

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

abrocitinib

**CIBINQO 50 mg, 100 mg et
200 mg,**

comprimé pelliculé

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 17 juillet 2024

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

Synthèse de l'avis**Avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique. »****Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

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

En l'absence de comparaison aux autres anti-interleukines (dupilumab, tralokinumab et lébrikizumab) et à l'anti-JAK (upadacitinib) actuellement disponibles chez l'adolescent, la place de l'abrocitinib par rapport à ces médicaments ne peut être précisée. Le choix du traitement systémique de 1^{ère} ligne doit prendre en compte la sévérité de la maladie, les caractéristiques du patient, les antécédents de traitements, les risques d'intolérance et les contre-indications aux différents traitements disponibles.

Toutefois, compte tenu des nouvelles recommandations européennes (2022) et américaines (2023) qui ont modifié la place des traitements systémiques, notamment celle de la ciclosporine (adolescent à partir de 16 ans), la Commission souhaite réévaluer la place de CIBINQO (abrocitinib) et des autres traitements systémiques de la dermatite atopique dans la stratégie thérapeutique à la lumière des prochaines recommandations françaises sur la prise en charge de la dermatite atopique.

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

- les patients âgés de 65 ans et plus ;

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

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

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

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

Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus, qui nécessite un traitement systémique.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la démonstration dans des études de phase III de bonne qualité méthodologique, ayant inclus des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique : <ul style="list-style-type: none"> • de la supériorité de l'abrocitinib 100 mg et 200 mg par rapport au placebo, avec une différence statistiquement significative, en monothérapie, chez des patients adultes ou adolescents (16 à 20 % des effectifs) : <ul style="list-style-type: none"> - en termes de réponses IGA 0 ou 1, EASI-75 et de réduction du prurit (critères de jugement hiérarchisés) après 12 semaines de traitement (études JADE MONO 1 et 2), - en termes de maintien de l'effet du traitement, avec une probabilité de non-poussée au cours de la période d'entretien (jusqu'à 40 semaines) plus importante dans les groupes abrocitinib que dans le groupe placebo (étude JADE REGIMEN), • de la supériorité de l'abrocitinib 100 mg et 200 mg par rapport au placebo, avec une différence statistiquement significative, en association aux DC, chez des patients adolescents ≥ 12 ans, sur la réponse EASI-75, IGA 0 ou 1 et sur la réduction du prurit (uniquement à la semaine 2 pour le dosage 100 mg) après 12 semaines de traitement (étude JADE TEEN), – des résultats exploratoires suggérant le maintien des réponses cliniques (IGA 0 ou 1 et EASI-75) jusqu'à 96 semaines de suivi (étude JADE EXTEND) ; – du profil de tolérance à moyen terme de l'abrocitinib principalement marqué par des nausées, des céphalées, de l'acné, un herpès simplex et une augmentation des CPK plasmatiques ; <p>mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'absence d'impact démontré en termes de qualité de vie alors même que la DA modérée à sévère a un impact psychologique, émotionnel et social important dans la vie des patients,

- des risques d'événements cardiovasculaires majeurs, de tumeurs malignes, d'infections graves et de mortalité toute causes confondues liés aux médicaments de la classe des anti-JAK imposant de limiter l'exposition des patients à ces médicaments et de restreindre leur utilisation chez certains patients, bien que ces risques soient moindres dans la population pédiatrique ;
- de l'absence de données disponibles permettant de situer l'abrocitinib par rapport aux autres traitements systémiques de 1^{re} intention (anti-IL et anti-JAK) disposant d'une AMM chez l'adolescent, en l'absence de donnée comparative avec ces traitements qui peut se justifier en raison d'un développement concomitant,

la Commission considère que CIBINQO 50 mg, 100 mg et 200 mg (abrocitinib), comprimés pelliculés, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique, celle-ci comportant trois anti-interleukines (dupilumab, tralokinumab et lébrikizumab) et un anti-JAK (upadacitinib).

Population cible	La population cible est estimée à 10 984 patients.
Recommandations particulières	La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour CIBINQO (abrocitinib) dans cette indication.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 09/03/2022)	11
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette inscription	12
3.3 Qualité de vie	17
3.4 Profil de tolérance	17
3.5 Données d'utilisation	21
3.6 Modification du parcours de soins	21
3.7 Programme d'études	21
4. Discussion	21
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	25
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	25
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	26
5.3 Service Médical Rendu	26
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	27
5.5 Population cible	28
5.6 Autres recommandations de la Commission	29
6. Annexes	30

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Juillet 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Précisions	Il s'agit d'une demande d'inscription de CIBINQO 50 mg, 100 mg et 200 mg (abrocitinib), comprimé pelliculé, dans l'extension d'indication au « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique », sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	abrocitinib (D11AH08) CIBINQO 50 mg, comprimé pelliculé – Flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 302 425 6 8) – Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 302 425 7 5) CIBINQO 100 mg, comprimé pelliculé – Flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 302 425 8 2) – Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 302 425 9 9) CIBINQO 200 mg, comprimés pelliculés – Flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 302 426 1 2) – Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 302 426 2 9)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Pfizer SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 09/12/2021 (dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte) Date des rectificatifs et teneur : 21/03/2024 (extension d'indication chez l'adolescent)
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle – Prescription initiale et renouvellement réservés (PRS) aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne, en allergologie ou en pédiatrie. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statut particulier – Médicament d'exception
Posologie dans l'indication évaluée	Chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans), pesant de 25 kg à < 59 kg, une dose initiale de 100 mg une fois par jour est recommandée. Si le patient ne répond pas de manière adéquate à 100 mg une fois par jour, la dose peut être augmentée à 200 mg une fois par jour. Chez les adolescents pesant au moins 59 kg, une dose initiale de 100 mg ou 200 mg une fois par jour peut être appropriée. En traitement d'entretien, la dose efficace la plus faible doit être envisagée.

	<p>L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui ne présentent aucun signe de bénéfice thérapeutique après 24 semaines.</p> <p>CIBINQO peut être utilisé avec ou sans traitement topique médicamenteux de la dermatite atopique.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	L'abrocitinib est un inhibiteur de janus kinase (anti-JAK).
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Pour l'Europe, le médicament est pris en charge en Allemagne, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni.</p> <p>Aux Etats-Unis, CIBINQO (abrocitinib) dispose d'une AMM avec un libellé plus restreint : « CIBINQO is a Janus kinase (JAK) inhibitor indicated for the treatment of adults and pediatric patients 12 years of age and older with refractory, moderate-to-severe atopic dermatitis whose disease is not adequately controlled with other systemic drug products, including biologics, or when use of those therapies is inadvisable. ».</p>
Autres indications de l'AMM	CIBINQO (abrocitinib) est également indiqué dans « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte nécessitant un traitement systémique. »
Rappel des évaluations précédentes	<p>Dans la dermatite atopique de l'adulte :</p> <ul style="list-style-type: none"> – SMR IMPORTANT dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. – SMR INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en échec des traitements topiques et naïf de ciclosporine, faute de données comparatives. – ASMR IV (mineure) 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 (avis du 25/10/2023).
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 17 juillet 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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

l'adulte¹. On estime qu'environ 10 % des patients continuent d'avoir des manifestations d'eczéma à l'âge adulte.

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

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

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

La sévérité de la DA est définie selon des scores cliniques composites validés^{5,6} évaluant des critères objectifs (intensité, étendue et localisation des lésions cutanées) et des critères subjectifs (qualité du sommeil, prurit). Ils permettent de classer la maladie en trois groupes de sévérité : légère (SCORAD < 25 et/ou EASI < 8), modérée ($25 \leq \text{SCORAD} \leq 50$ et/ou $8 \leq \text{EASI} \leq 21$) et sévère (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^{1,7}.

Épidémiologie

La prévalence de la DA chez l'adulte n'est pas connue avec précision, elle toucherait environ 3,5 % de la population en France et entre 2 et 5 % en Europe^{8,12}. Elle serait plus importante chez l'adolescent, de l'ordre de 14,3 %^{9,10,11}.

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

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

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

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

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

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

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

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

⁹ Annesi-Maesano, I., Mourad, C., Daures, J.-P., Kalaboka, S. & Godard, P. Time trends in prevalence and severity of childhood asthma and allergies from 1995 to 2002 in France. Allergy 64, 798-800 (2009).

