



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE D'AVIS 15 DECEMBRE 2021

*upadacitinib*

**RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée**  
Nouvelle indication

**RINVOQ 30 mg, comprimé à libération prolongée**  
Inscription

### ► L'essentiel

#### Chez l'adulte

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

Avis défavorable au remboursement dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en échec des traitements topiques et **naïf de ciclosporine, faute de données comparatives.**

#### Chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus

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

## ► Quel progrès ?

### Chez l'adulte

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

### Chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus

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

## ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif de la prise en charge de la dermatite atopique (DA) est globalement d'améliorer la qualité de vie des patients en traitant les lésions cutanées, en prévenant le risque de surinfection lors des poussées, de rechutes précoces et de xérodermie. Il convient de traiter tous les patients, hors poussées inflammatoires, par des mesures adjuvantes (hygiène, émoullients) et de traiter précocement les rechutes.

### Prise en charge chez l'adulte

La prise en charge des poussées aiguës repose dans un premier temps sur l'utilisation de traitements topiques : dermocorticoïdes et en cas d'échec/contre-indication, un inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus). En cas de réponse insuffisante, on peut avoir recours à la technique du « wet wrapping ».

La photothérapie est principalement recommandée dans la prise en charge de la phase chronique mais peut être utilisée en deuxième ligne dans les poussées aiguës en cas d'échec des traitements locaux bien que son accessibilité limite son utilisation.

Les traitements systémiques sont réservés aux DA chroniques, sévères et résistantes aux dermocorticoïdes ou à la photothérapie. Le choix du traitement systémique dépend de différents facteurs, notamment les comorbidités, l'âge, l'expérience clinique ou un éventuel désir de grossesse.

On dispose actuellement de traitements systémiques non-biologiques, parmi lesquels la ciclosporine utilisée en première intention, et des immunosuppresseurs utilisés hors-AMM (méthotrexate, mycophénolate mofétil et azathioprine). Leur utilisation doit être limitée dans le temps en raison d'un profil de tolérance défavorable à long terme.

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

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

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

Selon les recommandations françaises et internationales la prise en charge des poussées aiguës de DA chez l'enfant et l'adolescent repose dans un premier temps, comme chez l'adulte, sur l'utilisation des dermocorticoïdes, éventuellement avec recours à la technique du « wet wrapping ». Le tacrolimus topique a une AMM dans le traitement de la DA sévère de l'enfant et l'adolescent en cas d'échec ou de contre-indication des dermocorticoïdes, toutefois, la Commission de la transparence a considéré que son service médical rendu dans cette tranche d'âge était insuffisant et son remboursement est pris en charge en France uniquement chez l'adulte.

La photothérapie est utilisée de façon très marginale dans la population pédiatrique en raison du peu de données disponibles chez ces patients, des conditions d'administration qui nécessitent des visites

pluri-hebdomadaires chez un dermatologue équipé et la toxicité cumulative grave (risque mutagène/carcinogène notamment).

En cas d'échec de ces traitements, la ciclosporine est proposée chez l'adolescent, toutefois, dans son AMM son utilisation dans la DA n'est pas recommandée chez les moins de 16 ans. Dans les DA de l'adolescent réfractaires, d'autres immunosuppresseurs systémiques tels que le méthotrexate, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil sont proposés hors AMM. Leur utilisation doit être limitée dans le temps en raison d'un profil de tolérance à long terme défavorable.

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

## **Place du médicament**

### **Chez l'adulte**

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

**En conséquence, RINVOQ 15 mg et 30 mg (upadacitinib) est un traitement systémique de 2<sup>ème</sup> ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.**

La Commission de la transparence précise que le choix du traitement systémique de 2<sup>ème</sup> ligne doit se faire au cas par cas en fonction de la sévérité de la maladie, des caractéristiques du patient, de ses antécédents de traitements, des risques d'intolérance et des contre-indications aux différents traitements disponibles.

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

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

### **Chez l'adolescent de 12 ans et plus**

Compte tenu de la toxicité de la ciclosporine, contre-indiquée chez les moins de 16 ans, la Commission considère que RINVOQ 15 mg (upadacitinib) est un traitement systémique de 1<sup>ère</sup> ligne à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent en échec des traitements topiques.

Comme chez l'adulte, le choix du traitement systémique de 1<sup>ère</sup> ligne doit prendre en compte la sévérité de la maladie, les caractéristiques du patient, les antécédents de traitements, les risques d'intolérance et les contre-indications aux différents traitements disponibles.

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

## ► Recommandation particulière

La Commission souhaite rappeler que l'upadacitinib est contre-indiqué en cas de grossesse, du fait des effets tératogènes mis en évidence chez l'animal, et que pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place pendant le traitement et pendant 4 semaines suivant la dernière dose d'upadacitinib (voir le RCP pour plus de précisions).