

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}**RINVOQ®**

Comprimés d'upadacitinib à libération prolongée

Comprimés à libération prolongée, upadacitinib à 15 mg, voie orale

Comprimés à libération prolongée, upadacitinib à 30 mg, voie orale

Comprimés à libération prolongée, upadacitinib à 45 mg, voie orale

Immunosuppresseur sélectif

Corporation AbbVie
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1

Date d'autorisation initiale :
23 décembre 2019
Date de révision :
5 juillet 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 278797

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	Octobre 2023
1 INDICATIONS, 1.1 Enfants	Octobre 2023
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	Août 2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	Octobre 2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	Octobre 2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	Octobre 2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.5 Dose omise	Octobre 2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	Juillet 2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants	Octobre 2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	Octobre 2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	5
1 INDICATIONS.....	5
1.1 Enfants	6
1.2 Personnes âgées	6
2 CONTRE-INDICATIONS	7
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	7
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
4.1 Considérations posologiques.....	8
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	9
4.3 Reconstitution.....	13
4.4 Administration	14
4.5 Dose omise.....	14
5 SURDOSAGE	14
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	15
7.1 Populations particulières	21

7.1.1	Femmes enceintes	21
7.1.2	Femmes qui allaitent	22
7.1.3	Enfants	22
7.1.4	Personnes âgées	22
7.1.5	Patients asiatiques	23
8	EFFETS INDÉSIRABLES	23
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	23
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	25
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	35
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	35
8.3.1	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants	36
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	36
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	41
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	42
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	42
9.3	Interactions médicament-comportement.....	42
9.4	Interactions médicament-médicament	42
9.5	Interactions médicament-aliment	47
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	47
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	47
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	47
10.1	Mode d'action	47
10.2	Pharmacodynamie	48
10.3	Pharmacocinétique	49
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	52
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	52
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		53
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	53
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	54
14.1	Études cliniques par indication	54

15	MICROBIOLOGIE.....	111
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	111
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	114

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Polyarthrite rhumatoïde

RINVOQ (upadacitinib) est indiqué pour le traitement des adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance au méthotrexate.

RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate ou d'autres antirhumatismaux modificateurs de la maladie non biologiques.

Rhumatisme psoriasique

RINVOQ est indiqué pour le traitement des adultes atteints de rhumatisme psoriasique évolutif qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance au méthotrexate ou à d'autres antirhumatismaux modificateurs de la maladie.

RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.

Spondylarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (spondylarthrite axiale radiographique)

RINVOQ est indiqué pour le traitement des adultes atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à un antirhumatisme modificateur de la maladie biologique ou lorsqu'un tel traitement est déconseillé.

RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Spondylarthrite axiale non radiographique

RINVOQ est indiqué pour le traitement des adultes atteints de spondylarthrite axiale non radiographique évolutive qui présentent des signes objectifs d'inflammation et qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à un antirhumatisme modificateur de la maladie biologique ou lorsqu'un tel traitement est déconseillé.

RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Dermatite atopique

RINVOQ est indiqué pour le traitement des adultes et des adolescents âgés de 12 ans ou plus atteints de dermatite atopique modérée à grave réfractaire dont la maladie n'est pas maîtrisée de façon adéquate par un traitement à action générale (p. ex. corticostéroïde ou médicament biologique) ou lorsqu'un tel traitement est déconseillé.

RINVOQ peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques.

Colite ulcéreuse

RINVOQ est indiqué pour le traitement des adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive qui ont connu un échec thérapeutique antérieur, c.-à-d. qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante, qui ont cessé de répondre ou qui présentent une intolérance à au moins un traitement classique et (ou) un médicament biologique.

Maladie de Crohn

RINVOQ est indiqué pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive qui ont connu un échec thérapeutique antérieur, c.-à-d. qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante, qui ont cessé de répondre ou qui présentent une intolérance à au moins un traitement classique et (ou) un médicament biologique.

Limites d'utilisation

Il ne faut pas utiliser RINVOQ en association avec d'autres inhibiteurs de Janus kinases (JAK) ni avec des immunomodulateurs biologiques (p. ex. des antirhumatismaux modificateurs de la maladie [ARMM] biologiques) ou des immunosuppresseurs puissants comme l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et la cyclosporine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de RINVOQ chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à moins de 18 ans atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite axiale, de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible sur cette population. Il ne faut donc pas utiliser RINVOQ dans cette population de patients pédiatriques (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [7.1.3 Enfants](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Selon les données soumises à l'examen de Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de RINVOQ chez les enfants âgés de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg ont été établies pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave réfractaire dont la maladie n'est pas maîtrisée de façon adéquate par un traitement à action générale (p. ex. corticostéroïde ou médicament biologique) ou lorsqu'un tel traitement est déconseillé.

L'innocuité et l'efficacité de RINVOQ chez les adolescents pesant moins de 40 kg et chez les enfants âgés de 0 à moins de 12 ans atteints de dermatite atopique n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible sur cette population. Il ne faut donc pas utiliser RINVOQ dans cette population de patients pédiatriques (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [7.1.3 Enfants](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Il faut user de prudence lorsque le traitement par RINVOQ est utilisé chez des personnes âgées. Les données sur les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées. Une augmentation de l'incidence des effets indésirables, y compris les infections graves, a été observée chez les patients âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur RINVOQ (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

RINVOQ est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'upadacitinib, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants de son contenant. Pour obtenir une liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

INFECTIONS GRAVES

Les patients traités par RINVOQ sont exposés à un risque accru d'infections graves pouvant nécessiter une hospitalisation ou entraîner la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). La plupart des patients ayant contracté ce type d'infections prenaient d'autres immunosuppresseurs en concomitance, comme le méthotrexate (MTX) ou un corticostéroïde.

En cas d'infection grave, il faut interrompre le traitement par RINVOQ jusqu'à ce que l'infection soit maîtrisée.

Les infections ayant fait l'objet d'un signalement sont les suivantes :

- Tuberculose évolutive, pulmonaire ou extrapulmonaire. Les patients doivent se prêter à un test de dépistage de la tuberculose latente avant et pendant le traitement par RINVOQ. Il faut envisager de traiter la tuberculose latente avant d'entreprendre le traitement par RINVOQ.
- Infections fongiques envahissantes, dont la cryptococcose et la pneumocystose.
- Infections bactériennes ou virales, dont le zona, et autres infections causées par des agents pathogènes opportunistes.

