
Résumé du rapport de synthèse

Accès précoce upadacitinib

Rapport n° 2 – Période du 10/08/2022 au 30/12/2022

1- Introduction

Le 25 novembre 2021, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) pour le médicament RINVOQ (upadacitinib, 15 mg et 30 mg en comprimés à libération prolongée) 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.

Cette AAP a fait suite à une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) délivrée le 21 décembre 2020 pour RINVOQ 15mg et RINVOQ 30mg dans cette indication.

La mise à disposition du RINVOQ 15mg et 30mg (lots cliniques) dans le cadre de cette ATUc a démarré le 17 mars 2021. La mise à disposition du RINVOQ 15mg et 30mg (lots commerciaux) dans le cadre de cette AAP a démarré le 25 novembre 2021.

Ce médicament, dans l'indication de la dermatite atopique, dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) obtenue le 20 août 2021.

Depuis le 22 novembre 2022, RINVOQ est remboursé en France en dermatologie :

- Dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, après échec, contre-indication ou intolérance à la ciclosporine (dosages à 15 et 30mg)
- Dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus, qui nécessite un traitement systémique (dosage à 15mg).

Les médecins avaient la possibilité de transmettre des fiches de suivi et de fin de traitement jusqu'au 21 décembre 2022, soit un mois après la fin du programme d'accès précoce.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Une demande d'AAP a été effectuée depuis le 17 mars 2021 (période totale) pour 294 patients, incluant 11 patients (4%) depuis le 10 août 2022 (période concernée par le présent rapport). Selon la période considérée, la demande a été acceptée pour respectivement 263/283 (93%)

et 4/11 (36%) patients, soit pour 267/294 (91%) patients au total. Tous ces patients ont débuté le traitement par l'upadacitinib.

Parmi les 267 patients traités depuis le 17 mars 2021, une visite d'initiation du traitement a été complétée pour 182 patients (68%, avec ou sans visite(s) de suivi), et au moins une visite de suivi pour 188 patients (70%, avec ou sans visite d'initiation de traitement).

Caractéristiques générales des patients

Compte-tenu du nombre limité de patients avec une demande d'AAP acceptée au cours de la période couverte par le présent rapport (n=4), les résultats sont présentés sur l'ensemble des patients exposés (n=267).

Parmi ces 267 patients, 14 adolescents (âge <18 ans, 5%) ont été inclus. L'âge moyen était de 35±14 ans à l'initiation de l'upadacitinib pour l'ensemble des patients exposés et de 15,7 ans et 36,5 ans pour les adolescents et les adultes respectivement. La majorité des patients (60%) était de sexe masculin. Leur poids moyen était 72±15 kg (Table 1), l'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 25±4 kg/m² dont 24,7 kg/m² et 24,6 kg/m² pour les adolescents et les adultes respectivement.

Table 1: Caractéristiques des patients

	Période totale (N=267)
Age (ans)	267
Moyenne (e.t.)	35.4 (14.2)
Médiane	32.0
Age <18 ans	14 (5.2%)
Sexe	267
Masculin	161 (60.3%)
Féminin	106 (39.7%)
Poids (kg)	262
Moyenne (e.t.)	72.3 (15.1)
Médiane	70.0
Minimum - Maximum	44.0 - 137.0

Caractéristiques de la dermatite atopique

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

La quasi-totalité des patients inclus depuis le 17 mars 2021 (96%) présentaient une DA modérée à sévère lors de l'initiation du traitement par l'upadacitinib d'après le SCORAD [(SCORing Atopic Dermatitis) SCORAD >25 ou le score EASI [(Eczema Area and Severity

Index) EASI >7], ou un prurit modéré à sévère selon le Prurit Numeric Rating Scale (Prurit NRS).

Caractéristiques des prescripteurs

Au total, les 267 patients inclus depuis le 17 mars 2021 l'ont été par 90 médecins. Les 90 prescripteurs, tous dermatologues, étaient répartis sur la France entière, la région la plus représentée étant l'Ile de France. La majorité des médecins exerçaient en CHU (74% au total).

b. Conditions d'utilisation de l'upadacitinib

Entre l'initiation du traitement par l'upadacitinib et le 30 décembre 2022, la durée médiane du traitement était de 10.3 mois (Q1-Q3 : 5.3-19.2).

A l'initiation du traitement par l'upadacitinib, la dose de 15mg était la plus fréquemment prescrite (chez 85% des patients au total) (Table 2). Il faut toutefois souligner que la dose de 15mg était la seule dose initiale autorisée au cours de l'ATUc (entre le 17 mars et le 24 novembre 2021).

Au total, 27% des patients recevaient au moins un traitement concomitant pour leur DA à l'initiation du traitement par l'upadacitinib, avec en particulier des corticoïdes locaux (23%) et/ou du tacrolimus (9%). A l'instauration de l'upadacitinib, parmi les 157 patients ayant reçu une évaluation SCORAD, 3 des 10 adolescents (30 %) avaient au moins un traitement concomitant pour la DA (2 patients avec une DA modérée et 1 patient avec une DA sévère. De plus, 38 des 147 adultes (26 %) avaient au moins un traitement concomitant pour la DA, dont 17 et 21 patients ayant une DA modérée ou sévère respectivement. Après initiation de l'upadacitinib, au moins un traitement concomitant a été prescrit pour la DA chez 31% des 188 patients pour lesquels au moins une visite de suivi a été complétée : corticoïdes locaux (27%) et/ou tacrolimus (10%).

