁵, les formes sévères représentaient 7,2 % des DA, 37,4 % des patients qui avaient une forme sévère avaient reçu un traitement systémique et 13,4 % de ces patients avaient arrêté leur traitement systémique au cours des 12 mois précédant l'étude. En rapportant ces données de prévalence à la population adulte française, il peut être estimé qu'environ 6 490 patients ayant une DA sévère sont en échec d'au moins un traitement systémique. Par conséquent, les patients en échec de tous les traitements doivent représenter une très faible proportion de patients.

La DA de l'adulte et de l'adolescent 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 comme chez l'adolescent, 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 caractérisent par des vésicules suintantes et croûteuses et dans certains cas les poussées sont subintrantes aboutissant à un état chronique de peau lichénifiée et constamment prurigineuse.

La DA peut s'accompagner de complications graves telles que l'érythrodermie. C'est une poussée inflammatoire généralisée, grave, qui évolue pendant plus de 6 semaines et atteint la totalité de la peau. Elle peut se compliquer d'infections et de troubles métaboliques, ce qui justifie 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.

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 fort retentissement psychologique (faible estime de soi, anxiété, dépression) et socio-professionnel (impact sur les activités, difficulté à établir ou maintenir des relations sociales voire un évitement des interactions sociales). La prise en charge au quotidien est par ailleurs chronophage, nécessitant plus d'une heure de soins par jour. Par conséquent, l'impact de cette dermatose sur la qualité de vie des patients est important⁸.

Cette description de la maladie et de la dégradation de la qualité de vie qu'elle engendre est corroborée par celle faite par les associations de patients.⁹

Par conséquent, la DA n'est habituellement pas une maladie grave mais elle peut se présenter sous des formes sévères voire très sévères et elle peut s'accompagner de complications graves, notamment une érythrodermie nécessitant une hospitalisation, et de troubles psychologiques importants tels qu'une dépression. La DA n'est pas une maladie rare. Elle impacte fortement la qualité de vie des patients (prurit, troubles du sommeil, retentissement psychosocial important, stigmatisation, traitement chronophage), notamment dans les formes les plus sévères.

Dans les formes modérées à sévères de la dermatite atopique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à tous les traitements systémiques actuellement disponibles, indication faisant l'objet de la présente demande d'accès précoce, la spécialité RINVOQ (upadacitinib) est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

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

⁹ Contribution patient de l'association française de l'Eczéma

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

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, émollients) et de traiter précocement les rechutes.

– Prise en charge chez l'adulte

Selon les recommandations internationales^{10,11,12}, la prise en charge des poussées aiguës repose dans un premier temps sur l'utilisation de traitements topiques (dermocorticoïdes ou en cas d'échec/contre-indication, un inhibiteur de la calcineurine), très efficaces à court terme et bien tolérés, bien que l'adhésion au traitement soit perfectible compte tenu de la corticophobie des patients. En cas d'échec, on peut avoir recours à la technique du « wet wrapping¹³ ».

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.

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 traitements repose sur un niveau de preuves scientifiques insuffisant et doit être limitée dans le temps en raison de leur toxicité.

On dispose également depuis peu de traitements biologiques anti-IL4 et anti-IL13, le dupilumab (2017) ou anti IL-13, le tralokinumab (AMM en juin 2021) administrés par voie SC, et d'un inhibiteur de janus kinase (anti-JAK 1 et 2) administré par voie orale, le baricitinib (2020). Ces traitements sont recommandés par la Commission de la Transparence en cas d'échec d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

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

– Prise en charge chez l'adolescent

Selon les recommandations françaises **Erreur ! Signet non défini.** et internationales^{10,12} la prise en charge des poussées aiguës de DA, chez l'enfant et l'adolescent comme chez l'adulte, repose dans un premier temps sur l'utilisation des dermocorticoïdes, éventuellement avec recours la technique du « wet wrapping¹³ ». Le tacrolimus topique (PROTOPIC) a une AMM dans le traitement de la DA sévère de l'enfant et l'adolescent en cas d'échec ou de contre-indication des dermocorticoïdes et il est proposé dans les recommandations à ce stade de la stratégie, toutefois, la Commission de la

¹⁰ 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.