Il ne faut pas amorcer un traitement par RINVOQ en présence d'une infection évolutive, y compris une infection chronique ou localisée.

Il faut soigneusement évaluer les risques et les bienfaits avant d'entreprendre le traitement par RINVOQ chez les patients atteints d'une infection chronique ou récurrente.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler l'apparition des signes et symptômes d'une infection pendant et après le traitement par RINVOQ, y compris l'apparition potentielle de la tuberculose chez les patients dont le résultat à l'épreuve de dépistage de la tuberculose latente est négatif avant l'instauration du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

CANCER

Des cas de lymphome et d'autres cancers ont été observés chez des patients traités par RINVOQ. Une augmentation de l'incidence des cancers, y compris du cancer du poumon, a été constatée chez des patients de 50 ans ou plus atteints de polyarthrite rhumatoïde qui présentaient au moins 1 autre facteur de risque cardiovasculaire et qui prenaient un inhibiteur de JAK différent, comparativement à des patients qui prenaient des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF). Il faut faire preuve de prudence lorsque le traitement par RINVOQ est utilisé chez des personnes âgées, des fumeurs ou d'anciens fumeurs, et des patients qui présentent d'autres facteurs de risque de cancer (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

THROMBOSE

Des cas de thrombose, y compris des cas de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire et de thrombose artérielle, ont été observés chez des patients traités par des inhibiteurs de JAK, dont RINVOQ, pour des maladies inflammatoires. Bon nombre de ces effets indésirables se sont révélés graves, et certains d'entre eux ont eu une issue fatale. Les résultats d'une étude clinique ont révélé un taux plus élevé de décès, toutes causes confondues, et de thrombose, y compris l'embolie pulmonaire, la thrombose veineuse profonde et la thrombose artérielle, chez les patients de 50 ans ou plus atteints de polyarthrite rhumatoïde qui présentaient au moins 1 autre facteur de risque cardiovasculaire et qui prenaient un inhibiteur de JAK différent, comparativement à ceux traités par des inhibiteurs du TNF. Il faut peser les risques et les bienfaits avant de traiter les patients dont le risque de thrombose pourrait être accru. Il faut cesser l'administration de RINVOQ et évaluer rapidement les patients qui présentent les symptômes d'une thrombose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES MAJEURS

Dans le cadre d'une étude clinique, des événements cardiovasculaires majeurs, y compris un infarctus du myocarde non mortel, ont été observés plus fréquemment chez les patients de 50 ans ou plus atteints de polyarthrite rhumatoïde qui présentaient au moins 1 autre facteur de risque cardiovasculaire et qui prenaient un inhibiteur de JAK différent, comparativement à ceux traités par des inhibiteurs du TNF. Il faut faire preuve de prudence lorsque le traitement par RINVOQ est utilisé chez des personnes âgées, des fumeurs ou d'anciens fumeurs, et des personnes qui présentent d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Il ne faut pas entreprendre le traitement par RINVOQ chez les patients atteints d'une infection évolutive, y compris une infection chronique ou localisée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Il ne faut pas entreprendre le traitement par RINVOQ chez les patients dont le nombre absolu de lymphocytes (NAL) est inférieur à $0,5 \times 10^9$ cellules/L, dont le nombre absolu de neutrophiles (NAN) est inférieur à 1×10^9 cellules/L ou dont le taux d'hémoglobine (Hb) est inférieur à 80 g/L (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Il ne faut pas entreprendre le traitement par RINVOQ chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).
- Il ne faut pas utiliser RINVOQ en même temps que d'autres immunosuppresseurs à action générale puissants. L'utilisation concomitante de RINVOQ et d'autres immunosuppresseurs puissants (comme l'azathioprine, la cyclosporine, le tacrolimus), d'ARMM biologiques ou d'autres inhibiteurs de JAK n'a pas été évaluée dans le cadre d'études cliniques. Il y a un risque d'immunosuppression supplémentaire lorsque RINVOQ est administré en concomitance avec d'autres immunosuppresseurs puissants (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- RINVOQ à 15 mg 1 fois par jour doit être utilisé avec prudence chez les patients qui suivent un traitement de longue durée par un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 3A du cytochrome P450

(CYP3A). RINVOQ à 30 mg 1 fois par jour n'est pas recommandé chez les patients qui suivent un traitement de longue durée par un inhibiteur puissant de la CYP3A4. Chez les patients atteints de colite ulcéreuse qui prennent des inhibiteurs puissants de la CYP3A4, la posologie recommandée dans le cadre du traitement d'induction est de 30 mg 1 fois par jour (pendant un maximum de 8 semaines), et la posologie recommandée dans le cadre du traitement d'entretien est de 15 mg 1 fois par jour. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui prennent des inhibiteurs puissants de la CYP3A4, la posologie recommandée dans le cadre du traitement d'induction est de 30 mg 1 fois par jour (pendant un maximum de 12 semaines), et la posologie recommandée dans le cadre du traitement d'entretien est de 15 mg 1 fois par jour. L'exposition à l'upadacitinib augmente lorsqu'il est administré en concomitance avec des inhibiteurs puissants de la CYP3A (comme le kétoconazole et la clarithromycine) (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).

- L'administration concomitante de RINVOQ et d'inducteurs puissants de la CYP3A4 n'est pas recommandée. L'exposition à l'upadacitinib diminue lorsqu'il est administré en concomitance avec des inducteurs puissants de la CYP3A (comme la rifampine), ce qui peut avoir pour conséquence de réduire l'effet thérapeutique de RINVOQ (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).
- La dose recommandée de RINVOQ chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave est de 15 mg 1 fois par jour. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Remarque : Voir le **Tableau 1** pour obtenir un résumé de la posologie recommandée pour chaque indication.

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite axiale

La posologie recommandée de RINVOQ est de 15 mg 1 fois par jour, par voie orale.