Parmi les 267 patients inclus depuis le 17 mars 2021 (Table 2),

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

Table 2: Utilisation de l'upadacitinib

	Période totale (N=267)
A L'INITIATION DE L'UPADACITINIB	267
Dose initiale	
15mg	227 (85.0%)
30mg	40 (15.0%)

	Période totale (N=267)
Traitements concomitants pour la DA	267
Au moins un traitement concomitant	72 (27.0%)
Corticoïdes locaux	60 (22.5%)
Tacrolimus	24 (9.0%)
Autre traitement de la DA	4 (1.5%)
UPADACITINIB AU COURS DU SUIVI	
Changement de dose	267
Au moins un changement de dose	77 (28.8%)
Augmentation de la dose (de 15 à 30mg)	73 (27.3%)
Diminution de la dose (de 30 à 15mg)	14 (5.2%)
Arrêt temporaire	25 (9.4%)
Arrêt définitif	25 (9.4%)
Traitements concomitants pour la DA	188
Au moins un traitement concomitant	58 (30.9%)
Corticoïdes locaux	50 (26.6%)
Tacrolimus	18 (9.6%)
Autre traitement de la DA	6 (3.2%)

c. Données d'efficacité

Parmi les 267 patients inclus depuis le 17 mars 2021, au moins une évaluation de la DA a été réalisée par les médecins dans plus de 91% des cas, quelle que soit la visite de suivi effectuée :

- Une amélioration clinique de la DA selon l'évaluation des médecins a été rapportée depuis la visite précédente chez la majorité des patients jusqu'au 9^{ème} mois (M9) (M1 : 81%, M3 : 78%, M6 : 60%, M9 : 58%)
- L'efficacité du traitement a été mesurée grâce aux scores suivants : le SCORAD, le score EASI et le prurit NRS :
 - Le SCORAD médian était de 50 à l'initiation du traitement et de 18 dès M1 et le score EASI médian était de 18 à l'initiation du traitement et de 10 dès M1.
 - Une amélioration sur le prurit a également été mesurée dès M1 (Prurit NRS médian : 7 à l'initiation du traitement et 3 à M1).

d. Données de qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée sur la base du Dermatology Life Quality Index (DLQI). Ce questionnaire ne devait cependant être complété par les patients qu'à partir du 25 novembre 2021 (date de l'accord de la HAS pour l'AAP). C'est la raison pour laquelle le nombre de questionnaires DLQI disponibles jusqu'au 30 décembre 2022 était trop limité pour en présenter les résultats (10 questionnaires disponibles à l'initiation du traitement et 46 répartis entre M1 et M30).

e. Données nationales de pharmacovigilance

- Données collectées sur la période couverte par ce rapport (10-Août-2022– 30-Décembre-2022)

Le tableau suivant présente le nombre de cas de pharmacovigilance retrouvé dans la base de données de pharmacovigilance d'AbbVie pour la période couverte par ce rapport.

Nombre de cas de pharmacovigilance Français sur la période		
Nombre de cas	Nombre de cas graves	Nombre de cas d'issue fatale
32	3	0

Ces 32 cas contiennent 67 effets indésirables (EI), dont 23 EI attendus (2 graves et 21 non graves) et 44 EI inattendus (1 grave et 43 non graves). Les PT sont présentés dans le tableau suivant :

Nombre d'EI présentés par SOC/PT sur la période						
SOC PT	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non graves		Nombre total d'EI	
	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus
Affections gastro-intestinales	0	0	1	1	1	1
Douleur abdominale haute	0	0	1	0	1	0
Diarrhée	0	0	0	1	0	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	0	0	4	24	4	24
Asthénie	0	0	0	1	0	1
Douleur thoracique	0	0	0	1	0	1
Affection aggravée	0	0	0	2	0	2
Récidive de la maladie	0	0	0	1	0	1
Inefficacité médicamenteuse	0	0	1	9	0	10
Fatigue	0	0	1	0	1	0
Inflammation	0	0	0	1	0	1
Oedème	0	0	0	2	0	2
Douleur	0	0	0	1	0	1

Nombre d'EI présentés par SOC/PT sur la période						
SOC PT	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non graves		Nombre total d'EI	
	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus
Fièvre	0	0	2	0	2	0
Effet du produit thérapeutique diminué	0	0	0	1	0	1
Effet du produit thérapeutique incomplet	0	0	0	4	0	4
Echec du traitement	0	0	0	1	0	1
Affections hépatobiliaires	0	0	0	1	0	1
Cytolyse hépatique	0	0	0	1	0	1
Infections et infestations	1	0	4	5	5	5
Conjonctivite	0	0	0	1	0	1
COVID-19	0	0	0	2	0	2
Infection à Herpès virus	1	0	1	0	2	0
Rhinopharyngite	0	0	1	0	1	0
Herpès buccal	0	0	1	0	1	0
Pneumonie	0	0	1	0	1	0
Surinfection	0	0	0	1	0	1
Surinfection bactérienne	0	0	0	1	0	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	0	0	0	1	0	1
Exposition maternelle durant la grossesse	0	0	0	1	0	1
Investigations	0	0	3	0	3	0
Créatine phosphokinase	0	0	1	0	1	0