¹⁰ Odhiambo, J. A., Williams, H. C., Clayton, T. O., Robertson, C. F. & Asher, M. I. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. J. Allergy Clin. Immunol. 124, 1251- 1258.e23 (2009)

¹¹ Rapport EPI-CARE sur l'épidémiologie des enfants atteints de dermatite atopique en France.

2.2 Prise en charge actuelle^{12,13,14,15}

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 rechute précoce 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.

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

En cas d'échec des dermocorticoïdes, l'arsenal thérapeutique disponible chez l'adolescent est plus restreint que celui de l'adulte.

Le tacrolimus topique a une AMM dans le traitement des poussées et le traitement d'entretien de la DA modérée à sévère de l'enfant et l'adolescent en cas d'échec ou de contre-indication des dermocorticoïdes et il est proposé dans les recommandations à ce stade de la stratégie, toutefois, la Commission de la Transparence a considéré que son service médical rendu était insuffisant chez les moins de 16 ans et son remboursement est pris en charge uniquement à partir de 16 ans dans le traitement des poussées de la DA sévère en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, y compris les dermocorticoïdes.

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

En cas d'échec du traitement topique, on dispose, depuis peu, de traitements systémiques validés chez l'adolescent : deux inhibiteurs des interleukines 4 et 13 (anti-IL4 et 13), le dupilumab et le lébrikizumab (demande prise en charge en cours), un inhibiteur de l'interleukine 13 (anti-IL13), le tralokinumab et deux inhibiteurs de janus kinase (anti-JAK), l'upadacitinib et le baricitinib (non pris en charge à ce jour). Un traitement par ciclosporine peut être envisagé uniquement à partir de 16 ans selon son AMM.

Des traitements systémiques immunosuppresseurs, tels que le méthotrexate et l'azathioprine, de faible niveau de preuve et dont la toxicité limite leur utilisation dans le temps, sont toujours recommandés dans la population pédiatrique bien que sans AMM dans la DA.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Chez l'adolescent, les traitements disposant d'une AMM dans la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique sont la ciclosporine à partir de 16 ans, le dupilumab (anti-IL4/13), le tralokinumab (anti-IL13), le lébrikizumab (anti-IL4/13), l'upadacitinib (anti-JAK) et le baricitinib (anti-JAK).

¹² Wollenberg, A.; Christen-Zäch, S.; Taieb, A.; et al. ETFAD/EADV Eczema Task Force 2020 Position Paper on Diagnosis and Treatment of Atopic Dermatitis in Adults and Children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020, 34 (12), 2717–2744. <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>.

¹³ Sidbury, R.; Davis, D. M.; Cohen, D. E.; 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 (2), 327–349. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.030>.

¹⁴ Voir l'avis de la Commission de la transparence de réévaluation de PROTOPIC (tacrolimus) du 20 juillet 2022.

¹⁵ Wollenberg, A.; Kinberger, M.; Arents, B.; et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema – part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022, 36 (11), 1904–1926

Les conclusions de la Commission pour les médicaments ayant une AMM chez l'adolescent dans la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique sont présentées dans le Tableau 1.

Les autres immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM dans la DA mais recommandés chez l'adolescent¹⁵ sont le méthotrexate (très nombreuses spécialités et génériques par voie orale et injectable) et l'azathioprine (IMUREL, laboratoire HAC PHARMA et génériques des laboratoires EG, MYLAN et TEVA) sont utilisés dans la DA réfractaire aux autres traitements systémiques, notamment la ciclosporine. De ce fait, ils sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation.

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Agent immunosuppresseur (uniquement chez l'adolescent âgé d'au moins 16 ans)				
NEORAL (ciclosporine) <i>Novartis Pharma</i>	Patients atteints de dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique.	03/12/2014 (suppression de l'adulte dans l'indication) 21/06/2017 (renouvellement)	Important	-
	Rappel de l'indication initiale chez l'adulte : Formes sévères de DA de l'adulte, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques (photothérapie et/ou chimiothérapie).	08/04/1998 (Extension d'indication)	Important	ASMR II , comparable à SANDIMMUN ^{Erreur ! Signet non défini.} , dans la dermatite atopique de l'adulte.
Anti-interleukines				
DUPIXENT (dupilumab) <i>Sanofi-Aventis</i>	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique.	11/03/2020 (extension d'indication)	Important	ASMR III dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 et plus qui nécessite un traitement systémique.
ADTRALZA (tralokinumab) <i>Leo Pharma</i>	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans qui nécessitent un traitement systémique.	30/08/2023 (extension d'indication)	Important	ASMR III dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 et plus qui nécessite un traitement systémique, comme DUPIXENT (dupilumab).
EBGLYSS (lébrikizumab) <i>Almirall</i>	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg, qui nécessitent un traitement systémique.	29/05/2024 (inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie de 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), ADTRALZA (tralokinumab) et RINVOQ (upadacitinib).
Anti-JAK				
RINVOQ (upadacitinib) <i>Abbvie</i>	RINVOQ est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et	15/12/2021 (Inscription)	Important , chez les patients adolescents âgés de 12 ans et plus et qui	ASMR V dans la prise en charge de la dermatite atopique de l' adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement

plus qui nécessitent un traitement systémique.

nécessite un traitement systémique, celle-ci comportant DUPIXENT (dupilumab).

Évalué récemment par la CT, le 29 mai 2024, EBGLYSS (lébrikizumab) n'est pas pris en charge en France à ce jour.

OLUMIANT (baricitinib) dispose d'une AMM dans l'indication « traitement de la DA modérée à sévère des patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique » mais n'a pas été évalué par la CT à la date du présent avis en raison de l'absence de demande de la part du laboratoire.

→ Traitements non-médicamenteux

Néant.

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

2.3 Couverture du besoin médical

Compte tenu :

- de la prise en charge thérapeutique actuelle et des alternatives disponibles qui sont moins nombreuses que chez l'adulte, le dupilumab, le tralokinumab, le lébrikizumab, l'upadacitinib et le baricitinib, étant les seuls médicaments à avoir obtenu une AMM chez l'adolescent,
- de l'utilisation de la ciclosporine possible qu'à partir de 16 ans,
- des immunosuppresseurs (utilisés hors AMM) qui sont difficiles d'utilisation dans cette tranche d'âge,
- des réponses cliniques partielles obtenues avec ces médicaments et des risques de tolérance,

le besoin médical est considéré comme partiellement couvert dans la DA modérée à sévère de l'adolescent qui nécessite un traitement systémique. De ce fait, chez l'adolescent, il existe un besoin médical à disposer de traitements efficaces (sur le prurit, les lésions cutanées, la prévention du risque de surinfection lors des poussées, des rechutes précoces et de la xérodémie) et bien tolérés au long cours permettant d'améliorer la qualité de vie des patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'abrocitinib dans l'extension d'indication sollicitée repose sur 5 études de phase III dont :

- **2 études réalisées chez des adolescents atteints de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique :**
 - **l'étude JADE TEEN (NCT03796676)**, d'une durée de 12 semaines ayant évalué l'abrocitinib à la posologie de 100 et 200 mg une fois par jour, en association aux DC, par rapport à l'association placebo plus DC,

- **l'étude JADE EXTEND (NCT03422822)**, est une étude d'extension de l'étude JADE TEEN d'une durée de 92 semaines, actuellement en cours, pour laquelle on dispose des résultats intermédiaires (résultats finaux de l'étude prévus pour le deuxième semestre 2026), et au cours de laquelle tous les patients ont été traités par abrocitinib 100 ou 200 mg une fois par jour en association aux DC,
- **3 études réalisées chez des adultes et des adolescents ≥ 12 ans atteints de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique (déjà examinées par la Commission de la transparence, cf. l'avis du 09/03/2022) :**
 - les études **JADE MONO 1 (NCT03349060) et JADE MONO 2 (NCT03575871)**, de méthodologie similaire, d'une durée de 12 semaines ayant comparé l'abrocitinib en monothérapie, à la posologie de 100 mg et 200 mg une fois par jour, au placebo,
 - l'étude **JADE REGIMEN (NCT03627767)**, d'une durée de 52 semaines, ayant comparé l'abrocitinib en monothérapie à la posologie de 100 mg et 200 mg une fois par jour, au placebo.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 09/03/2022¹⁶)

- **Etude JADE MONO-1 (n = 387) et JADE MONO-2 (n = 391), versus placebo, en monothérapie, chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans (124 adolescents) ayant une DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique**

Les principaux résultats sont rappelés ci-après. La supériorité de l'abrocitinib 100 mg et 200 mg a été démontrée par rapport au placebo sur l'ensemble des critères de jugement étudiés, notamment en termes de réponses IGA 0 ou 1, EASI-75 (critères de jugement principaux) et PP-NRS4 évaluées à a 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 au placebo 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 $p < 0,0001$),

¹⁶ [Haute Autorité de Santé - CIBINQO \(abrocitinib\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr)

- 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).