Dermatite atopique

Adultes

La posologie initiale recommandée de RINVOQ est de 15 mg 1 fois par jour. En l'absence d'une réponse satisfaisante (p. ex. réponse EASI 75), envisager d'augmenter la posologie à 30 mg 1 fois par jour. Pour certains patients, comme ceux présentant une forme grave de la maladie, une posologie initiale de 30 mg 1 fois par jour pourrait être appropriée. Il faut arrêter le traitement par RINVOQ si une réponse satisfaisante ne peut être obtenue après 16 semaines de traitement à la dose de 30 mg. Utiliser la dose efficace la plus faible permettant de conserver la réponse.

Pour les patients âgés de 65 ans ou plus, la seule posologie recommandée dans le cadre du traitement d'entretien est de 15 mg 1 fois par jour. La posologie de 30 mg 1 fois par jour n'est pas recommandée chez ces patients.

Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)

La posologie recommandée de RINVOQ est de 15 mg 1 fois par jour pour les adolescents pesant au moins 40 kg.

RINVOQ n'a pas été étudié chez les adolescents pesant moins de 40 kg.

Colite ulcéreuse

Traitement d'induction

La posologie recommandée de RINVOQ dans le cadre du traitement d'induction est de 45 mg 1 fois par jour pendant 8 semaines.

Traitement d'entretien

La posologie recommandée de RINVOQ dans le cadre du traitement d'entretien est de 15 mg 1 fois par jour. La posologie de 30 mg 1 fois par jour peut convenir à certains patients, par exemple à ceux chez qui la maladie est réfractaire, grave ou étendue. Utiliser la dose efficace la plus faible permettant de conserver la réponse. Arrêter le traitement si la réponse n'est pas maintenue avec la dose de 30 mg.

Chez les patients âgés de 65 ans ou plus, la seule posologie recommandée dans le cadre du traitement d'entretien est de 15 mg 1 fois par jour. La posologie de 30 mg 1 fois par jour n'est pas recommandée chez ces patients.

Chez les patients qui ont répondu au traitement par RINVOQ, la dose de corticostéroïdes peut être réduite ou la corticothérapie peut être arrêtée, conformément à la norme de soins.

Maladie de Crohn

Traitement d'induction

La posologie recommandée de RINVOQ dans le cadre du traitement d'induction est de 45 mg 1 fois par jour pendant 12 semaines.

Traitement d'entretien

La posologie recommandée de RINVOQ dans le cadre du traitement d'entretien est de 15 mg ou de 30 mg 1 fois par jour, d'après le tableau clinique du patient.

- La posologie de 30 mg 1 fois par jour pourrait convenir aux patients chez qui le fardeau de la maladie est élevé (comme en présence d'une maladie réfractaire ou grave) ou à ceux qui n'obtiennent pas un bienfait thérapeutique adéquat avec la posologie de 15 mg 1 fois par jour.
- La dose efficace la plus faible doit être utilisée pour le traitement d'entretien.

Chez les patients âgés de 65 ans ou plus, la posologie recommandée dans le cadre du traitement d'entretien est de 15 mg 1 fois par jour.

Chez les patients qui répondent au traitement d'induction ou d'entretien par RINVOQ, la dose de corticostéroïdes peut être réduite ou la corticothérapie peut être arrêtée, conformément à la norme de soins.

Tableau 1. Posologie recommandée de RINVOQ

Indication	Âge	Posologie indiquée
Polyarthrite rhumatoïde	Adultes de 18 ans ou plus	15 mg 1 fois par jour
Rhumatisme psoriasique	Adultes de 18 ans ou plus	15 mg 1 fois par jour
Spondylarthrite axiale	Adultes de 18 ans ou plus	15 mg 1 fois par jour
Dermatite atopique	Adolescents de 12 à 17 ans pesant ≥ 40 kg	15 mg 1 fois par jour

Indication	Âge	Posologie indiquée
	Adultes de 18 à 64 ans	15 ou 30 mg 1 fois par jour ^a
	Adultes de 65 ans ou plus	15 mg 1 fois par jour
Colite ulcéreuse		
Traitement d'induction	Adultes de 18 ans ou plus	45 mg 1 fois par jour pendant 8 semaines
Traitement d'entretien	Adultes de 18 à 64 ans	15 ou 30 mg 1 fois par jour ^a
	Adultes de 65 ans ou plus	15 mg 1 fois par jour
Maladie de Crohn		
Traitement d'induction	Adultes de 18 ans ou plus	45 mg 1 fois par jour pendant 12 semaines
Traitement d'entretien	Adultes de 18 à 64 ans	15 mg ou 30 mg 1 fois par jour ^a
	Adultes de 65 ans ou plus	15 mg 1 fois par jour
<p>a. Utiliser la dose de 30 mg uniquement chez les patients atteints d'une forme grave de la maladie ou chez ceux qui n'ont pas obtenu une réponse satisfaisante avec la dose de 15 mg. Il faut tenir compte du rapport risques-bienfaits associé à RINVOQ à 30 mg avant son utilisation (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).</p>		

Interruption du traitement

Il faut interrompre le traitement par RINVOQ si le patient contracte une infection grave, jusqu'à ce que l'infection soit maîtrisée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Il faut interrompre le traitement par RINVOQ pour prendre en charge les anomalies des résultats des examens de laboratoire décrites au **Tableau 2**.

Tableau 2. Résultats des examens de laboratoire et directives de surveillance

Résultats des examens de laboratoire	Mesure à prendre	Directives de surveillance
Nombre absolu de neutrophiles (NAN)	Il faut interrompre le traitement si le NAN est $< 1 \times 10^9$ cellules/L; le traitement peut reprendre lorsque le NAN franchit à nouveau ce seuil.	Évaluer avant l'instauration du traitement et au plus tard 12 semaines après l'instauration du traitement. Par la suite, évaluer conformément aux modalités de prise en charge du patient.
Nombre absolu de lymphocytes (NAL)	Il faut interrompre le traitement si le NAL est $< 0,5 \times 10^9$ cellules/L; le traitement peut reprendre lorsque le NAL franchit à nouveau ce seuil.	
Hémoglobine (Hb)	Il faut interrompre le traitement si le taux d'Hb est < 80 g/L; le traitement peut reprendre lorsque le taux d'Hb franchit à nouveau ce seuil.	
Transaminases hépatiques	Il faut interrompre temporairement le traitement si la présence de lésions hépatiques induites par le médicament est soupçonnée.	Évaluer avant l'instauration du traitement, puis conformément aux modalités de prise en charge habituelles du patient.
Lipides	Les patients doivent être pris en charge conformément aux lignes directrices cliniques internationales sur la prise en charge de l'hyperlipidémie.	Évaluer avant l'instauration du traitement et 12 semaines après l'instauration du traitement. Par la suite, évaluer conformément aux lignes directrices cliniques internationales sur la prise en charge de l'hyperlipidémie.