Nombre d'EI présentés par SOC/PT sur la période						
SOC PT	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non graves		Nombre total d'EI	
	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus
sanguine augmentée						
Augmentation du poids	0	0	2	0	2	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0	0	5	0	5	0
Hypercholestérolémie	0	0	3	0	3	0
Hypercholestérolémie	0	0	2	0	2	0
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	0	1	0	0	0	1
Cancer de la prostate	0	1	0	0	0	1
Affections du système nerveux	0	0	1	1	1	1
Sensation de brûlure	0	0	0	1	0	1
Maux de tête	0	0	1	0	1	0
Affections psychiatriques	0	0	0	1	0	1
Insomnie	0	0	0	1	0	1
Affections des organes de reproduction et du sein	0	0	0	1	0	1
Kyste du col utérin	0	0	0	1	0	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1	0	0	0	1	0
Embolie pulmonaire	1	0	0	0	1	0

Nombre d'EI présentés par SOC/PT sur la période						
SOC PT	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non graves		Nombre total d'EI	
	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	0	0	3	8	3	8
Acné	0	0	3	1	3	1
Dermatite acnéiforme	0	0	0	1	0	1
Dermatite atopique	0	0	0	4	0	4
Eczéma	0	0	0	2	0	2
TOTAL	2	1	21	43	23	44

SOC = System Organ Class (classe de système d'organes) ; PT = preferred term (terme préférentiel)

Il n'y a pas eu de cas de décès ou de mise en jeu du pronostic vital.

Il y a eu 25 cas avec 58 effets indésirables entraînant un arrêt du traitement, une diminution ou une augmentation de la dose d'upadacitinib. Ces cas sont détaillés ci-dessous.

Effets indésirables ayant entraîné une modification, une suspension ou un arrêt de traitement					
Effets indésirables (EI)	Nombre	Numéro du cas dans Veeva	Graves (O/N)	Issue	Action prise avec le traitement
Douleur abdominale haute	1	4128370	N	Inconnu	Dose diminuée
Acné	2	2826672	N	Guérison/Résolution en cours	Dose diminuée
		4213907	N	Inconnu	Dose augmentée
Asthénie	1	3921290	N	Inconnu	Traitement arrêté
Créatine phosphokinase sanguine augmentée	1	2826712	N	Inconnu	Traitement arrêté
Sensation de brûlure	1	3921067	N	Inconnu	Traitement arrêté
Kyste du col utérin	1	4208829	N	Inconnu	Traitement arrêté
Douleur thoracique	1	3921067	N	Guérison/Résolution en cours	Traitement arrêté
Affection aggravée	1	3921067	N	Inconnu	Traitement arrêté
Conjonctivite	1	4208618	N	Inconnu	Traitement arrêté
COVID-19	2	2826712	N	Non guéri/Non résolu	Traitement arrêté
		4216137	N	Inconnu	Traitement arrêté

Dermatite acnéiforme	1	4213907	N	Inconnu	Dose augmentée
Dermatite atopique	4	4128370	N	Inconnu	Dose diminuée
		2826990	N	Inconnu	Traitement arrêté
		4208618	N	Inconnu	Traitement arrêté
		4208642	N	Inconnu	Dose augmentée
Diarrhée	1	4128370	N	Inconnu	Dose diminuée
Récidive de la maladie	1	3921320	N	Non guéri/Non résolu	Dose augmentée
Inefficacité médicamenteuse	10	2826739	N	Inconnu	Traitement arrêté
		4128370	N	Inconnu	Dose diminuée
		4185934	N	Inconnu	Traitement arrêté
		4199848	N	Inconnu	Dose augmentée
		4208829	N	Inconnu	Traitement arrêté
		4210395	N	Inconnu	Dose augmentée
		4213907	N	Inconnu	Dose augmentée
		4218820	N	Inconnu	Traitement arrêté
		4119673	N	Inconnu	Traitement arrêté
		4119683	N	Inconnu	Dose diminuée
Eczéma	2	3921067	N	Inconnu	Traitement arrêté
		3921067	N	Inconnu	Traitement arrêté
Fatigue	1	4208618	N	Inconnu	Traitement arrêté
Infection à Herpès virus	2	2826712	O	Non guéri/Non résolu	Traitement arrêté
		2826712	N	Guéri/Résolu	Traitement arrêté
Hypercholestérolémie	2	4216058	N	Inconnu	Traitement arrêté
		3921290	N	Inconnu	Traitement arrêté
Hypertriglycéridémie	1	3921290	N	Inconnu	Traitement arrêté
Inflammation	1	4119652	N	Inconnu	Dose augmentée
Insomnie	1	3921067	N	Inconnu	Traitement arrêté
Exposition maternelle durant la grossesse	1	2826770	N	Inconnu	Traitement arrêté
Rhinopharyngite	1	4128370	N	Guéri/Résolu	Dose diminuée
Oedème	2	4119652	N	Inconnu	Dose augmentée
		4119652	N	Inconnu	Dose augmentée
Herpès buccal	1	4208829	N	Inconnu	Traitement arrêté
Douleur	1	3921067	N	Inconnu	Traitement arrêté
Pneumonie	1	3921067	N	Inconnu	Traitement arrêté
Cancer de la prostate	1	2826990	O	Guérison/Résolution en cours	Traitement arrêté
Embolie pulmonaire	1	3921067	O	Inconnu	Traitement arrêté
Fièvre	2	3921067	N	Inconnu	Traitement arrêté
		3921067	N	Inconnu	Traitement arrêté
Surinfection	1	4208829	N	Inconnu	Traitement arrêté
Surinfection bactérienne	1	4208829	N	Inconnu	Traitement arrêté