Dans ces études, les résultats obtenus dans le sous-groupe des adolescents ont été cohérents avec les résultats obtenus dans l'ensemble de la population étudiée.

– Etude JADE REGIMEN (n = 1235), versus placebo, en monothérapie, chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans (246 adolescents).

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 une 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.

Le critère de jugement principal était la perte de réponse nécessitant un traitement de recours durant la période d'entretien. 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 (estimée par la méthode de Kaplan-Meier) a été plus importante dans les groupes abrocitinib 200 mg (81,1 %, $p < 0,0001$) et abrocitinib 100 mg (57,4 %, $p < 0,0001$) que dans le groupe placebo (19,1 %).

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 (28,8 %) que dans le groupe placebo (7,2 %, $p < 0,0001$ pour les deux comparaisons).

Dans cette étude, les résultats obtenus dans le sous-groupe des adolescents ont été cohérents avec les résultats obtenus dans l'ensemble de la population étudiée.

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette inscription

3.2.2.1 Etude JADE TEEN

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'abrocitinib en association aux DC avec 2 schémas posologiques différents sur 12 semaines, par rapport au placebo associé aux DC, chez des adolescents ≥ 12 ans atteints de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique.

La randomisation a été stratifiée selon la sévérité de la maladie à l'inclusion (modérée [IGA = 3] versus sévère [IGA = 4]).

L'étude a débuté le 18/02/2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 08/04/2020.

A la fin de la période de traitement en double aveugle de 12 semaines (S12), les patients éligibles avaient la possibilité d'entrer dans une étude d'extension à long terme (étude JADE-EXTEND).

Critères d'inclusion

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- adolescents âgés de 12 à 17 ans,

- diagnostic confirmé de DA selon les critères de Hanifin et Rajka¹⁷,
- antécédent documenté :
 - d'une réponse insuffisante à un traitement topique pendant au moins 4 semaines consécutives, dans les 6 mois précédant la visite de sélection OU,
 - d'une utilisation d'un traitement systémique indiqué dans la dermatite atopique dans les 6 mois précédant la visite de sélection OU,
 - d'éligibilité à l'utilisation d'un traitement systémique indiqué dans la dermatite atopique,
- une DA modérée à sévère avec les scores suivants lors de la visite à l'inclusion
 - un score EASI¹⁸ \geq 16,
 - un score IGA¹⁹ \geq 3,
 - un score de prurit PP-NRS²⁰ \geq 4,
 - une étendue de l'atteinte cutanée de la DA supérieure à 10 % de la surface corporelle à la visite à l'inclusion,

Traitements reçus

Au cours de la phase principale de l'étude les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1 :1) pour recevoir pendant 12 semaines par voie orale :

- **Groupe abrocitinib 200 mg** : 2 comprimés d'abrocitinib 100 mg administrés une fois par jour ;
- **Groupe abrocitinib 100 mg** : 1 comprimé d'abrocitinib 100 mg administré une fois par jour (+ un comprimé placebo) ;
- **Groupe placebo** : 2 comprimés de placebo administrés une fois par jour.

Critères de jugement

Compte tenu de la multiplicité des tests, un ajustement du risque alpha pour les co-critères de jugement principaux selon la méthode de Bonferroni et une hiérarchisation des critères a été utilisée afin de contrôler le risque alpha pour les co-critères de jugement principaux et un sous-ensemble de critères de jugement secondaires (cf. les détails de la méthode en Annexe 1).

Co-critères de jugement principaux :

- réponse IGA 0/1 à S12 avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion,
- réponse EASI-75 à S12.

¹⁷ [hanifin-et-rajka-04dabf75676081c1fc4f19071839a347.pdf \(sfdermato.org\)](https://www.sfdermato.org/hanifin-et-rajka-04dabf75676081c1fc4f19071839a347.pdf)

¹⁸ **Score EASI (Eczema Area and Severity Index)** : outil de mesure par le médecin de l'étendue et de la sévérité de l'eczéma). Il s'agit d'une échelle validée qui varie de 0 à 72 selon les localisations, l'étendue et la sévérité des lésions (en termes d'érythèmes, d'épaississements [induration, papule, œdème], excoriation et de lichénifications). Une variation de 6,6 est considérée comme la différence minimale cliniquement importante.

¹⁹ **Score IGA (Investigator's Global Assessment)** : outil 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.

²⁰ L'échelle d'intensité du prurit **PP-NRS (Peak Pruritus Numerical Rating Scale)** est une échelle permettant d'évaluer l'intensité maximale des démangeaisons chez les patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère. Elle évolue de 0 (absence de prurit) à 10 (pire prurit imaginable) et est évaluée sur les dernières 24 heures.

Critères de jugement secondaires hiérarchisés avec contrôle du risque alpha :

1. pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score PP-NRS à S2, S4 puis S12 par rapport à l'inclusion,
2. variation du score PSAAD²¹ (*Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis*) à S12 par rapport à l'inclusion,

La comparaison de la dose de 200 mg au placebo a été testée sur les critères de jugement principaux et la réponse NRS ≥ 4 points à S2, S4 et S12 avant de tester la comparaison au placebo de la dose de 100 mg. La variation du score PSAAD à S12 a été ensuite testée pour la dose 200 mg puis pour la dose 100 mg.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont, par conséquent, pas décrits dans cet avis.

Les analyses ont été réalisées dans la population en intention de traiter modifiée (ITT^m²²).

Population de l'étude

Un total de 287 patients a été randomisé, dont 95 patients dans le groupe abrocitinib 100 mg, 96 dans le groupe abrocitinib 200 mg et 96 patients dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 3 groupes. L'âge médian était de 15 ans et 49,1 % des patients étaient de sexe féminin.

Les caractéristiques de la DA à l'inclusion étaient :

- une affection modérée (score IGA = 3) pour 61,4 % des patients et sévère (IGA = 4) pour 38,6 % des patients,
- un score EASI médian de 25,6,
- un score de prurit maximal médian PP-NRS hebdomadaire de 7,0,
- un score médian CDLQI²³ de 14,0.

La grande majorité des patients avaient reçu au moins un traitement pour la DA avant inclusion dans l'étude (98,9 %). Il s'agissait principalement de dermocorticoïdes (70,2 %), d'inhibiteurs de la calcineurine topiques (27,7 %), de corticoïdes systémiques (17,2 %), de ciclosporine (6,7 %) et du dupilumab (1,1 %).

Résultats sur les critères de jugement principaux (population ITT^m)

L'abrocitinib aux doses de 200 mg et 100 mg en association aux DC mg a été supérieur au placebo + DC à S12 :

- **sur la réponse IGA 0/1** : 46,2 % et 41,6 % dans les groupes abrocitinib 200 mg et 100 mg vs 24,5 % dans le groupe placebo, soit des différences respectives de 20,6 % (IC_{95%} = [7,3 ; 33,9] ; p = 0,0030) et 16,7 % (IC_{95%} = [3,5 ; 29,9] ; p = 0,0147) ;

²¹ **Le PSAAD (Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis)** est une échelle comportant 11 items de symptomatologie de la DA modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans (démangeaisons, sécheresse, rougeur, desquamation, décoloration, douleur, saignement, craquelures, bosses, gonflement et suintement), appréciée dans les dernières 24 heures. Chaque item est coté en termes de gravité perçue de 0 (aucune gravité) à 10 (extrême gravité) et le score total correspond à la moyenne des réponses sur les 11 items, soit un score total des symptômes allant de 0 (aucune gravité) à 10 (extrême gravité). Une différence ≥ 1 point est considérée comme cliniquement pertinente.

²² **Population ITT^m** : correspondant aux patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude.