Posologie dans les populations particulières**Enfants (< 18 ans)**

Dermatite atopique : Chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg, RINVOQ est indiqué à raison de 15 mg 1 fois par jour.

L'innocuité et l'efficacité de RINVOQ chez les adolescents pesant moins de 40 kg et chez les enfants âgés de 0 à moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible sur cette population. Il ne faut donc pas utiliser RINVOQ dans cette population de patients pédiatriques (voir [1.1 Enfants](#), [7.1.3 Enfants](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite axiale, colite ulcéreuse et maladie de Crohn : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour RINVOQ chez les enfants. On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité et l'efficacité de RINVOQ chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à moins de 18 ans. Par conséquent, il ne faut pas utiliser RINVOQ dans cette population (voir [1.1 Enfants](#), [7.1.3 Enfants](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Personnes âgées (≥ 65 ans) – Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite axiale, dermatite atopique, colite ulcéreuse (période de traitement d'entretien) et maladie de Crohn (période de traitement d'entretien) : RINVOQ à 15 mg 1 fois par jour est la seule posologie recommandée chez les patients âgés de 65 ans ou plus. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir

[7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisants hépatiques : RINVOQ ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). RINVOQ n'a pas été étudié chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisants rénaux : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée. L'utilisation de RINVOQ n'a pas été étudiée chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale au stade terminal (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave, les ajustements posologiques suivants sont recommandés :

Tableau 3. Doses recommandées chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave

	Indication	Dose recommandée 1 fois par jour
Insuffisance rénale grave	Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, dermatite atopique et spondylarthrite axiale	15 mg
		Traitement d'induction : 30 mg
	Colite ulcéreuse, maladie de Crohn	Traitement d'entretien : 15 mg

4.3 Reconstitution

Aucune reconstitution requise.

4.4 Administration

RINVOQ se prend 1 fois par jour, par voie orale, avec ou sans nourriture, à n'importe quelle heure de la journée. Les comprimés RINVOQ doivent être avalés entiers. Il ne faut ni les couper, ni les écraser, ni les croquer.

Polyarthrite rhumatoïde

RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le MTX ou d'autres ARMM non biologiques.

Rhumatisme psoriasique

RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le MTX.

Spondylarthrite axiale

RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Dermatite atopique

Corticothérapie topique concomitante : RINVOQ peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques. Il est possible d'utiliser des inhibiteurs de la calcineurine pour application topique dans les régions délicates comme le visage, le cou, les régions intertrigineuses et les parties génitales.

Colite ulcéreuse et maladie de Crohn

RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec un traitement classique.

4.5 Dose omise

Si le patient omet de prendre une dose de RINVOQ et s'il reste plus de 10 heures avant la prise de la prochaine dose prévue, il faut dire au patient de prendre la dose omise aussitôt que possible, puis de prendre la dose suivante selon l'horaire habituel. Si le patient omet de prendre une dose et s'il reste moins de 10 heures avant la prise de la prochaine dose prévue, il faut dire au patient de sauter la dose omise et de prendre une seule dose comme d'habitude le lendemain. Le patient ne doit pas prendre 2 doses en même temps pour compenser une dose omise.

5 SURDOSAGE

Dans le cadre des études cliniques, l'upadacitinib a été administré jusqu'à des doses équivalent, d'après l'aire sous la courbe (ASC) quotidienne, à un comprimé de 60 mg à libération prolongée administré 1 fois par jour. Les effets indésirables ont été comparables à ceux observés avec les doses plus faibles, et aucune toxicité particulière n'a été constatée. Environ 90 % de l'upadacitinib présent dans la circulation générale est éliminé dans les 24 heures suivant l'administration (dans l'éventail posologique évalué dans le cadre des études cliniques). En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller l'apparition des signes et symptômes d'une réaction indésirable chez le patient. Les patients qui ont une réaction indésirable doivent recevoir le traitement qui convient.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 4. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimé à libération prolongée/15 mg/ upadacitinib	oxyde de fer noir (E172)/oxyde ferrosoferrique, hypromellose, oxyde de fer rouge (E172), macrogol/polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique, silice (colloïdale anhydre)/dioxyde de silicium colloïdal, talc, acide tartrique et dioxyde de titane (E171)
orale	comprimé à libération prolongée/30 mg/ upadacitinib	hypromellose, oxyde de fer rouge (E172), macrogol/polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique, silice (colloïdale anhydre)/dioxyde de silicium colloïdal, talc, acide tartrique et dioxyde de titane (E171)
orale	comprimé à libération prolongée/45 mg/ upadacitinib	hypromellose, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), macrogol/polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique, silice (colloïdale anhydre)/dioxyde de silicium colloïdal, talc, acide tartrique et dioxyde de titane (E171)

Les comprimés RINVOQ à 15 mg à libération prolongée sont de couleur pourpre, de forme oblongue et biconvexe, d'une longueur de 14 mm sur une largeur de 8 mm, et portent l'inscription « a15 » gravée sur une des faces. Ils sont offerts en flacons de 30 unités.

Les comprimés RINVOQ à 30 mg à libération prolongée sont de couleur rouge, de forme oblongue et biconvexe, d'une longueur de 14 mm sur une largeur de 8 mm, et portent l'inscription « a30 » gravée sur une des faces. Ils sont offerts en flacons de 30 unités.

Les comprimés RINVOQ à 45 mg à libération prolongée sont de couleur jaune, de forme oblongue et biconvexe, d'une longueur de 14 mm sur une largeur de 8 mm, et portent l'inscription « a45 » gravée sur une des faces. Ils sont offerts en flacons de 28 unités.