Effet du produit thérapeutique diminué	1	4119652	N	Inconnu	Dose augmentée
Effet du produit thérapeutique incomplet	4	2826770	N	Inconnu	Dose augmentée
		4138311	N	Inconnu	Dose augmentée
		4119652	N	Inconnu	Dose augmentée
		4119690	N	Inconnu	Dose augmentée
Echec du traitement	1	4119674	N	Inconnu	Traitement arrêté

Il y a eu 1 cas d'exposition maternelle durant la grossesse sur la période couverte par ce rapport.

Il n'y a pas eu de cas d'erreurs médicamenteuses, d'abus, de surdosage, de mésusage ou d'interactions médicamenteuses rapportés sur la période.

- Données cumulatives

Le tableau suivant présente le nombre de cas de pharmacovigilance retrouvés dans la base de données de pharmacovigilance d'AbbVie depuis le début du programme.

Nombre de cas de pharmacovigilance Français cumulé		
Nombre total de cas	Nombre total de cas graves	Nombre total de cas d'issue fatale
154	6	0

Ces 154 cas contiennent 261 effets indésirables, dont 55 EI attendus (3 graves et 52 non graves) et 206 EI inattendus (5 graves et 201 non graves). Les PT sont présentés dans le tableau suivant :

Nombre cumulé d'effets indésirables présentés par SOC/PT						
SOC PT	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non graves		Total des EI	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Affections hématologiques et du système lymphatique	0	0	0	2	0	2
Eosinophilie	0	0	0	1	0	1
Lymphopénie	0	0	0	1	0	1
Affections cardiaques	0	0	0	1	0	1
Arythmie supraventriculaire	0	0	0	1	0	1

Nombre cumulé d'effets indésirables présentés par SOC/PT						
SOC PT	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non graves		Total des EI	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Affections oculaires	0	0	0	1	0	1
Kératite Allergique	0	0	0	1	0	1
Affections gastro-intestinales	0	0	2	2	2	2
Douleur abdominale haute	0	0	1	0	1	0
Diarrhée	0	0	0	1	0	1
Nausée	0	0	1	0	1	0
Vomissement	0	0	0	1	0	1
Troubles généraux et du site d'administration	0	0	7	106	7	106
Asthénie	0	0	0	2	0	2
Douleur thoracique	0	0	0	1	0	1
Affection aggravée	0	0	0	3	0	3
Progression de la maladie	0	0	0	1	0	1
Récidive de la maladie	0	0	0	1	0	1
Inefficacité médicamenteuse	0	0	0	47	0	47
Fatigue	0	0	2	1	2	1
Inflammation	0	0	0	2	0	2
Oedème	0	0	0	2	0	2
Douleur	0	0	0	1	0	1
Amélioration d'une condition pré-existante	0	0	0	2	0	2
Fièvre	0	0	4	0	4	0
Rémission non obtenue	0	0	0	1	0	1
Effet du produit thérapeutique diminué	0	0	0	5	0	5
Effet du produit thérapeutique incomplet	0	0	1	23	1	23
Effet du produit thérapeutique incomplet	0	0	0	3	0	3

Nombre cumulé d'effets indésirables présentés par SOC/PT						
SOC PT	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non graves		Total des EI	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Echec du traitement	0	0	0	5	0	5
Non-compliance au traitement	0	0	0	1	0	1
Evènement non évaluable	0	0	0	5	0	5
Affections hépato-biliaires	0	0	0	4	0	4
Cytolyse hépatique	0	0	0	3	0	3
Stéatose hépatique	0	0	0	1	0	1
Infections and infestations	2	0	7	14	9	14
Arthrite bactérienne	0	0	0	1	0	1
Abcès du sein	0	0	0	1	0	1
Conjonctivite	0	0	0	1	0	1
COVID-19	0	0	0	4	0	4
Infection de l'oreille	0	0	0	1	0	1
Eczéma herpeticum	0	0	0	1	0	1
Herpès ophthalmique	1	0	0	0	1	0
Infection à Herpès virus	1	0	1	1	2	1
Zona	0	0	3	0	3	0
Pneumonie	0	0	3	0	3	0
Pustule	0	0	0	1	0	1
Surinfection	0	0	0	2	0	2
Surinfection bactérienne	0	0	0	1	0	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	0	0	0	13	0	13
Dose administrée incorrecte	0	0	0	2	0	2
Administration d'un dosage médicamenteux erroné	0	0	0	1	0	1