²³ **CDLQI (The Children's Dermatology Life Quality Index)**: questionnaire validé pour les enfants de 4 ans à 16 ans, portant sur l'impact de l'atteinte cutanée au cours de la dernière semaine sur la vie des patients. Le questionnaire comporte 10 questions notées chacune sur 4 points allant de 0 (« pas du tout ») à 3 (« très important »), soit un score total allant de 0 (aucun effet sur la vie de l'enfant) à 30 (effet extrêmement important) points.

- **sur la réponse EASI 75** : 72,0 % et 68,5 % dans les groupes abrocitinib 200 mg et 100 mg vs 41,5 % dans le groupe placebo, soit des différences respectives de 29,4 % (IC_{95%} = [16,3 ; 42,5] ; p < 0,0001) et 26,5 % (IC_{95%} = [13,1 ; 39,8] ; p = 0,0002).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (population ITTm)

L'abrocitinib 200 mg a été supérieur au placebo sur le pourcentage de répondeurs PP-NRS4 à S2, S4 et S12 et l'abrocitinib 100 mg a été supérieur au placebo sur le pourcentage de répondeurs PP-NRS4 à S2. Conformément au protocole, l'analyse hiérarchique a été ensuite interrompue en raison de l'absence de démonstration de supériorité de l'abrocitinib 100 mg sur le pourcentage de répondeurs PP-NRS4 à S4. Les analyses suivantes de la séquence hiérarchique (réponse PP-NRS4 à S12 pour l'abrocitinib 100 mg et variation du score PSAAD à S12 pour les deux doses d'abrocitinib) sont uniquement exploratoires.

Tableau 1 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude JADE TEEN

Critère de jugement secondaires hiérarchisés	placebo (n = 95)	abrocitinib 200 mg (n = 88)	abrocitinib 100 mg (n = 92)
Pourcentage de répondeurs PP-NRS4 à S2			
n, (% répondeurs)	12 (12,6)	34 (38,6)	25 (27,2)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	NA	26,1 [13,9 ; 38,3] ; p < 0,0001	14,7 [3,5 ; 25,9] ; p = 0,0119
Pourcentage de répondeurs PP-NRS4 à S4			
n (% répondeurs)	19 (20,7)	42 (50,0)	28 (31,5)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	NA	29,4 [16,0 ; 42,9] ; p < 0,0001	10,9 [-1,8 ; 23,6] ; NS*
Pourcentage de répondeurs PP-NRS4 à S12			
n (% répondeurs)	25 (29,8)	41 (55,4)	40 (52,6)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	NA	25,6 [10,6 ; 40,6] ; p = 0,0013	22,8 [8,0 ; 37,7]**
Variation du score PSAAD à S12 par rapport à l'inclusion			
Moyenne des moindres carrés, [IC _{95%}]	- 2,0 [-2,4 ; -1,6]	- 2,7 [-3,1 ; -2,3]**	- 2,5 [-2,9 ; -2,1]**
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	NA	- 0,7 [-1,3 ; -0,1]**	- 0,5 [-1,1 ; 0,0]**

* NS = non significatif et interruption de la suite de la séquence hiérarchique prédéfinie.

** résultats exploratoires

3.2.2.2 Etude JADE EXTEND

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude d'extension (en cours), non comparative, de 96 semaines des études de phase III JADE MONO 1 et 2, JADE REGIMEN et JADE TEEN, dont l'objectif principal est d'évaluer la tolérance (et secondairement l'efficacité) à long terme de « l'abrocitinib 100 mg et 200 mg chez des adultes et adolescents de plus de 12 ans atteints de DA modérée à sévère.

Les patients inclus devaient avoir terminé l'intégralité de la période de traitement ou de la période de traitement de secours de l'étude parente qualifiante (ou avoir terminé l'intégralité de la période d'observation ouverte et ne pas avoir répondu aux critères de réponse spécifiés au protocole à la semaine 12 pour l'étude JADE EXTEND).

L'étude a comporté une 1^{re} période de 92 semaines randomisée (1 :1), en double-aveugle, au cours de laquelle les patients ont reçu :

- soit l'abrocitinib 200 mg une fois/jour,
- soit l'abrocitinib 100 mg une fois/jour.

A l'exception des patients issus des études JADE DARE et JADE EXTEND cette période était réalisée en double-aveugle.

L'étude s'est poursuivie par une période ouverte de durée variable (selon la disponibilité commerciale du médicament dans le pays du patient, ou l'arrêt de l'étude par le promoteur dans le pays du patient) pour les patients ayant terminé la période de 92 semaines.

Les patients pouvaient recevoir un traitement topique si nécessaire.

L'étude a débuté le 08/03/2018 (1^{er} patient inclus) et à ce jour, on dispose uniquement des résultats intermédiaires avec un gel des données au 22/04/2020. La date prévue de publication du rapport de l'étude est non disponible à ce jour.

Un total de 1 590 patients a été randomisé dans l'étude JADE EXTEND dont 725 dans le groupe abrocitinib 100 mg et 865 dans le groupe abrocitinib 200 mg. Parmi ces patients, 150 (9,4 %) étaient des adolescents de plus de 12 ans, dont 46 dans le groupe abrocitinib 100 mg et 104 dans le groupe abrocitinib 200 mg.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge médian était de 31 ans et 55,2 % des patients étaient de sexe masculin.

Les caractéristiques de la DA à l'inclusion étaient :

- une affection modérée (score IGA = 3) pour 60,6 % des patients et sévère (IGA = 4) pour 38,9 % des patients,
- une surface corporelle atteinte de 45,0 % en médiane,
- un score EASI médian de 27,0,
- un score de prurit maximal médian PP-NRS hebdomadaire de 7,0,
- un score médian CDLQI de 11,0.

Au cours de l'étude, la majorité des patients (92,4 %) a reçu un traitement concomitant. Les médicaments les plus fréquemment reçus (> 5 % des patients) étaient les traitements émollients et protecteurs (26,5 % et 27,2 %), le mometasone furoate (10,3 % et 7,4 %), l'hydrocortisone (8,4 % et 6,5 %), le tacrolimus (7,4 % et 5,7 %), la bétaméthasone valérate (6,1 % et 4,9 %) et la triamcinolone topique (5,1 % et 4,9 %), respectivement dans les groupes abrocitinib 100 mg et 200 mg.

Données exploratoires à la semaine 96

Parmi les adolescents qui ont obtenu une réponse après 12 semaines de traitement et qui ont participé à l'étude d'extension, les résultats suggèrent un maintien de leur réponse clinique jusqu'à la semaine 96 pour les deux doses d'abrocitinib 100 mg et 200 mg une fois par jour, respectivement, sur :

- la réponse IGA 0/1 : 62 % et 78 %,
- la réponse EASI-75 : 89 % et 93 %,
- la réponse PP-NRS4 : 77 % et 76 %.

Parmi les adolescents qui n'ont pas obtenu de réponse après 12 semaines de traitement dans l'étude parente (soit 725 patients sous abrocitinib 100 mg et 865 patients sous abrocitinib 200 mg) et qui sont entrés dans l'étude d'extension, les résultats suggèrent qu'une partie des patients a obtenu une réponse tardive à la semaine 24 (par rapport à l'inclusion) après un traitement continu par abrocitinib pour les deux doses 100 mg et 200 mg une fois par jour, respectivement, sur :

- la réponse IGA 0/1 : 34 % et 37 %,
- la réponse EASI-75 : 56 % et 65 %.

3.3 Qualité de vie

Dans l'étude JADE TEEN, la qualité de vie a été appréciée à l'aide d'échelles validées et pertinentes, CDLQI²⁴, score DFI²⁵ et l'EQ-5D-Y²⁶, l'HADS²⁷, le score POEM²⁸ et le Peds-FACIT-F²⁹ permettant l'appréciation globale de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et l'impact plus spécifique en termes d'anxiété, de dépression et de fatigue. Cependant, ces analyses effectuées sans contrôle de l'inflation du risque alpha, sont exploratoires et ne permettent pas de conclure sur ces critères.

3.4 Profil de tolérance

L'abrocitinib est commercialisé en France depuis 2021 et a une AMM dans la dermatite atopique chez l'adulte dans plus de 64 pays. Depuis sa commercialisation, l'exposition mondiale cumulée des patients à CIBINQO (abrocitinib) au 7 septembre 2023 était d'environ 2 155 années-patients.

Etude JADE TEEN

Au cours des 12 premières semaines de traitement (période en double aveugle), le pourcentage de patients ayant rapporté un EI a été de 62,8 % dans le groupe abrocitinib 200 mg, de 56,8 % dans le groupe abrocitinib 100 mg et de 52,1 % groupe placebo.