¹¹ Simpson EL. *et al.* When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:623–33.

¹² 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

¹³ « wet wrap therapy » : Technique de soins locaux qui consiste en une application de bandages humides, préférentiellement la nuit, par-dessus un traitement topique dans le but de diminuer l'inflammation et les démangeaisons.

transparence a considéré que son service médical rendu dans cette tranche d'âge était insuffisant et son remboursement est pris en charge en France uniquement chez l'adulte.

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

En 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 **Erreur ! Signet non défini. Erreur ! Signet non défini.**

En cas d'échec de ces traitements, la ciclosporine est proposée chez l'adolescent, toutefois, dans son AMM son utilisation dans la DA n'est pas recommandée chez les moins de 16 ans. Dans les DA de l'adolescent réfractaires, d'autres immunosuppresseurs systémiques tels que le méthotrexate, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil sont proposés, cependant, leur utilisation est hors AMM **Erreur ! Signet non défini. Erreur ! Signet non défini.**¹⁴. Dans la population pédiatrique, l'utilisation de ces molécules repose sur un niveau de preuve faible et doit être limitée dans le temps en raison d'un profil de tolérance à long terme défavorable.

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

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents (CCP)

Dans le traitement de la DA de l'adulte et de l'adolescent, les comparateurs cliniquement pertinents de RINVOQ (upadacitinib) dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation précoce sont l'ensemble des thérapies utilisées dans la prise en charge de la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec aux traitements disponibles.

4.2.2.1 Médicaments

Pour rappel, 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, les immunosuppresseurs hors AMM, le dupilumab, le baricitinib et le tralokinumab.

Le tralokinumab, a obtenu une AMM dans la DA qui nécessite un traitement systémique très récemment (AMM du 16/06/2021) mais il n'est pas remboursable à ce jour (évaluation en cours par la Commission de la Transparence). Il convient de noter que dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce (échec de tous les traitements disponibles), la spécialité ADTRALZA (tralokinumab) avait obtenu, comme RINVOQ (upadacitinib), une ATU de cohorte dans le traitement de DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique **en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à tous les traitements disponibles**. Toutefois, ce dispositif a pris fin.

Chez l'adolescent, les traitements actuellement disponibles sont la ciclosporine à partir de 16 ans, les immunosuppresseurs hors AMM et le dupilumab.

Chez l'adulte, comme chez l'enfant, il n'existe pas de médicament ayant une AMM en dernier recours ou pris en charge par la solidarité nationale dans cette indication spécifique.

¹⁴ Simpson EL. *et al.* When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. J Am Acad Dermatol 2017;77:623–33.

Actuellement, en cas d'échappement thérapeutique aux traitements actuellement disponibles cités ci-dessus, faute d'alternatives, il peut être envisagé de réintroduire la ciclosporine, la photothérapie, puis les autres traitements systémiques, toutefois, cette pratique n'a pas été validée par des recommandations et les possibilités de retraitement sont très limitées compte tenu :

- du faible nombre d'alternatives disponibles dans cette maladie, notamment chez l'adolescent,
- d'un pourcentage non négligeable de patients d'emblée non répondeurs, y compris avec le dupilumab,
- de la faible efficacité du baricitinib (SMR faible, avis du 03/02/2021),
- des contre-indications nombreuses et
- de la survenue d'effets indésirables liés à ces traitements ne permettant leur réintroduction dans la prise en charge.

Par conséquent, ces traitements peuvent être considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents, toutefois, leur intérêt à ce stade de la stratégie thérapeutique, en dernier recours dans le cadre d'une stratégie rotationnelle, faute d'alternatives, est limité.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

Conclusion

Les traitements systémiques actuellement disponibles cités précédemment peuvent être considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents lorsqu'ils sont utilisés dans le cadre d'une stratégie rotationnelle, en dernier recours chez l'adulte et l'adolescent après échec de tous les traitements systémiques disponibles, indication sollicitée pour la demande d'accès précoce de RINVOQ (upadacitinib). Toutefois, ils ne sont pas optimaux dans la mesure où cette stratégie n'est pas validée et où les options de retraitement sont limitées, compte tenu du faible nombre d'alternatives disponibles (en particulier chez l'adolescent), des échecs thérapeutiques, des effets indésirables et des contre-indications.