Nombre cumulé d'effets indésirables présentés par SOC/PT						
SOC PT	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non graves		Total des EI	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Exposition maternelle durant la grossesse	0	0	0	1	0	1
Usage hors AMM	0	0	0	5	0	5
Erreur de prescription médicamenteuse	0	0	0	1	0	1
Erreur de sélection du produit	0	0	0	1	0	1
Problème d'utilisation du produit	0	0	0	1	0	1
Abrasion cutanée	0	0	0	1	0	1
Investigations	0	0	9	2	9	2
Créatine phosphokinase sanguine augmentée	0	0	5	0	5	0
Triglycérides sanguins augmentés	0	0	1	0	1	0
Augmentation de la protéine C-réactive	0	0	0	1	0	1
Test positif au SARS-CoV-2	0	0	0	1	0	1
Augmentation du poids	0	0	3	0	3	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0	0	9	2	9	2
Mort cellulaire	0	0	0	1	0	1
Dyslipidémie	0	0	0	1	0	1
Hypercholestérolémie	0	0	5	0	5	0
Hypertriglycéridémie	0	0	4	0	4	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	0	1	0	0	0	1
Rhabdomyolyse	0	1	0	0	0	1

Nombre cumulé d'effets indésirables présentés par SOC/PT						
SOC PT	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non graves		Total des EI	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	0	1	0	0	0	1
Cancer de la prostate	0	1	0	0	0	1
Affections du système nerveux	0	0	4	2	4	2
Sensation de brûlure	0	0	0	1	0	1
Maux de tête	0	0	4	0	4	0
Tremblement	0	0	0	1	0	1
Affections psychiatriques	0	0	0	3	0	3
Anxiété	0	0	0	1	0	1
Peur	0	0	0	1	0	1
Insomnie	0	0	0	1	0	1
Affections des organes de reproduction et du sein	0	0	0	1	0	1
Kyste du col utérin	0	0	0	1	0	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1	0	3	5	4	5
Asthme	0	0	0	1	0	1
Toux	0	0	3	0	3	0
Dyspnée	0	0	0	2	0	2
Respiration douloureuse	0	0	0	1	0	1
Embolie pulmonaire	1	0	0	0	1	0
Détresse respiratoire	0	0	0	1	0	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	0	3	11	43	11	46
Acné	0	0	9	4	9	4
Alopécie	0	0	0	1	0	1

Nombre cumulé d'effets indésirables présentés par SOC/PT						
SOC PT	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non graves		Total des EI	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Dermatite	0	0	0	1	0	1
Dermatite acnéiforme	0	0	0	3	0	3
Dermatite atopique	0	0	0	12	0	12
Peau sèche	0	0	0	1	0	1
Eczéma	0	0	0	7	0	7
Erythème	0	0	0	1	0	1
Hyperhidrose	0	0	0	1	0	1
Papule	0	0	0	3	0	3
Prurit	0	3	0	3	0	6
Rash	0	0	1	0	1	0
Croûte	0	0	0	1	0	1
Trouble cutané	0	0	0	1	0	1
Hémorragie cutanée	0	0	0	1	0	1
Lésion cutanée	0	0	0	1	0	1
Masse cutanée	0	0	0	1	0	1
Plaque cutanée	0	0	0	1	0	1
Urticaire	0	0	1	0	1	0
TOTAL	3	5	52	201	55	206

SOC = System Organ Class (classe de système d'organes); PT = preferred term (terme préférentiel).

Il n'y a pas eu de cas de décès ou de mise en jeu du pronostic vital.

Il y a 105 cas de pharmacovigilance, décrivant 191 effets indésirables, ayant entraîné un arrêt, une diminution ou une augmentation de la dose d'upadacitinib. Les détails de ces cas sont décrits ci-dessous.

Effets indésirables ayant entraîné une modification, une suspension ou un arrêt de traitement					
Effets indésirables (EI)	Nombre	Numéro du cas dans	Graves (O/N)	Issue	Action prise avec le traitement
Douleur abdominale haute	1	4128370	N	Inconnu	Dose diminuée
Acné	7	2826672	N	Guérison/Résolution en cours	Dose diminuée
		2826879	N	Inconnu	Traitement arrêté
		1172883	N	Guéri/Résolu	Traitement arrêté
		2826994	N	Inconnu	Traitement arrêté
		4213907	N	Inconnu	Dose augmentée
		3921049	N	Inconnu	Dose augmentée
		3921314	N	Inconnu	Traitement arrêté
Kératite Allergique	1	2826554	N	Non guéri/Non résolu	Traitement arrêté
Alopécie	1	2826659	N	Inconnu	Traitement arrêté