Un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été observé chez respectivement 33,0 % (31/94) et 21,1 % (20/95) dans les groupes abrocitinib 200 mg et 100 mg et 16,7 % (16/96) dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés (fréquence ≥ 5 %) dans les groupes abrocitinib 200 mg et abrocitinib 100 mg versus placebo ont été :

- nausées : 18,1 % et 7,4 % versus 1,0 % ;

²⁴ **C-DLQI (Children's Dermatology Life Quality Index)** : échelle comportant 10 items évaluant la qualité de vie de l'enfant en dermatologie, appréciée sur le rappel de la semaine précédente. Chaque item est coté de 0 à 3 et le score total correspond à la somme des scores individuels soit un score total allant de 0 à 30 (qualité de vie très affectée). Une différence ≥ 4 points est considérée comme cliniquement pertinente

²⁵ **DFI (Dermatitis Family Impact Questionnaire)** : Ce questionnaire mesure l'impact de la présence d'un enfant atteint de dermatite atopique sur la qualité de vie des autres membres (adultes) de la famille, apprécié sur le rappel de la semaine précédente. Le questionnaire est composé de 10 questions, notée de 0 à 3 [0 = pas du tout ; 1 = un petit peu ; 2 = un peu ; 3 = beaucoup]. Le score de chacune des 10 questions est additionné, pour donner un score total allant de 0 (pas d'impact sur la vie de la famille) à 30 (effet maximal sur la vie de la famille).

²⁶ **EQ-5D-Y (EuroQol Quality of Life 5-Dimension Youth Scale)** : instrument de mesure de la qualité de vie conçu pour les enfants et les adolescents. L'EQ-5D-Y évalue la santé sur cinq dimensions principales : la mobilité (capacité de se déplacer), les soins personnels (la capacité à effectuer des activités quotidiennes), les activités quotidiennes, la douleur et l'anxiété. Chaque dimension a trois niveaux de réponse qui décrivent le niveau de problème ou de difficulté perçu par le répondant. Ces niveaux sont généralement libellés comme "Aucun problème", "Quelques problèmes" ou "Beaucoup de problèmes". L'EQ-5D-Y permet également aux participants de s'auto-évaluer leur santé globale sur une échelle visuelle analogue (VAS).

²⁷ **Score HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)** : Score composite d'évaluation par le patient de son état d'anxiété et de dépression selon une échelle validée allant de 0 à 42.

²⁸ **POEM (Patient Oriented Eczema Measure)** : échelle de score items évaluant les symptômes de la dermatite atopique de l'enfant et de l'adulte. Elle comporte 7 items évaluant la sécheresse, le prurit, la desquamation, la fissuration, la perte de sommeil, les hémorragies et le suintement, sur la base de la fréquence des symptômes la semaine précédente (0 = aucun jour, 1 = 1 à 2 jours, 2 = 3 à 4 jours, 3 = 5 à 6 jours et 4 = tous les jours). Le score total est la somme des scores individuels soit un score total de 0 à 28. Une correspondance a été établie avec la sévérité des lésions :

- 0 à 2 = clair, presque clair
- 3 à 7 = eczéma léger
- 17 à 24 = eczéma sévère
- 25 à 28 = eczéma très sévère

²⁹ **Fatigue peds FACIT-F (Le Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)** : est une mesure utilisée pour évaluer la fatigue chez les enfants atteints de cancer et âgés de 8 à 18 ans. Il est composé de 13 items, évaluant les 7 derniers jours à travers une échelle de type Likert en 5 points, le score total varie de 0 à 52 et plus le score est bas plus il indique un niveau de fatigue élevé.

- infections des voies respiratoires supérieures : 10,6 % et 9,5 % versus 10,4 % ;
- rhinopharyngite : 8,5 % et 8,4 % versus 9,4 % ;
- céphalées : 8,5 % et 5,3 % versus 7,3 %
- vertiges : 6,4 % et 0 % versus 1,0 %
- vomissements : 5,3 % et 4,2 % versus 0 % ;
- acné : 5,3 % et 3,2 % versus 1,0 %
- augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) : 4,3 % et 4,2 % versus 0 % ;
- folliculite : 2,1 % et 7,4 % versus 1,0 % ;
- pharyngite : 3,2 % et 5,3 % versus 3,1 % ;
- grippe : 2,1 % et 4,2 % versus 1,0 % ;
- toux : 1,1 % et 4,2 % versus 2,1 %.

Durant la même période, le pourcentage de patients ayant eu un EIG a été de 1,1 % (n = 1, anxiété) dans le groupe abrocitinib 200 mg et 0 % dans le groupe abrocitinib 100 mg versus 2,1 % (n = 2, un angioœdème et une dermatite atopique) dans le groupe placebo.

Concernant les EI d'intérêt particulier, aucun EI relatif à une embolie pulmonaire, à une tumeur maligne, un événement cardiovasculaire majeur (MACE) ou d'événement thromboembolique veineux n'a été observé au cours de l'étude.

Etude JADE EXTEND

A la date de l'analyse intermédiaire le 22/04/2020, la durée médiane de traitement était similaire entre les groupes, soit 180 jours et 169 jours respectivement dans les groupes abrocitinib 200 mg et 100mg.

Au cours de l'étude, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de 65,7 % (568/1446) dans le groupe abrocitinib 200 mg et de 57,4 % (416/1074) dans le groupe abrocitinib 100 mg.

Un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été observé chez 28,2 % et 20,8 % respectivement dans les groupes abrocitinib 200 mg et 100 mg.

Durant la même période, le pourcentage de patients ayant eu un EIG a été de 2,3 % et 1,0 % respectivement dans les groupes abrocitinib 200 mg et 100 mg. Un décès a été rapporté chez un patient traité par abrocitinib 200 mg, toutefois, la cause du décès n'a pas été considérée comme liée au traitement par abrocitinib.

Les EI les plus fréquents (incidence \geq 5 % dans l'un des groupes de traitement) ont été la dermatite atopique (11,4 %), une rhinopharyngite (10,0 %) et une infection des voies respiratoires supérieures (7,1 %).

Au cours de l'étude, 6 EI d'intérêt particulier cardiovasculaires ont été observés dont un vertige dans le groupe abrocitinib 100 mg et 2 embolies pulmonaires, 2 infarctus du myocarde et un événement thromboembolique veineux dans le groupe abrocitinib 200 mg.

Par ailleurs, 5 infections opportunistes par zona ont été observées, dont une dans le groupe abrocitinib 100 mg et 4 dans le groupe abrocitinib 200mg.

En outre, 2 carcinomes basocellulaires ont été observés dans le groupe abrocitinib 100 mg et un lymphome cutané à cellules T a été observé dans le groupe abrocitinib 200 mg.

Sous-étude de tolérance de JADE EXTEND évaluant le développement osseux chez les patients adolescents

Au cours de l'évaluation initiale de l'abrocitinib en 2021, l'EMA a estimé qu'il était nécessaire de fournir des données complémentaires pour conclure définitivement à un ratio bénéfice/risque positif de l'abrocitinib chez les adolescents de plus de 12 ans. Un signal de tolérance relatif à la croissance osseuse avait été identifié dans les études de toxicité chez le rat juvénile.

Une sous-étude évaluant les effets potentiels de l'abrocitinib sur le développement osseux des adolescents a été réalisée sur la base d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) du genou chez les patients âgés de plus de 12 ans à 17 ans lors de la visite de sélection de l'étude parente. Cette sous-étude comprenait des IRM séquentielles annuelles jusqu'à l'âge de 18 ans ou l'arrêt de l'étude.

Dans cette sous étude de tolérance sur le développement osseux dont on dispose des résultats intermédiaires, 58 patients adolescents ont été randomisés, dont 28 dans le groupe abrocitinib 100 mg et 30 dans le groupe abrocitinib 200 mg. Parmi ces adolescents, 9 (15,5 %) ont eu une ou plusieurs observations nécessitant un passage en comité d'adjudication : aucune anomalie de la croissance osseuse n'a été identifiée, avec une homogénéité des résultats entre les deux groupes étudiés 100 et 200 mg.

Etudes JADE MONO 1, JADE MONO 2 et JADE REGIMEN (études réalisées chez l'adulte et chez l'adolescent)

Dans les études JADE MONO 1, JADE MONO 2 et JADE REGIMEN déjà examinées par la Commission de la Transparence, le profil de tolérance était similaire à celui des études JADE TEEN et JADE EXTEND.