4.2.3 Traitements appropriés

Chez l'adulte, il n'existe pas d'alternatives médicamenteuses ou non médicamenteuses qui soient, à la date de cette évaluation, prises en charge par la solidarité nationale en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements disponibles. La spécialité ADTRALZA (tralokinumab), qui a bénéficié du statut d'ATU de cohorte dans la même indication, ne peut être considérée comme un traitement approprié dans la mesure où elle n'est ni accessible en pratique courante en France, ni prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication à la date de la présente évaluation.

Chez l'adolescent, il n'existe pas d'alternatives médicamenteuses ou non médicamenteuses qui soient, à la date de cette évaluation, prises en charge par la solidarité nationale en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements disponibles.

Les traitements systémiques actuellement disponibles utilisés dans le cadre d'une stratégie rotationnelle, faute d'alternatives, ne sont pas appropriés dans la mesure où ils ne sont pas optimaux (cf § 4.2.2) et où leur niveau de preuve est insuffisant au regard du niveau de preuve apporté par RINVOQ (upadacitinib), seul médicament à avoir démontré sa supériorité par rapport au dupilumab chez des adultes ayant une DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique (cf § 4.5).

Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié, chez l'adulte et l'adolescent, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Les patients qui sont en échec de l'ensemble des traitements actuellement disponibles ont des formes sévères voire très sévères de la maladie avec une dégradation importante de leur qualité de vie (prurit, troubles du sommeil, fatigue, retentissement psychosocial important, stigmatisation, traitement chronophage). La maladie peut également être associée à des complications graves telles qu'une dépression ou une érythrodermie qui nécessite une hospitalisation afin de prévenir les complications infectieuses et les troubles métaboliques et hémodynamiques.

Chez l'adulte comme chez l'enfant, il n'existe pas de traitement approprié dans le traitement de la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements disponibles.

Compte tenu de la gravité de la maladie et de son caractère invalidant dans les formes sévères de la maladie en échec des traitements disponibles et de l'absence de traitement approprié pour la prise en charge de ces patients, la mise en œuvre du traitement par RINVOQ (upadacitinib) ne peut être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

RINVOQ (upadacitinib) a obtenu le 20/08/2021 une AMM dans le traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique, attestant de son efficacité et de sa sécurité (cf § 4.5.2).

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

RINVOQ (upadacitinib) représente une option de traitement pour les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de DA modérée à sévère, qui nécessite un traitement systémique et en cas d'échec, d'intolérance de contre-indication, ou aux traitements disponibles.

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni 3 études (MEASURE-Up 1 et 2 et AD-Up) de supériorité versus placebo, randomisées, en double aveugle, chez des patients adultes ou adolescents atteints de DA modérée à sévère, nécessitant un traitement systémique (sans précision d'un échec à un ou plusieurs traitements systémiques). Les résultats de ces études ont montré la supériorité de l'upadacitinib par rapport au placebo lorsque ces traitements ont été administrés en monothérapie (MEASURE-Up 1 et 2) ou en association aux dermocorticoïdes (AD-Up) notamment en termes de réponse EASI-75¹⁵,

¹⁵ Le score EASI (Eczema Area and Severity Index) est un instrument de mesure de l'étendue des lésions et de la sévérité de l'atteinte de la dermatite atopique utilisé dans les études cliniques ainsi qu'en pratique courante. Quatre caractéristiques de la maladie (érythème, indurations/papules, excoriation et lichénification) sont évaluées à l'aide d'un score de sévérité dans quatre régions du corps (tête/cou, tronc, membres supérieurs et membres inférieurs). De plus, un second score est évalué par le % de