Effets indésirables ayant entraîné une modification, une suspension ou un arrêt de traitement					
Effets indésirables (EI)	Nombre	Numéro du cas dans	Graves (O/N)	Issue	Action prise avec le traitement
Anxiété	1	2826994	N	Inconnu	Traitement arrêté
Arythmie supraventriculaire	1	3921240	N	Inconnu	Traitement arrêté
Asthénie	2	2826659	N	Inconnu	Traitement arrêté
		3921290	N	Inconnu	Traitement arrêté
Asthme	1	3921314	N	Inconnu	Traitement arrêté
Créatine phosphokinase sanguine augmentée	2	2826712	N	Inconnu	Traitement arrêté
		3921022	N	Inconnu	Dose augmentée
Triglycérides sanguins augmentés	1	2826541	N	Inconnu	Traitement arrêté
Abcès du sein	1	3921022	N	Inconnu	Dose augmentée
Sensation de brûlure	1	3921067	N	Inconnu	Traitement arrêté
Augmentation de la protéine C-réactive	1	2826681	N	Inconnu	Traitement arrêté
Mort cellulaire	1	2826681	N	Inconnu	Traitement arrêté
Kyste du col utérin	1	4208829	N	Inconnu	Traitement arrêté
Douleur thoracique	1	3921067	N	Guérison/Résolution en cours	Traitement arrêté
Affection aggravée	2	2826545	N	Inconnu	Dose augmentée
		3921067	N	Inconnu	Traitement arrêté
Conjonctivite	1	4208618	N	Inconnu	Traitement arrêté
Toux	2	2826692	N	Guérison/Résolution avec séquelles	Traitement arrêté
		2826879	N	Inconnu	Traitement arrêté
COVID-19	4	2826712	N	Guéri/Résolu	Traitement arrêté
		2828512	N	Guéri/Résolu	Traitement arrêté
		4216137	N	Inconnu	Traitement arrêté
		3921288	N	Non guéri/Non résolu	Traitement arrêté
Dermatite	1	3921049	N	Inconnu	Dose augmentée
Dermatite Acnéiforme	2	2826994	N	Inconnu	Traitement arrêté
		4213907	N	Inconnu	Dose augmentée
Dermatite atopique	12	781056	N	Inconnu	Traitement arrêté
		2826554	N	Non guéri/Non résolu	Traitement arrêté
		2826833	N	Inconnu	Dose augmentée
		2826882	N	Inconnu	Dose augmentée
		2826891	N	Inconnu	Dose augmentée
		4128370	N	Inconnu	Dose diminuée
		2826922	N	Inconnu	Dose augmentée
		2826990	N	Inconnu	Traitement arrêté
		4208618	N	Inconnu	Traitement arrêté
		4208642	N	Inconnu	Dose augmentée
		3921002	N	Inconnu	Dose augmentée
		3921292	N	Inconnu	Traitement arrêté
Diarrhée	1	4128370	N	Inconnu	Dose diminuée
Progression de la maladie	1	2826571	N	Inconnu	Dose augmentée

Effets indésirables ayant entraîné une modification, une suspension ou un arrêt de traitement					
Effets indésirables (EI)	Nombre	Numéro du cas dans	Graves (O/N)	Issue	Action prise avec le traitement
Récidive de la maladie	1	3921320	N	Non guéri/Non résolu	Dose augmentée
Inefficacité médicamenteuse	42	781056	N	Inconnu	Traitement arrêté
		2825451	N	Inconnu	Traitement arrêté
		2826536	N	Inconnu	Traitement arrêté
		2826538	N	Inconnu	Dose augmentée
		2826548	N	Inconnu	Traitement arrêté
		2826554	N	Inconnu	Traitement arrêté
		2826571	N	Inconnu	Dose augmentée
		2826580	N	Inconnu	Dose augmentée
		2826583	N	Inconnu	Dose augmentée
		2826586	N	Inconnu	Dose augmentée
		2826618	N	Inconnu	Dose augmentée
		2826619	N	Inconnu	Dose augmentée
		2826640	N	Inconnu	Traitement arrêté
		2826659	N	Inconnu	Traitement arrêté
		2826700	N	Non guéri/Non résolu	Dose augmentée
		2826739	N	Inconnu	Traitement arrêté
		2826761	N	Inconnu	Dose augmentée
		2826771	N	Inconnu	Dose augmentée
		2826891	N	Inconnu	Dose augmentée
		2826901	N	Inconnu	Traitement arrêté
		4128370	N	Inconnu	Dose diminuée
		4185934	N	Inconnu	Traitement arrêté
		2826992	N	Inconnu	Dose augmentée
		4199848	N	Inconnu	Dose augmentée
		2826995	N	Inconnu	Traitement arrêté
		4208829	N	Inconnu	Traitement arrêté
		4210395	N	Inconnu	Dose augmentée
		4213907	N	Inconnu	Dose augmentée
		4218820	N	Inconnu	Traitement arrêté
		3921022	N	Inconnu	Dose augmentée
		3921037	N	Inconnu	Dose augmentée
		3921057	N	Inconnu	Dose augmentée
		3921097	N	Inconnu	Dose augmentée
		3921258	N	Inconnu	Dose augmentée
		3921282	N	Inconnu	Traitement arrêté
		3921287	N	Inconnu	Traitement arrêté
		3921321	N	Non guéri/Non résolu	Dose augmentée
		3921324	N	Inconnu	Dose augmentée
		4119645	N	Inconnu	Dose augmentée
		4119646	N	Inconnu	Dose augmentée
		4119673	N	Inconnu	Traitement arrêté
		4119683	N	Inconnu	Dose diminuée
Dyspnée	2	2826879	N	Inconnu	Traitement arrêté
		2826994	N	Inconnu	Traitement arrêté
Eczéma	6	2826586	N	Inconnu	Dose augmentée
		1172883	N	Inconnu	Traitement arrêté
		3921067	N	Inconnu	Traitement arrêté
		3921067	N	Inconnu	Traitement arrêté
		3921139	N	Inconnu	Dose augmentée