Événements et effets indésirables d'intérêt

Risques sérieux d'effets indésirables : événements cardiovasculaires, cancer, événements thromboemboliques veineux, surmortalité chez certains patients.

Pour donner suite aux résultats de tolérance des études ORAL Surveillance post-commercialisation du tofacitinib (XELJANZ, Pfizer) et de l'étude observationnelle I4V-MC-B023 pour le baricitinib (OLUMIANT, Lilly), une réévaluation des inhibiteurs de JAK (anti-JAK) par le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC³⁰ - *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) a été faite à la demande de l'EMA. La réévaluation a concerné également CIBINQO (abrocitinib, Pfizer), JYSELECA (filgotinib, Galapagos/Gilead) et RINVOQ (upadacitinib, AbbVie). JAKAVI (ruxolitinib, Novartis) et INREBIC (fédratinib, Bristol-Myers Squibb, BMS), utilisés dans le traitement des myélofibroses, n'ont pas été examinés.

Le PRAC a conclu que les anti-JAK ont un surrisque d'effets secondaires (octobre 2022 et janvier 2023)³¹ :

- La réévaluation « a confirmé que **XELJANZ augmente le risque de problèmes cardiovasculaires majeurs, de cancer, de thrombo-embolie veineuse, d'infections graves et de décès toutes causes confondues par rapport aux inhibiteurs du TNF-alpha** ».
- Le PRAC a conclu que « ces résultats de sécurité s'appliquent à toutes les utilisations approuvées des inhibiteurs de JAK dans les maladies inflammatoires chroniques », donc dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, l'arthrite idiopathique juvénile, la

³⁰ Il s'agit d'une demande de réévaluation faite par la Commission Européenne (CE dans le cadre d'une procédure d'arbitrage d'Article 20 initiée en date du 11/02/2022. Communiqué de presse de l'EMA du 28/10/2022.

³¹ [Janus kinase inhibitors \(JAKi\) | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.europa.eu)

spondylarthrite axiale, la rectocolite hémorragique, la dermatite atopique et la pelade (ou alopecia areata). **Il recommande de n'utiliser les anti-JAK « que si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible » chez les plus de 65 ans, les patients à risque accru de problèmes cardiovasculaires majeurs, les fumeurs actuels ou anciens, et les patients à risque accru de cancer.**

- Il suggère **d'utiliser les inhibiteurs de JAK « avec prudence » chez les patients présentant des facteurs de risque thrombo-emboliques veineux autres que ceux énumérés ci-dessus.** Les doses doivent être réduites dans certains groupes de patients qui ont un risque de thrombo-embolies veineuses, de cancer ou de problèmes cardiovasculaires majeurs.

Le CHMP s'est approprié les nouvelles recommandations du PRAC le 23 janvier 2023 et une décision de la Commission Européenne a été rendue le 10 mars 2023. Pour plus de précisions concernant la réévaluation de classe des anti-JAK, se référer à l'avis du 04/10/2023³² de la Commission de la Transparence.

Le RCP de l'ensemble des produits concernés par la procédure a été actualisé en conséquence avec de nouvelles recommandations posologiques chez certains patients à risque et le renforcement des mises en gardes et précautions d'emploi notamment avec l'ajout d'un encadré en début de rubrique 4.4 du RCP précisant les populations à risque.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'abrocitinib (indications adulte et adolescent confondues) sont les nausées (15,1 %), les céphalées (7,9 %), l'acné (4,8 %), un herpès simplex (4,2 %), la créatine phosphokinase sanguine augmentée (3,8 %), les vomissements (3,5 %), les sensations vertigineuses (3,4 %) et la douleur abdominale haute (2,2 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été les infections (0,3 %).

Au total, 635 adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans) ont été traités avec abrocitinib dans les études cliniques sur la dermatite atopique, ce qui représente 1 326,1 patients-années d'exposition. Le profil de tolérance observé chez les adolescents dans les études cliniques sur la dermatite atopique a été similaire à celui de la population adulte.

Le résumé des risques du PGR de CIBINQO (abrocitinib) (version 4.2, 06/10/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Maladie thromboembolique veineuse Zona
Risques importants potentiels	Infections graves et opportunistes Cancer de la peau non-mélanome (NMSC) Tumeurs malignes (à l'exception du NMSC) MACE Myopathies (rhabdomyolyse incluses) Perforation gastro-intestinale Toxicité embryofœtale après exposition in utero Altération de la croissance et du développement osseux en cas d'utilisation hors-AMM chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans Fractures
Informations manquantes	Tolérance au long terme Tolérance au long terme chez l'adolescent

³² [Haute Autorité de Santé - CIBINQO \(abrocitinib\) - Dermatite atopique \(DA\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-matieres/haute-autorite-de-sante/avis/2023/04/10/2023)

3.5 Données d'utilisation

Sans objet.

3.6 Modification du parcours de soins

Comme RINVOQ (upadacitinib), CIBINQO (abrocitinib) est présenté sous forme de comprimé à prise orale journalière.

CIBINQO (abrocitinib) n'est pas susceptible de modifier le parcours de soins.

3.7 Programme d'études

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

→ **Dans l'indication évaluée**

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
ADAIR	Etude française en vie réelle dont l'objectif est d'évaluer la tolérance de l'abrocitinib dans le traitement de la DA modérée à sévère chez l'adulte.	Rapport intermédiaire 2025 Rapport final 2028

Adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
JADE EXTEND (NCT03422822)	Etude de phase III d'extension, non comparative, qui évalue la tolérance et l'efficacité de l'abrocitinib jusqu'à 92 semaines.	S2 2026

4. Discussion

CIBINQO (abrocitinib) a obtenu une extension de l'indication de son AMM chez l'adolescent de 12 ans plus dans le traitement de la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, indication pour laquelle le laboratoire sollicite l'inscription de CIBINQO (abrocitinib).

→ **Efficacité (dont qualité de vie)**

L'abrocitinib a été évalué dans 4 études cliniques de phase III, comparatives versus placebo, randomisées, en double-aveugle et multicentriques chez des patients ayant une DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique :

- soit en monothérapie dans les études JADE MONO 1 et 2 (12 semaines) et JADE REGIMEN (52 semaines) réalisées dans une population comportant des adultes et des adolescents,
- soit en association aux dermocorticoïdes (DC) dans l'étude JADE TEEN, (12 semaines) réalisée spécifiquement chez l'adolescent (≥ 12 ans).

L'abrocitinib a été évalué à plus long terme dans l'étude d'extension JADE EXTEND, toujours en cours, qui a inclus des adolescents ayant terminé les études JADE MONO 1 et 2, JADE REGIMEN et JADE TEEN.

Dans l'ensemble des études, l'abrocitinib a été évalué selon deux schémas posologiques, 100 mg et 200 mg par jour. Il convient de noter que la dose finalement recommandée par l'AMM chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) est fonction du poids. Elle est de 100 mg une fois par jour pour les adolescents pesant de 25 kg à < 59 kg et peut être augmentée à 200 mg une fois par jour fonction de la réponse clinique obtenue. Chez les adolescents pesant au moins 59 kg, une dose initiale de 100 mg ou 200 mg une fois par jour peut être appropriée. En traitement d'entretien, la dose efficace la plus faible doit être envisagée.

- ***Etudes JADE MONO 1 et 2 et JADE REGIMEN, versus placebo chez l'adulte et l'adolescent (à partir de 12 ans), en monothérapie***

Les études JADE MONO 1 et 2 et JADE REGIMEN avaient été examinées par la Commission lors de la demande d'inscription initiale dans l'indication de la DA chez l'adulte. Leurs résultats sont cohérents avec ceux obtenus dans les études purement pédiatriques résumées ci-après.

- ***Etude JADE TEEN, versus placebo, chez l'adolescent à partir de 12 ans, en association aux DC***

L'étude JADE TEEN a inclus 287 adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans atteints d'une DA modérée à sévère, définie par un score IGA ≥ 3 , un score EASI ≥ 16 , une atteinte de la surface corporelle $\geq 10\%$ et un score PP-NRS ≥ 4 lors de la visite d'inclusion. Les patients qui avaient eu une réponse inadéquate ou qui avaient reçu un traitement systémique étaient éligibles à l'inclusion et représentaient 25,6 % de l'effectif.