Les comprimés ne contiennent pas de gluten.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Cancérogénèse et mutagenèse

Des cas de lymphome et d'autres cancers ont été observés pendant les études cliniques sur RINVOQ (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). Un taux plus élevé de cancer, y compris de cancer de la peau non mélanique, a été enregistré chez les patients ayant été traités par RINVOQ à 30 mg que chez ceux ayant été traités par RINVOQ à 15 mg.

Dans une vaste étude à répartition aléatoire et comparative avec traitement de référence menée chez des patients de 50 ans ou plus atteints de polyarthrite rhumatoïde qui présentaient au moins 1 autre facteur de risque cardiovasculaire, une incidence accrue de cancer, particulièrement de cancer du poumon, de lymphome et de cancer de la peau non mélanique, a été observée avec un inhibiteur de JAK différent, comparativement aux inhibiteurs du TNF. Ce risque accru était encore plus grand chez les personnes de 65 ans ou plus, les fumeurs et les anciens fumeurs.

Il faut peser les risques et les bienfaits du traitement par RINVOQ avant d'entreprendre le traitement chez des personnes âgées, des fumeurs ou d'anciens fumeurs, des patients atteints d'un cancer connu, sauf le cancer de la peau non mélanique si celui-ci a été traité efficacement, ou lorsque la poursuite du traitement par RINVOQ est envisagée chez un patient qui développe un cancer.

Cancer de la peau non mélanique : Le cancer de la peau non mélanique est un effet indésirable lié à la dose dont le risque de survenue et de récurrence est plus élevé chez les patients traités par RINVOQ à 30 mg que chez ceux traités par RINVOQ à 15 mg. Une augmentation de l'incidence de cancers de la peau non mélaniques a été observée chez les patients traités par RINVOQ, comparativement à ceux traités par des inhibiteurs du TNF. Il faut faire preuve de prudence lorsque le traitement par RINVOQ est utilisé chez des patients ayant des antécédents de cancer de la peau non mélanique. Il est recommandé de procéder périodiquement à un examen de la peau chez les patients présentant un risque accru de cancer de la peau.

Appareil cardiovasculaire

Thrombose : Des cas de thrombose, y compris des cas de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire et de thrombose artérielle, ont été observés chez des patients traités par des inhibiteurs de JAK, dont RINVOQ, pour des maladies inflammatoires (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). Bon nombre de ces effets indésirables se sont révélés graves, et certains d'entre eux ont eu une issue fatale.

Dans une vaste étude à répartition aléatoire et comparative avec traitement de référence menée chez des patients de 50 ans ou plus atteints de polyarthrite rhumatoïde qui présentaient au moins 1 autre facteur de risque cardiovasculaire, une incidence accrue de thromboembolie veineuse liée à la dose a été observée avec un inhibiteur de JAK différent, comparativement aux inhibiteurs du TNF.

Il convient de peser les risques et les bienfaits avant de traiter les patients dont le risque de présenter ces événements pourrait être accru. Parmi les facteurs de risque dont il faut tenir compte au moment de déterminer le risque de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire auquel un patient est exposé, on compte : âge avancé, tabagisme actuel ou antérieur, obésité, antécédents médicaux de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, trouble prothrombotique, utilisation des contraceptifs hormonaux combinés ou hormonothérapie substitutive, intervention chirurgicale importante prévue ou immobilisation prolongée. Si des signes cliniques de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire surviennent, il faut arrêter le traitement par RINVOQ, et les patients doivent être évalués rapidement et recevoir un traitement approprié.

Événements cardiovasculaires majeurs : Dans une vaste étude à répartition aléatoire et comparative avec traitement de référence menée chez des patients de 50 ans ou plus atteints de polyarthrite

rhumatoïde qui présentaient au moins 1 autre facteur de risque cardiovasculaire, une incidence accrue d'événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral [AVC] non mortel et décès d'origine cardiovasculaire à l'exclusion de l'embolie pulmonaire) a été observée avec un inhibiteur de JAK différent, comparativement aux inhibiteurs du TNF. Cette augmentation de l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs était principalement attribuable à une incidence accrue d'infarctus du myocarde non mortels.

Il faut peser les risques et les bienfaits du traitement par RINVOQ avant d'amorcer le traitement chez des personnes âgées, des fumeurs ou d'anciens fumeurs, et des patients présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaires ou lorsque la poursuite du traitement par RINVOQ est envisagée chez un patient qui présente des événements cardiovasculaires majeurs.

Systeme endocrinien et métabolisme

Lipides : Le traitement par RINVOQ a été associé à une élévation des taux de lipides, notamment une élévation du taux de cholestérol total, de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL) et de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) (voir [8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)). La prise de statines a permis de ramener le taux de cholestérol LDL à sa valeur précédant le traitement. L'effet de l'élévation de ces taux de lipides sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas été établi.

Il faut évaluer les taux de lipides au départ, 12 semaines après l'instauration du traitement par RINVOQ et conformément aux lignes directrices cliniques sur la prise en charge de l'hyperlipidémie par la suite. Les patients doivent être pris en charge conformément à ces lignes directrices cliniques (voir [8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)).

Appareil digestif

Perforations gastro-intestinales : Des cas de perforation gastro-intestinale ont été signalés au cours des études cliniques sur RINVOQ (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)) et après la commercialisation du produit.

Il faut utiliser RINVOQ avec prudence chez les patients qui pourraient être exposés à un risque accru de perforation gastro-intestinale (p. ex. les patients présentant une maladie diverticulaire, les patients ayant des antécédents de diverticulite ou les patients qui prennent des AINS, des corticostéroïdes ou des opioïdes). Les patients qui présentent des symptômes abdominaux d'apparition nouvelle doivent faire l'objet d'une évaluation immédiate pour déceler rapidement la présence d'une perforation gastro-intestinale.