EASI-90, EASI-100, IGA¹⁶ 0 ou 1 (avec au moins une réduction de 2 niveaux sur une échelle de 5 par rapport à l'inclusion) et en termes de prurit (score WP-NRS¹⁷) et en termes de qualité de vie (DLQI notamment) après 16 semaines de traitement. Les résultats de l'analyse en sous-groupe chez les adolescents (environ 15 % de l'effectif total des études), bien que devant être considérés comme exploratoires, ont été du même ordre que ceux observés dans l'ensemble de la population.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni l'étude HEADS-Up, de supériorité, versus dupilumab, en monothérapie, randomisée, en double aveugle, chez des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère, nécessitant un traitement systémique. Les résultats ont montré la supériorité de l'upadacitinib par rapport au dupilumab en termes, notamment, de réponses EASI-75, EASI-90, EASI-100 et en termes de prurit (score WP-NRS) après 16 semaines de traitement.

Aucune étude n'a été réalisée spécifiquement dans la population revendiquée pour la demande d'accès précoce, soit en dernier recours chez des patients en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à tous les traitements disponibles.

Données de l'ATU

A la date du 4 juin 2021, 171 patients recevaient RINVOQ (upadacitinib) dans le cadre d'une ATU, dont 12 traités par upadacitinib sous l'ATUn, 109 patients passés de l'ATUn à l'ATUc (2 patients ont arrêté le traitement) et 48 patients directement inclus dans l'ATUc.

Au 4 juin 2021, les patients traités sous ATU étaient en majorité des hommes (60 %), avec un âge médian de 33 ans. Au total, sur les 134 patients bénéficiant d'une ATUc 7 patients étaient âgés de moins de 20 ans (1 patient avait moins de 18 ans), 52 patients avaient entre 20 et 30 ans, 19 patients avaient entre 30 et 40 ans, 30 patients avaient entre 40 et 50 ans, 19 patients avaient entre 50 et 60 ans et 7 patients avaient plus de 60 ans. Environ la moitié des patients sous ATU (52 %) étaient âgés de moins d'un an au diagnostic de la dermatite atopique

Parmi les patients ayant bénéficié d'une ATUn puis d'une ATUc, selon le score SCORAD¹⁸, 32 % étaient atteints d'une forme légère de la maladie (SCORAD < 25), 32 % étaient atteints d'une forme modérée (SCORAD compris entre 25 et 50) et 21 % étaient atteints d'une forme sévère (SCORAD > 50). Cette donnée était manquante pour 15 % d'entre eux.

Parmi les patients ayant bénéficié uniquement d'une ATUc, selon le SCORAD, 6 % étaient atteints d'une forme légère de la maladie, 35 % étaient atteints d'une forme modérée, 53 % étaient atteints d'une forme sévère et pour 6 % cette donnée était manquante.

Parmi les patients ayant bénéficié d'une ATUn puis d'une ATUc, 23 % avaient un score EASI ≤7, 27 % avaient un score EASI compris entre 8 et 21 et 10 % avaient un score EASI >21. Ces données étaient manquantes pour 40 % des patients. Parmi les patients ayant bénéficié uniquement d'une ATU de cohorte, 35 % avaient un score EASI compris entre 8 et 21 et 23 % avaient un score EASI > 21. Ces données étaient manquantes pour 41 % des patients.

surface atteinte. Le score EASI total, de 0 à 72 (atteinte la plus sévère), est calculé en additionnant les scores de sévérité individuels multipliés par le score de surface atteinte, pondérés par des coefficients de localisation en fonction de la région atteinte. Les réponses ESI-75/90/100 correspondent à des améliorations d'au moins 75 %/90 %/100 % du score.

¹⁶ **Le score IGA (Investigator's Global Assessment)** est un instrument de mesure de la sévérité de l'atteinte de la dermatite atopique des patients utilisé dans les études cliniques et relevant de l'interprétation des praticiens. Il est noté sur 5 points allant de 0 (aucune atteinte de la dermatite atopique, patient blanchi) à 4 (atteinte sévère), avec une description morphologique de chaque grade de sévérité de la maladie comprenant des critères cliniquement pertinents.