L'abrocitinib a été supérieur au placebo associé aux DC sur les co-critères de jugement principaux qui étaient le pourcentage de patients ayant amélioré d'au moins 75 % leur score EASI (EASI-75) et le pourcentage de répondeurs aux scores IGA 0 ou 1 (lésions blanchies, presque blanchies) avec une réduction d'au moins 2 points à la semaine 12 par rapport à l'inclusion.

Les pourcentages de patients répondeurs à la semaine 12 (S12) dans les groupes abrocitinib 100 mg et 200 mg ont été comparables avec des différences respectives modestes versus placebo, mais statistiquement significatives et cliniquement pertinentes :

- sur le score IGA 0/1 avec réduction ≥ 2 points : 46,2 % et 41,6 % dans les groupes abrocitinib 200 mg et 100 mg vs 24,5 % dans le groupe placebo, soit des différences de 20,6 % ($p = 0,00030$) et 16,7 % ($p = 0,0147$) ;
- sur le score EASI-75 : 72,0 % et 68,5 % dans les groupes abrocitinib 200 mg et 100 mg vs 41,5 % dans le groupe placebo, soit des différences respectives de 29,4 % ($p < 0,0001$) et 26,5 % ($p = 0,0002$).

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés, l'abrocitinib 200 mg a été supérieur au placebo en termes d'amélioration du score de prurit Itch NRS ≥ 4 points (réponse PP-NRS4) à S2, S4 et S12, néanmoins conformément au protocole, l'analyse hiérarchique a été interrompue en raison de l'absence de démonstration de supériorité de l'abrocitinib 100 mg sur le pourcentage de répondeurs PP-NRS4 à S4. Dans l'ensemble, l'amplitude des réponses obtenues par rapport au placebo était de l'ordre de 14 à 29 % de répondeurs sur la réponse PP-NRS4 selon la semaine d'évaluation du critère avec des pourcentages observés plus importants avec le dosage de 200 mg.

- ***Etude d'extension JADE EXTEND***

Les résultats intermédiaires exploratoires de l'étude d'extension des études de phases III JADE MONO 1 et 2, JADE REGIMEN et JADE TEEN, chez des adolescents atteints de DA modérée à sévère,

suggèrent le maintien des réponses cliniques jusqu'à la semaine 96 pour les deux doses d'abrocitinib 100 mg et 200 mg.

- **Qualité de vie**

La qualité de vie a été appréciée à l'aide d'échelles validées et pertinentes, CDLQI, score DFI et l'EQ-5D-Y, l'HADS, le score POEM et le Peds-FACIT-F, cependant, ces analyses effectuées sans contrôle de l'inflation du risque alpha, sont exploratoires et ne permettent pas de conclure sur ces critères.

→ **Tolérance**

Les données de tolérance de l'abrocitinib dans les études JADE TEEN et JADE EXTEND dans la DA de l'adolescent n'apportent pas de nouveaux éléments par rapport au profil de tolérance connu chez l'adulte. On retrouve notamment les nausées, les céphalées, l'acné, l'herpès simplex et l'augmentation des CPK plasmatiques. Les données de tolérance à long terme sont actuellement limitées à la semaine 96 de l'étude JADE EXTEND, et ne montrent pas de modification du profil de tolérance observé à la semaine 12.

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.

Dans le plan de gestion des risques (PGR), les risques importants identifiés sont les événements thromboemboliques, 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 embryotoxique après exposition in utero, d'altération de la croissance en cas d'utilisation hors-AMM chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans, de fractures et de cancer de la peau non-mélanomateux.

→ **Discussion**

L'efficacité de l'abrocitinib dans l'extension d'indication chez l'adolescent, administré oralement aux doses de 100 et 200 mg 1 fois/jour, a été évaluée versus placebo, dans 3 études ayant inclus des adultes et des adolescents ≥ 12 ans (études déjà examinées par Commission de la transparence, cf l'avis du 09/03/2022) et dans une étude ayant inclus spécifiquement des adolescents ≥ 12 ans, atteints de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique, non seulement en monothérapie mais aussi en association à un traitement de fond topique (dermocorticoïdes).

Ces études sont de bonne qualité méthodologique avec contrôle du risque alpha pour les critères de jugement principaux et une série de critères de jugement secondaires, ce qui a permis la démonstration d'une supériorité versus placebo, avec une différence cliniquement pertinente, sur des critères de sévérité tels que les réponses IGA 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points et EASI-75, classiquement utilisés dans l'évaluation des médicaments de la dermatite atopique. On peut noter également une amélioration cliniquement pertinente par rapport au placebo sur le symptôme de prurit qui perturbe fortement le sommeil et qui a un fort impact sur la qualité de vie des patients, dans les études JADE MONO-1 et 2 à S12 et, dans l'étude JADE TEEN à S2, S4 et S12 pour le dosage à 200 mg et uniquement à S2 pour le dosage à 100 mg. Les résultats suggèrent une efficacité plus importante avec la dose de 200 mg comparativement à la dose de 100 mg sur le prurit aux semaines 2 et 4 dans l'étude JADE TEEN.

L'étude d'extension à long terme des études de phase III, ayant inclus également des adolescents, suggèrent le maintien de la réponse clinique jusqu'à la semaine 96.

Dans la mesure où les anti-interleukines (dupilumab, tralokinumab et lébrikizumab) et l'anti-jak upadacitinib, qui sont les traitements systémiques de 1^{ère} intention chez l'adolescent ≥ 12 ans, n'étaient pas disponibles à la date de réalisation de l'étude JADE TEEN (date de début d'inclusion : 18/02/2019), le choix du placebo comme comparateur dans cette étude était justifié.

Aucun patient français n'a été inclus dans aucune des 4 études, cependant, d'autres pays européens étaient représentés parmi les centres investigateurs.

La qualité de vie chez les patients de l'étude JADE TEEN a été appréciée à l'aide d'échelles validées et pertinentes (CDLQI, score DFI, l'EQ-5D-Y, l'HADS, le score POEM et le Peds-FACIT-F) permettant l'appréciation globale de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et l'impact plus spécifique en termes d'anxiété, de dépression et de fatigue. Cependant, ces analyses effectuées sans contrôle de l'inflation du risque alpha sont exploratoires et ne permettent pas de conclure sur ces critères. Ceci est regrettable compte tenu de l'altération importante de la qualité de vie des patients atteints de DA modérée à sévère avec notamment un retentissement sur le bien être psychologique, émotionnel et les relations sociales.

Le profil de tolérance de l'abrocitinib dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez les patients adolescents ≥ 12 ans qui nécessitent un traitement systémique a été cohérent avec celui retrouvé chez l'adulte et avec les autres inhibiteurs de janus kinases déjà évalués par la Commission (baricitinib, upadacitinib). 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.

Une importance particulière doit être portée aux risques importants mentionnés dans le PGR : les risques importants identifiés que sont les événements thromboemboliques, 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 cardio-vasculaires majeurs), les myopathies, une perforation gastro-intestinale, la toxicité embryo-fœtale après l'exposition in utero et l'altération de la croissance et du développement osseux en cas d'utilisation non autorisée chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans.

Il convient de noter que le risque d'altération de la croissance et du développement osseux en cas d'utilisation hors-AMM chez les patients pédiatriques a été révisé depuis le dernier PGR et l'âge descendu de « moins de 18 ans » à « moins de 12 ans ».

En complément des mesures de minimisation des risques, une étude de pharmacovigilance a été mise en place (étude B7451120). Il s'agit d'une étude observationnelle prospective en vie réelle au long terme dont l'objectif est d'estimer et de comparer la croissance et le développement osseux (incluant les fractures osseuses) chez des patients adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique et traités par abrocitinib aux doses de 100 mg ou 200 mg par rapport à des patients recevant d'autres traitements systémiques.