Systeme sanguin et lymphatique

Anémie : Une diminution du taux d'Hb sous les 80 g/L a été signalée pendant les études cliniques sur RINVOQ (voir [8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)). Il faut vérifier le taux d'Hb avant l'instauration du traitement par RINVOQ et conformément aux modalités de prise en charge habituelles du patient par la suite. Il faut interrompre ou ne pas entreprendre le traitement par RINVOQ chez les patients dont le taux d'Hb est faible, c.-à-d. inférieur à 80 g/L (voir [4.1 Considérations posologiques](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Lymphopénie : Un NAL inférieur à $0,5 \times 10^9$ cellules/L a été signalé au cours des études cliniques sur RINVOQ (voir [8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)). Il faut vérifier le nombre de lymphocytes avant l'instauration du traitement par RINVOQ et conformément aux modalités de prise en charge habituelles du patient par la suite. Il faut interrompre ou ne pas entreprendre le traitement par RINVOQ chez les patients dont le NAL est faible, c.-à-d. inférieur à $0,5 \times 10^9$ cellules/L (voir [4.1 Considérations posologiques](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Neutropénie : Le traitement par RINVOQ a été associé à une incidence accrue de neutropénie (NAN inférieur à 1×10^9 cellules/L) (voir [8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)). Il faut vérifier le nombre de neutrophiles avant l'instauration du traitement par RINVOQ et conformément aux modalités de prise en charge habituelles du patient par la suite. Il faut interrompre ou ne pas entreprendre le traitement par RINVOQ chez les patients dont le NAN est faible, c.-à-d. inférieur à 1×10^9 cellules/L (voir [4.1 Considérations posologiques](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Le traitement par RINVOQ a été associé à une incidence accrue de l'élévation des taux d'enzymes hépatiques comparativement au placebo (voir [8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)). Les élévations le plus souvent signalées ont été l'élévation égale ou supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) des taux d'alanine transaminase (ALT) et d'aspartate transaminase (AST), mais des élévations égales ou supérieures à 5 et à 10 fois la LSN ont également été observées chez des patients traités par RINVOQ dans le cadre des études cliniques. Des lésions hépatiques induites par le médicament, non confirmées, ont été constatées chez 4 patients traités par l'upadacitinib dans le cadre des études cliniques, dont 2 patients qui recevaient RINVOQ. Le traitement par l'upadacitinib a été arrêté dans 3 cas, et poursuivi sans interruption chez 1 patient qui recevait RINVOQ.

Il faut évaluer le taux d'enzymes hépatiques avant l'instauration du traitement par RINVOQ et conformément aux modalités de prise en charge habituelles du patient par la suite. Il est recommandé de déterminer rapidement la cause de l'élévation de manière à détecter les cas possibles de lésions hépatiques induites par le médicament. Si une élévation du taux d'ALT ou d'AST est observée à l'occasion d'une analyse de routine et que la présence de lésions hépatiques induites par le médicament est soupçonnée, il faut interrompre le traitement par RINVOQ jusqu'à ce que ce diagnostic soit écarté (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)).

Bien que les patients atteints d'une infection évolutive par le virus de l'hépatite B ou C aient été exclus des études cliniques, des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont tout de même été signalés chez des patients inscrits aux études cliniques sur RINVOQ. Il convient de dépister l'hépatite virale et de surveiller la réactivation du virus de l'hépatite conformément aux lignes directrices cliniques, avant et pendant le traitement par RINVOQ. Il faut consulter un spécialiste du foie si l'ADN du virus de l'hépatite B est détecté pendant le traitement par RINVOQ (voir [8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)).

L'utilisation de RINVOQ n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave. RINVOQ ne doit donc pas être utilisé chez ces patients (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves, comme l'anaphylaxie et l'œdème de Quincke (angioœdème), ont été signalées chez des patients ayant reçu RINVOQ durant les études cliniques. Si une réaction d'hypersensibilité importante sur le plan clinique survient, il faut arrêter l'administration de RINVOQ et instaurer le traitement qui s'impose (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Système immunitaire

RINVOQ ne doit pas être utilisé en association avec d'autres immunosuppresseurs puissants. L'utilisation concomitante de RINVOQ et d'autres immunosuppresseurs puissants (comme l'azathioprine, la cyclosporine, le tacrolimus), d'ARMM biologiques ou d'autres inhibiteurs de JAK n'a pas été évaluée dans le cadre des études cliniques. Il y a un risque d'immunosuppression supplémentaire lorsque RINVOQ est administré en concomitance avec des immunosuppresseurs puissants (voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).

Immunisation

Aucune donnée n'est disponible sur la manière dont les patients traités par RINVOQ réagissent à l'administration de vaccins vivants. Il ne faut pas administrer de vaccins vivants ou atténués immédiatement avant ou pendant le traitement par RINVOQ. L'intervalle entre l'administration d'un vaccin vivant et l'instauration du traitement par RINVOQ doit être conforme aux recommandations figurant dans les lignes directrices actuelles sur la vaccination et les immunosuppresseurs. Avant l'instauration du traitement par RINVOQ, il est recommandé de mettre à jour l'immunisation des patients, notamment les vaccins prophylactiques contre le zona, conformément aux lignes directrices actuelles en matière d'immunisation. Chez les patients qui reçoivent déjà RINVOQ, le vaccin prophylactique contre le zona administré pendant le traitement par RINVOQ pourrait donner lieu à une réponse humorale satisfaisante (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)). Les personnes qui prennent RINVOQ pourraient produire moins d'anticorps en réponse aux vaccins non vivants (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)).

Infections

Infections graves : Des infections graves, parfois mortelles, ont été signalées chez des patients traités par RINVOQ. Les infections graves le plus souvent signalées avec RINVOQ comprennent la pneumonie et la cellulite (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). La tuberculose, le zona multimétamérique, la candidose buccale/œsophagienne et la cryptococcose comptent parmi les infections opportunistes signalées avec RINVOQ. Un taux d'infections graves plus élevé a été observé chez les patients traités par RINVOQ à 30 mg que chez ceux traités par RINVOQ à 15 mg.