Effets indésirables ayant entraîné une modification, une suspension ou un arrêt de traitement					
Effets indésirables (EI)	Nombre	Numéro du cas dans	Graves (O/N)	Issue	Action prise avec le traitement
		3921178	N	Inconnu	Dose augmentée
Eczéma herpeticum	1	2826536	N	Inconnu	Traitement arrêté
Erythème	1	3921311	N	Non guéri/Non résolu	Dose augmentée
Fatigue	2	4208618	N	Inconnu	Traitement arrêté
		3921077	N	Inconnu	Traitement arrêté
Peur	1	2826883	N	Inconnu	Traitement arrêté
Maux de tête	2	2826659	N	Inconnu	Traitement arrêté
		3921314	N	Inconnu	Traitement arrêté
Cytolyse hépatique	2	2825451	N	Guérison/Résolution en cours	Traitement arrêté
		2826992	N	Inconnu	Dose augmentée
Stéatose hépatique	1	2825451	N	Inconnu	Traitement arrêté
Herpès ophthalmique	1	2826554	O	Guéri/Résolu	Traitement arrêté
Infection à Herpès virus	2	2826712	O	Non guéri/Non résolu	Traitement arrêté
		2826712	N	Guéri/Résolu	Traitement arrêté
Zona	1	3921223	N	Inconnu	Traitement arrêté
Hypercholestérolémie	3	2826691	N	Inconnu	Traitement arrêté
		4216058	N	Inconnu	Traitement arrêté
		3921290	N	Inconnu	Traitement arrêté
Hypertriglycéridémie	2	2826992	N	Inconnu	Dose augmentée
		3921290	N	Inconnu	Traitement arrêté
Dose administrée incorrecte	2	2825451	N	Inconnu	Traitement arrêté
		2826640	N	Inconnu	Traitement arrêté
Inflammation	2	3921323	N	Inconnu	Dose augmentée
		4119652	N	Inconnu	Dose augmentée
Insomnie	1	3921067	N	Inconnu	Traitement arrêté
Exposition maternelle durant la grossesse	1	2826770	N	Inconnu	Traitement arrêté
Rhinopharyngite	1	4128370	N	Guéri/Résolu	Dose diminuée
Nausée	1	2826659	N	Inconnu	Traitement arrêté
Oedème	2	4119652	N	Inconnu	Dose augmentée
		4119652	N	Inconnu	Dose augmentée
Herpès buccal	1	4208829	N	Inconnu	Traitement arrêté
Douleur	1	3921067	N	Inconnu	Traitement arrêté
Respiration douloureuse	1	2826879	N	Inconnu	Traitement arrêté
Papule	2	2826883	N	Inconnu	Traitement arrêté
		3921311	N	Non guéri/Non résolu	Dose augmentée
Pneumonie	3	2826692	N	Guéri/Résolu	Traitement arrêté
		2826879	N	Guérison/Résolution en cours	Traitement arrêté
		3921067	N	Inconnu	Traitement arrêté
Cancer de la prostate	1	2826990	O	Guérison/Résolution en cours	Traitement arrêté
Prurit	1	2825451	N	Inconnu	Traitement arrêté
Embolie pulmonaire	1	3921067	O	Inconnu	Traitement arrêté
Fièvre	4	2826692	N	Guéri/Résolu	Traitement arrêté
		3921067	N	Inconnu	Traitement arrêté