¹⁷ **Le questionnaire Itch NRS (Itch Numeric Rating Scale)** est rempli par le patient pour évaluer le pire niveau de prurit maximal ressenti dans les dernières 24h, allant de 0 (absence de prurit) à 10 (le pire prurit imaginable). Une amélioration de 4 points du score est considérée comme la différence minimale cliniquement pertinente.

¹⁸ **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.

Dans l'ensemble, les patients ayant bénéficié de l'upadacitinib **avaient été préalablement traités avec le dupilumab dans 94 % des cas, la ciclosporine dans 79 % des cas, le méthotrexate dans 56 % des cas** ou le baricitinib dans 3 % des cas. Chez les patients préalablement traités par dupilumab, 56 % n'ont pas continué ce traitement par manque d'efficacité et 24 % pour cause d'intolérance. Les patients préalablement traités par la ciclosporine et le méthotrexate, respectivement 40 % et 59 %, n'ont pas continué ce traitement par manque d'efficacité et respectivement 30 % et 23 % pour cause d'intolérance.

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

4.5.2.2 Tolérance

Données issues des études cliniques

Les résultats de tolérance ont été homogènes dans l'ensemble des études et conformes au profil de tolérance dans les autres indications. Les événements indésirables les plus fréquemment observés avec l'upadacitinib ont été l'acné, une dermatite atopique, une infection respiratoire haute, une élévation des CPK, une rhinopharyngite, une folliculite, une infection urinaire, des céphalées, une conjonctivite, un zona, une affection hépatique, et une anémie. Le RCP recommande une surveillance hématologique, hépatique et des paramètres lipidiques.

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

Données de l'ATU

Chez les 171 patients traités par upadacitinib dans le cadre du dispositif ATU, 33 cas de pharmacovigilance ont été rapportés. Les événements indésirables rapportés étaient le manque d'efficacité (20 cas), de l'acné/eczéma et de l'urticaire (4 cas), des dyslipidémies/augmentation des triglycérides (2 cas), de la fatigue (1 cas), une lymphopénie (1 cas), des céphalées (1 cas), une surinfection herpétique (1 cas), un usage hors-AMM (2 cas) et une cytolysé hépatique (1 cas).

Données du PGR

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

Risques importants identifiés	- Infections graves et opportunistes, y compris la tuberculose - Zona
Risques importants potentiels	- Tumeur maligne - Risque cardiovasculaire MACE - Risque d'événement thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) - Perforation gastro-intestinale

	- Lésion hépatique d'origine médicamenteuse
	- Malformation fœtale après une exposition in utero
Informations manquantes	- Utilisation chez les personnes âgées de 75 ans et plus
	- Impact sur l'efficacité vaccinale
	- Utilisation chez les patients présentant une infection chronique non traitée par l'hépatite B ou l'hépatite C
	- Utilisation sur des patients atteints d'une insuffisance hépatique modère
	- Utilisation sur des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère
	- Tolérance à long terme

4.5.3 Plan de développement

Études cliniques interventionnelles

Etude	Objectif	Disponibilité des données
Période d'extension de l'étude HEADS-Up (NCT04195698)	Etude de phase 3b d'extension ouverte du traitement par l'upadacitinib chez des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère ayant terminé le traitement dans le cadre de l'étude HEADS-Up.	Décembre 2021
NCT03646604	Etude de phase 1 évaluant la tolérance, la pharmacocinétique de doses multiples d'upadacitinib chez les enfants de 2 à 12 ans atteints de dermatite atopique sévère et d'évaluer la palatabilité d'une forme orale pour les patients pédiatrique	Mai 2025

4.5.4 Conclusion

RINVOQ (upadacitinib) est un nouveau médicament systémique biologique dans le traitement de la DA, dont l'activité d'inhibiteur de janus kinases (anti-JAK 1 et anti-JAK1/3) est proche de celle du baricitinib, qui possède aussi une activité d'inhibiteur spécifique des janus kinases 1 et 2. Toutefois, bien qu'il n'y ait pas de comparaison directe versus baricitinib, les résultats de l'upadacitinib versus placebo apparaissent très supérieurs à ce qui a été observé avec le baricitinib, pour lequel la Commission a conclu à un SMR faible, et sa supériorité a été démontrée par rapport au dupilumab dont le SMR a été considéré comme important chez l'adulte, en cas d'échec de la ciclosporine, et chez l'adolescent qui nécessite un traitement systémique.