Pour rappel, la Commission Européenne a rendu une décision le 10 mars 2023 basée sur les recommandations du PRAC européen (et la FDA, USA) récentes (octobre 2022 et janvier 2023) confirmant que XELJANZ (tofacitinb) augmentait le risque de troubles cardiovasculaires majeurs, de cancer, de thromboembolies veineuses, d'infections graves et de décès toutes causes confondues par rapport aux inhibiteurs du TNF-alpha. Ces résultats de tolérance s'appliquent à toutes les utilisations validées des inhibiteurs de JAK dans les maladies inflammatoires chroniques ». Le PRAC recommande de n'utiliser les anti-JAK « que si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible » chez les plus de 65 ans, les patients à risque accru de problèmes cardiovasculaires majeurs, les fumeurs actuels ou anciens, et les patients à risque accru de cancer. Il suggère d'utiliser les anti-JAK « avec prudence » chez les patients ayant des facteurs de risque d'évènements thromboemboliques veineux

et que « les doses doivent être réduites dans certains groupes de patients qui ont un risque d'évènements thromboemboliques veineux, de cancer ou de problèmes cardiovasculaires majeurs. »

Il convient de noter que dans les études cliniques dans la DA de l'adolescent, le profil des patients (âge médian de 15 ans) en termes d'antécédents médicaux, de comorbidités et de traitements concomitants est différent de celui des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, notamment ceux inclus dans l'étude ORAL Surveillance évaluée par le PRAC (étude de tolérance de phase IIIb/IV ayant comparé le tofacitinib aux anti-TNF α) ayant mis en évidence ces différents surrisques chez les patients de plus de 65 ans.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de CIBINQO (abrocitinib) sur la morbidité par rapport aux thérapeutiques disponibles. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie au regard des alternatives disponibles n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

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

En l'absence de comparaison aux anti-IL (dupilumab, lébrikizumab et tralokinumab) et aux anti-JAK (upadacitinib et baracitinib) actuellement disponibles chez l'adolescent, la place de l'abrocitinib par rapport à ces médicaments ne peut être précisée. Le choix du traitement systémique de 1^{re} ligne doit prendre en compte la sévérité de la maladie, les caractéristiques du patient, les antécédents de traitements, les risques d'intolérance et les contre-indications aux différents traitements disponibles.

Compte tenu des nouvelles recommandations européennes (2022) et américaines (2023) qui ont modifié la place des traitements systémiques, notamment celle de la ciclosporine (adolescent à partir de 16 ans), la Commission souhaite réévaluer la place de CIBINQO (abrocitinib) chez l'adolescent et l'adulte et des autres traitements systémiques de la dermatite atopique dans la stratégie thérapeutique à la lumière des prochaines recommandations françaises sur la prise en charge de la dermatite atopique.

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

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

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

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

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

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu chez l'adolescent dans l'indication de l'AMM proposée au remboursement par la Commission, soit les patients qui nécessitent un traitement systémique : NEORAL (ciclosporine) à partir de 16 ans, DUPIXENT (dupilumab), ADTRALZA (tralokinumab), RINVOQ (upadacitinib), EBGLYSS (lébrikizumab), OLUMIANT (baracitinib) ainsi que les immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM (méthotrexate et azathioprine).

5.3 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 psycho-social.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique suspensif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important
- Il s'agit d'un traitement systémique de 1^{re} ligne à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent (à partir de 12 ans) en échec des traitements topiques (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie dans ses formes sévères nécessitant un traitement systémique et de son impact important sur la qualité de vie des patients ;
- de la prévalence importante de la maladie chez l'adolescent (14,3 %) ;
- du besoin médical qui est partiellement couvert chez l'adolescent atteint de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact démontré versus placebo chez l'adolescent âgé ≥ 12 ans ayant une DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique :

- en termes de morbidité (notamment sur les réponses IGA 0 ou 1 avec réduction ≥ 2 points, EASI-75 et de réduction du prurit), en monothérapie ou en association aux dermocorticoïdes,
- mais sans impact supplémentaire démontré en termes de morbidité ou de qualité de vie versus les autres traitements systémiques,
- l'absence d'impact supplémentaire attendu ou démontré sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CIBINQO 50 mg, 100 mg et 200 mg (abrocitinib), comprimés pelliculés, est important dans l'indication de l'AMM chez l'adolescent à partir de 12 ans.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de 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 chez l'adolescent à partir de 12 ans dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

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

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans des études de phase III de bonne qualité méthodologique, ayant inclus des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique :
 - de la supériorité de l'abrocitinib 100 mg et 200 mg par rapport au placebo, avec une différence statistiquement significative, en monothérapie, chez des patients adultes ou adolescents (16 à 20 % des effectifs) :
 - en termes de réponses IGA 0 ou 1, EASI-75 et de réduction du prurit (critères de jugement hiérarchisés) après 12 semaines de traitement (études JADE MONO 1 et 2),
 - en termes de maintien de l'effet du traitement, avec une probabilité de non-poussée au cours de la période d'entretien (jusqu'à 40 semaines) plus importante dans les groupes abrocitinib que dans le groupe placebo (étude JADE REGIMEN),
 - de la supériorité de l'abrocitinib 100 mg et 200 mg par rapport au placebo, avec une différence statistiquement significative, en association aux DC, chez des patients adolescents ≥ 12 ans, sur la réponse EASI-75, IGA 0 ou 1 et sur la réduction du prurit (uniquement à la semaine 2 pour le dosage 100 mg) après 12 semaines de traitement (étude JADE TEEN),
- des résultats exploratoires suggérant le maintien des réponses cliniques (IGA 0 ou 1 et EASI-75) jusqu'à 96 semaines de suivi (étude JADE EXTEND) ;
- du profil de tolérance à moyen terme de l'abrocitinib principalement marqué par des nausées, des céphalées, de l'acné, un herpès simplex et une augmentation des CPK plasmatiques ;

mais :

- de l'absence d'impact démontré en termes de qualité de vie alors même que la DA modérée à sévère a un impact psychologique, émotionnel et social important dans la vie des patients,

- des risques d'événements cardiovasculaires majeurs, de tumeurs malignes, d'infections graves et de mortalité toute causes confondues liés aux médicaments de la classe des anti-JAK imposant de limiter l'exposition des patients à ces médicaments et de restreindre leur utilisation chez certains patients, bien que ces risques soient moindres dans la population pédiatrique ;
- de l'absence de données disponibles permettant de situer l'abrocitinib par rapport aux autres traitements systémiques de 1^{ère} intention (anti-IL et anti-JAK) disposant d'une AMM chez l'adolescent, en l'absence de donnée comparative avec ces traitements qui peut se justifier en raison d'un développement concomitant,

la Commission considère que CIBINQO 50 mg, 100 mg et 200 mg (abrocitinib), comprimés pelliculés, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique, celle-ci comportant trois anti-interleukines (dupilumab, tralokinumab et lébrikizumab) et un anti-JAK (upadacitinib).

5.5 Population cible

La population cible de CIBINQO (abrocitinib) correspond aux patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de DA modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique.

L'étude EPI CARE (rapport EPI-CARE sur l'épidémiologie des enfants atteints de dermatite atopique en France) indique que la prévalence de la DA peut être estimée à environ 14,3 % dans la population adolescente en France.

En appliquant cette valeur à la population française des adolescents âgés de 12 à 17 ans (données INSEE 2024) le nombre de patients adolescents âgés de 12 ans à 17 ans atteints de dermatite atopique peut être estimé en France à 757 900 patients.

Toujours selon l'étude EPI CARE, la population adolescente atteinte de DA compterait environ 39,1 % de formes modérées et 3,1 % de formes sévères, soit 319 834 adolescents (296 339 et 23 495 patients respectivement).

En l'absence de données disponibles spécifiques à l'adolescent, le nombre de patients atteints d'une DA sévère éligibles à un traitement systémique est approximé par celui observé chez l'adulte. Ainsi, dans l'étude Global AWARE-Census, 37,4 % des patients ayant une dermatite atopique sévère avaient reçu un traitement systémique dans les 12 mois précédant leur inclusion dans l'étude. Ainsi, 8 787 patients adolescents avec une forme sévère de DA seraient éligibles à un traitement systémique.

De plus, parmi les patients susceptibles de recevoir un traitement systémique, 20 % seraient à un stade modéré de la maladie et 80 % à un stade sévère, selon l'avis d'experts dermatologues français. Ainsi, les 8 406 patients ayant une DA sévère représenteraient environ 80 % de la population cible et il peut être estimé que les patients atteints de DA modérée correspondant aux 20 % restants sont environ 2 197.

La population cible est estimée à 10 984 patients.

5.6 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.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour CIBINQO (abrocitinib) soit étendu à cette nouvelle indication.

6. Annexes

Annexe 1. Schéma de la séquence hiérarchique des critères de jugement de l'étude JADE TEEN