Effets indésirables ayant entraîné une modification, une suspension ou un arrêt de traitement					
Effets indésirables (EI)	Nombre	Numéro du cas dans	Graves (O/N)	Issue	Action prise avec le traitement
		3921067	N	Inconnu	Traitement arrêté
		3921077	N	Inconnu	Traitement arrêté
Rash	1	1172883	N	Guéri/Résolu	Traitement arrêté
Rémission non obtenue	1	3921164	N	Guérison/Résolution en cours	Dose augmentée
Détresse respiratoire	1	2826692	N	Guéri/Résolu	Traitement arrêté
Rhabdomyolyse	1	3921198	O	Inconnu	Dose diminuée
Test positif au SARS-CoV-2	1	3921077	N	Guéri/Résolu	Traitement arrêté
Trouble cutané	1	2826640	N	Inconnu	Traitement arrêté
Hémorragie cutanée	1	3921323	N	Inconnu	Dose augmentée
Masse cutanée	1	3921323	N	Inconnu	Dose augmentée
Surinfection	2	2826536	N	Inconnu	Traitement arrêté
		4208829	N	Inconnu	Traitement arrêté
Surinfection bactérienne	1	4208829	N	Inconnu	Traitement arrêté
Effet du produit thérapeutique diminué	3	2826691	N	Inconnu	Traitement arrêté
		3921035	N	Inconnu	Dose augmentée
		4119652	N	Inconnu	Dose augmentée
Effet du produit thérapeutique incomplet	24	2826542	N	Inconnu	Dose augmentée
		2826596	N	Inconnu	Dose augmentée
		2826609	N	Inconnu	Dose augmentée
		2826626	N	Inconnu	Dose augmentée
		2826627	N	Inconnu	Dose augmentée
		2826658	N	Inconnu	Dose augmentée
		2826726	N	Inconnu	Dose augmentée
		2826768	N	Inconnu	Traitement arrêté
		2826770	N	Inconnu	Dose augmentée
		2826772	N	Inconnu	Dose augmentée
		2826883	N	Inconnu	Traitement arrêté
		2826920	N	Inconnu	Dose augmentée
		4138311	N	Inconnu	Dose augmentée
		3921027	N	Inconnu	Traitement arrêté
		3921049	N	Inconnu	Dose augmentée
		3921058	N	Inconnu	Dose augmentée
		3921084	N	Inconnu	Dose augmentée
		3921100	N	Inconnu	Dose augmentée
		3921139	N	Inconnu	Dose augmentée
		3921202	N	Inconnu	Dose augmentée
		3921289	N	Non guéri/Non résolu	Dose augmentée
		3921315	N	Inconnu	Dose augmentée
		4119652	N	Inconnu	Dose augmentée
		4119690	N	Inconnu	Dose augmentée
Echec de traitement	3	2826548	N	Inconnu	Traitement arrêté
		2826759	N	Inconnu	Traitement arrêté
		4119674	N	Inconnu	Traitement arrêté
Evènement non évaluable	3	2826994	N	Inconnu	Traitement arrêté
		3921022	N	Inconnu	Dose augmentée
		3921172	N	Inconnu	Dose augmentée
Vomissement	1	2826659	N	Inconnu	Traitement arrêté

Effets indésirables ayant entraîné une modification, une suspension ou un arrêt de traitement					
Effets indésirables (EI)	Nombre	Numéro du cas dans	Graves (O/N)	Issue	Action prise avec le traitement
Augmentation du poids	1	3921005	N	Non guéri/Non résolu	Dose augmentée

Il y a eu 5 cas d'erreurs médicamenteuses et 1 cas d'exposition maternelle durant la grossesse sur la période cumulative.

Il n'y a pas eu de cas d'abus, de surdosage, de mésusage ou d'interactions médicamenteuses rapportés sur la période cumulative.

3- Conclusion

La population incluse dans ces programmes d'accès précoce répondait aux critères d'éligibilité définis dans les différents protocoles des ATU nominative, ATU de cohorte et Accès précoce. Dans ce contexte, Rinvoq a été utilisé dans 96% des cas pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus candidats à un traitement systémique, après échec, intolérance ou contre-indication aux traitements disponibles dans le commerce. Les patients inclus ne présentaient aucune contre-indication à l'instauration de Rinvoq. De plus, il est à noter que la population incluse dans les programmes d'accès précoce est similaire à la population des 3 études pivots de l'Autorisation de Mise sur le Marché : Measure Up 1, Measure Up 2 et Ad Up en termes de caractéristiques des patients (âge, sexe, IMC) ou d'antécédents de la maladie (durée de la maladie, activité de la maladie à l'initiation du traitement), alors même que tous les patients en accès précoce ont été préalablement traités par voie systémique, contre 43 % à 58 % dans les études pivotales .

Parmi les 267 patients inclus depuis le 17 mars 2021, au moins une évaluation de la DA a été réalisée par les médecins chez 91% à 100% des patients selon les visites de suivi effectuées :

- Une amélioration clinique de la DA a été rapportée depuis la visite précédente chez la majorité des patients jusqu'au 9^{ème} mois (M9) (M1 : 81%, M3 : 78%, M6 : 60%, M9 : 58%)
- L'efficacité du traitement a été mesurée grâce aux scores suivants : le SCORAD, le score EASI et le prurit NRS :
 - Le SCORAD médian était de 50 à l'initiation du traitement et de 18 dès M1 et le score EASI médian était de 18 à l'initiation du traitement et de 10 dès M1.
 - Une amélioration sur le prurit a également été mesurée dès M1 (Prurit NRS médian : 7 à l'initiation du traitement et 3 à M1).

Aucun nouveau risque n'a été observé au cours de la période couverte par ce rapport. Les données sur la tolérance et les informations obtenues au cours de la période du rapport sont en faveur d'un profil bénéfice-risque positif de l'upadacitinib pour les indications approuvées

(polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, dermatite atopique, rectocolite hémorragique et spondyloarthrite non radiographique), pour les essais cliniques en cours, ainsi que pour l'Accès Précoce.