Le traitement par RINVOQ ne doit pas être instauré chez les patients atteints d'une infection évolutive, y compris une infection chronique ou localisée. Il faut peser les risques et les bienfaits avant d'instaurer le traitement par RINVOQ chez les patients suivants :

- patients atteints d'une infection chronique ou récurrente;
- patients exposés à la tuberculose;
- patients ayant des antécédents d'infection grave ou opportuniste;
- patients ayant résidé ou voyagé dans des régions où la tuberculose ou les mycoses sont endémiques;
- patients atteints d'une affection sous-jacente pouvant les prédisposer aux infections.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler tout signe ou symptôme d'infection pendant et après le traitement par RINVOQ. Il faut interrompre le traitement par RINVOQ si le patient contracte une infection grave ou opportuniste. Les patients qui contractent une nouvelle infection pendant le traitement par RINVOQ doivent se soumettre rapidement à la batterie complète des épreuves diagnostiques qui convient aux patients immunodéprimés, recevoir le traitement antimicrobien approprié et faire l'objet d'une étroite surveillance. Il faut interrompre le traitement par RINVOQ si le patient ne répond pas au traitement antimicrobien. Il ne faut reprendre le traitement par RINVOQ qu'une fois l'infection maîtrisée.

Tuberculose : Les patients doivent passer un test de dépistage de la tuberculose avant d'entreprendre le traitement par RINVOQ. RINVOQ ne doit pas être administré aux patients atteints d'une tuberculose évolutive. L'administration d'un traitement antituberculeux doit être envisagée avant le début du traitement par RINVOQ chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente non traitée, chez ceux atteints d'une tuberculose évolutive lorsqu'il est impossible de déterminer s'ils ont reçu un traitement antituberculeux adéquat et chez ceux qui obtiennent un résultat négatif au test de dépistage de la tuberculose latente mais qui présentent des facteurs de risque de tuberculose.

Il est recommandé de prendre conseil auprès d'un médecin qui a l'habitude de traiter la tuberculose pour déterminer s'il convient d'entreprendre un traitement antituberculeux chez un patient particulier.

Il faut surveiller l'apparition des signes et symptômes de la tuberculose, y compris chez les patients dont le résultat au test de dépistage de la tuberculose latente est négatif avant l'instauration du traitement.

Réactivation virale : Des cas de réactivation virale, notamment du virus de l'herpès (p. ex. le zona) et du virus de l'hépatite B, ont été signalés pendant les études cliniques menées sur RINVOQ (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). Si un patient développe le zona, il faut envisager d'interrompre le traitement par RINVOQ jusqu'à la résolution de l'épisode.

Il convient de dépister l'hépatite virale et de surveiller la réactivation du virus de l'hépatite conformément aux lignes directrices cliniques, avant et pendant le traitement par RINVOQ. Les patients dont le résultat du dosage des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C et du test de détection de l'ARN du virus de l'hépatite C était positif ont été exclus des études cliniques, de même que les patients ayant obtenu un résultat positif au test de l'antigène de surface ou de détection de l'ADN du virus de l'hépatite B. Des cas de réactivation de l'hépatite B ont néanmoins été signalés chez des patients ayant participé aux études cliniques sur RINVOQ. Il faut consulter un spécialiste du foie si l'ADN du virus de l'hépatite B est détecté pendant le traitement par RINVOQ.

Surveillance et examens de laboratoire

Hématologie : Il faut vérifier le nombre de lymphocytes, le nombre de neutrophiles et le taux d'Hb avant d'entreprendre le traitement par RINVOQ et conformément aux modalités de prise en charge habituelles du patient par la suite. Il faut interrompre ou ne pas entreprendre le traitement chez les patients dont le nombre de lymphocytes, le nombre de neutrophiles ou le taux d'Hb est faible (NAL inférieur à $0,5 \times 10^9$ cellules/L, NAN inférieur à 1×10^9 cellules/L et taux d'Hb inférieur à 80 g/L) (voir [4.1 Considérations posologiques](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Lipides : Il faut évaluer les taux de lipides au départ, 12 semaines après l'instauration du traitement par RINVOQ et conformément aux lignes directrices cliniques sur l'hyperlipidémie par la suite. Les patients doivent être pris en charge conformément aux lignes directrices cliniques sur la prise en charge de l'hyperlipidémie (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)).

Élévation des taux d'enzymes hépatiques : Il faut évaluer le taux d'enzymes hépatiques avant l'instauration du traitement par RINVOQ et conformément aux modalités de prise en charge habituelles du patient par la suite. Il est recommandé de déterminer rapidement la cause de l'élévation de manière à détecter les cas possibles de lésions hépatiques induites par le médicament. Si une élévation du taux d'ALT ou d'AST est observée à l'occasion d'une analyse de routine et que la présence de lésions hépatiques induites par le médicament est soupçonnée, il faut interrompre le traitement par RINVOQ jusqu'à ce que ce diagnostic soit écarté (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)).

Appareil locomoteur

Le traitement par RINVOQ a été associé à des élévations liées à la dose du taux de créatine phosphokinase (CPK) (voir [8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)). Il faut évaluer le taux de CPK chez les patients présentant une faiblesse et (ou) des douleurs musculaires symptomatiques pour rechercher les signes d'une rhabdomyolyse.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Risque tératogène : D'après les résultats des études menées chez l'animal, RINVOQ pourrait nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. L'administration d'upadacitinib à des rates et à des lapines durant l'organogenèse s'est traduite par une augmentation des malformations fœtales (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Il faut informer les femmes enceintes du risque potentiel pour le fœtus et conseiller aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace tout au long du traitement par RINVOQ et pendant 4 semaines après la fin du traitement (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il ne faut pas utiliser RINVOQ pendant la grossesse. Les données sur l'utilisation de l'upadacitinib chez les femmes enceintes sont limitées. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation de RINVOQ chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Dans le cadre des études menées chez l'animal sur le développement embryofœtal, l'upadacitinib a été tératogène chez le rat et le lapin; son emploi s'est traduit par une augmentation liée à la dose des malformations squelettiques chez les fœtus de rat et par une incidence accrue des malformations cardiovasculaires chez les fœtus de lapin exposés au médicament *in utero*. Une augmentation des pertes fœtales après l'implantation a été observée chez le lapin, ainsi qu'une diminution du poids corporel fœtal chez le rat et le lapin. L'effet de l'upadacitinib sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effet sur la fertilité (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

D'après les études chez l'animal, l'upadacitinib pourrait nuire au développement du fœtus et porter atteinte à l'embryon ou au fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace tout au long du traitement et pendant 4 semaines après la prise de la dernière dose de RINVOQ. Si une patiente devient enceinte pendant le traitement par RINVOQ, il faut l'informer du risque potentiel pour le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

RINVOQ ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. On ignore si l'upadacitinib est excrété dans le lait maternel humain. Aucune étude n'a été menée sur la lactation pour évaluer la présence de l'upadacitinib dans le lait maternel humain, ses effets sur le bébé allaité ou ses effets sur la production de lait. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques recueillies chez l'animal indiquent que l'upadacitinib est excrété dans le lait maternel. Après l'administration d'upadacitinib à des rates en lactation, l'exposition à l'upadacitinib a été environ 30 fois plus importante dans le lait que dans le plasma maternel. Environ 97 % du médicament excrété dans le lait maternel l'a été sous forme inchangée.