L'upadacitinib a démontré sa supériorité par rapport au placebo en monothérapie ou en association aux DC chez des patients adultes ou adolescents ayant une DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique. L'amélioration apportée aux patients est substantielle dans la mesure où l'upadacitinib a été également supérieur au dupilumab, chez des patients adultes ayant une DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, le dupilumab ayant lui-même apporté, lors de son inscription, une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), chez l'adulte en cas d'échec de la ciclosporine (avis du 18 juillet 2018) et chez l'adolescent qui nécessite un traitement (avis du 11 mars 2020).

Bien que l'on ne dispose pas de données cliniques de l'upadacitinib dans l'indication sollicitée pour la demande d'accès précoce, il convient de noter que l'upadacitinib a le plus fort niveau de preuve de son efficacité dans la DA dans la mesure où aucun autre traitement systémique ne s'est comparé

et n'a démontré de supériorité par rapport au dupilumab chez les patients qui nécessitent un traitement systémique.

Le profil de tolérance de l'upadacitinib a été comparable à celui observé dans les autres indications de RINVOQ précédemment évaluées par la Commission de la Transparence.

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- ☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, RINVOQ (upadacitinib) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où :
 - chez l'adulte comme chez l'enfant, il n'existe pas d'alternatives médicamenteuses ou non médicamenteuses qui soient, à la date de cette évaluation, prises en charge par la solidarité nationale en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements disponibles,
 - les traitements systémiques actuellement disponibles utilisés dans le cadre d'une stratégie rotationnelle, faute d'alternatives, ne sont pas optimaux (options de retraitement limitées en particuliers chez l'adolescents, échecs thérapeutiques, effets indésirables, contre-indications) et où
 - **le niveau de preuve de ces médicaments est insuffisant au regard du niveau de preuve apporté par RINVOQ (upadacitinib), seul médicament à avoir démontré sa supériorité par rapport au dupilumab chez des adultes ayant une DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique.**
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque qu'il n'existe pas de traitement approprié dans la prise en charge de cette maladie grave et invalidante en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements commercialement disponibles.
- RINVOQ (upadacitinib) dans l'indication considérée, est présumé innovant car il est susceptible d'apporter une amélioration substantielle aux patients dans la mesure où il s'agit de la seule spécialité ayant démontré une supériorité par rapport au dupilumab, qui est lui-même est le seul médicament ayant actuellement un SMR important chez l'adulte en cas d'échec

de la ciclosporine et chez l'adolescent en cas d'échec des traitements topiques et qui a apporté, lors de son inscription, une ASMR III dans la prise en charge de ces patients.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de RINVOQ 15 mg et 30 mg (upadacitinib), comprimé à libération prolongée dans le traitement de la dermatite atopique (DA) modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance de contre-indication aux traitements commercialement disponibles.

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 21/10/2021 Date d'examen et d'adoption : 17/11/2021
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (contribution écrite et audition) : Association Française de l'Eczéma
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée Boite de 28 comprimés (CIP : 34009 301 939 8 3) RINVOQ 30 mg, comprimé à libération prolongée Boite de 28 comprimés (CIP : 34009 302 340 0 6)
Demandeur	Laboratoire Abbvie
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 20/08/2021 PGR européen
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. RINVOQ 15 mg comprimés à libération prolongée : Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en médecine interne, en pédiatrie, en dermatologie ou en allergologie. RINVOQ 30 comprimés à libération prolongée : Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en médecine interne, en dermatologie ou en allergologie. Médicament d'exception
Classification ATC	L Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs

L04A	Immunosuppresseurs
L04AA	Immunosuppresseurs sélectifs
L04AA44	Upadacitinib