Les risques pour le nouveau-né ou le nourrisson ne peuvent être exclus. Lorsqu'un médicament est présent dans le lait animal, il est probable qu'il le sera également dans le lait maternel humain. Compte tenu du risque d'effets indésirables graves chez le bébé allaité, il faut conseiller aux patientes de ne pas allaiter tout au long du traitement par RINVOQ et pendant 6 jours (environ 10 demi-vies) après la prise de la dernière dose.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) :

Dermatite atopique : Au total, 344 adolescents atteints de dermatite atopique modérée à grave âgés de 12 à 17 ans ont été répartis aléatoirement dans le cadre des 3 études de phase III pour recevoir RINVOQ à 15 mg (N = 114) ou à 30 mg (N = 114) ou le placebo correspondant (N = 116), en monothérapie ou en association avec des corticostéroïdes topiques. L'efficacité chez les adolescents concordait avec l'efficacité chez les adultes (voir [14.1 Études cliniques par indication](#)). Le profil des effets indésirables chez les adolescents était généralement similaire à celui observé chez les adultes.

L'innocuité et l'efficacité de RINVOQ n'ont pas été établies chez les patients atteints de dermatite atopique âgés de moins de 12 ans.

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite axiale, colite ulcéreuse et maladie de Crohn : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir [1.1 Enfants](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Il faut user de prudence lorsque le traitement par RINVOQ est utilisé chez des personnes âgées. Les données sur les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées.

Polyarthrite rhumatoïde : Dans le cadre de 5 études cliniques de phase III, 518 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par RINVOQ étaient âgés de 65 ans ou plus, dont 78 patients âgés de 75 ans ou plus.

Rhumatisme psoriasique : Dans le cadre de 2 études cliniques de phase III, 129 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par RINVOQ étaient âgés de 65 ans ou plus, dont 18 patients âgés de 75 ans ou plus. Bien qu'aucune différence sur le plan de l'efficacité n'ait été observée entre ces patients et les patients plus jeunes, l'incidence des effets indésirables, y compris des infections graves et des manifestations indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement par RINVOQ, a été plus élevée chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir [1.2 Personnes âgées](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Spondylarthrite axiale :

- Spondylarthrite ankylosante : Dans le cadre de 2 études cliniques de phase III, 32 patients atteints de spondylarthrite ankylosante traités par RINVOQ étaient âgés de 65 ans ou plus, dont 4 patients âgés de 75 ans ou plus.
- Spondylarthrite axiale non radiographique : Dans le cadre de 1 étude clinique de phase III, 9 patients atteints de spondylarthrite axiale non radiographique, au total, étaient âgés de 65 ans ou plus.

Dermatite atopique : Dans le cadre de 3 études cliniques de phase III, 115 patients atteints de dermatite atopique traités par RINVOQ étaient âgés de 65 à 75 ans à leur admission à l'étude. Chez les patients âgés, on a observé un taux global d'effets indésirables plus élevé que chez les patients plus jeunes ainsi que dans le groupe recevant RINVOQ à 30 mg comparativement au groupe recevant la dose de 15 mg. L'utilisation de la dose de 30 mg chez les patients âgés de plus de 65 ans n'est pas recommandée.

Colite ulcéreuse : Parmi les 576 patients qui ont répondu au traitement d'induction par RINVOQ à 45 mg 1 fois par jour et qui ont reçu le traitement d'entretien dans le cadre des études sur la colite ulcéreuse, 52 étaient âgés de 65 ans ou plus. Un taux global d'effets indésirables plus élevé a été observé chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes ainsi que dans le groupe ayant reçu RINVOQ à 30 mg 1 fois par jour comparativement au groupe ayant reçu RINVOQ à 15 mg 1 fois par jour. L'utilisation de la dose de 30 mg chez les patients âgés de plus de 65 ans dans le cadre du traitement d'entretien n'est pas recommandée.

Maladie de Crohn : Parmi les 673 patients qui ont répondu au traitement d'induction par RINVOQ à 45 mg et qui ont reçu un traitement d'entretien dans le cadre des études cliniques de phase III, 23 patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Un taux global d'effets indésirables plus élevé a été observé chez les patients âgés traités par RINVOQ à 30 mg que chez les patients plus jeunes et chez ceux ayant reçu la dose de 15 mg.

7.1.5 Patients asiatiques

Les patients asiatiques présentent un risque accru de zona comparativement aux patients d'autres races. Par conséquent, RINVOQ doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite axiale

Les effets indésirables le plus souvent signalés survenus chez au moins 2 % des patients traités par RINVOQ à 15 mg ont été l'infection des voies respiratoires supérieures, les nausées, la bronchite, l'élévation du taux sanguin de CPK, l'infection urinaire, l'élévation du taux d'ALT, l'élévation du taux d'AST, la neutropénie, les céphalées, la toux et les dorsalgies. Une augmentation de l'incidence des infections opportunistes, dont le zona, a été observée chez les patients prenant RINVOQ. Une incidence accrue de zona a été observée chez les patients asiatiques. Par conséquent, RINVOQ doit être utilisé avec prudence chez les patients asiatiques.

Dans les études cliniques, les effets indésirables graves les plus fréquents chez les patients traités par l'upadacitinib (taux d'incidence $\geq 0,5$ événement par 100 patients-années) comprenaient la pneumonie,

l'arthrose et l'embolie pulmonaire. Les effets indésirables graves peu fréquents survenus chez les patients traités par l'upadacitinib comprenaient la thrombose veineuse profonde, la thrombose artérielle, la perforation gastro-intestinale, l'anémie, le cancer et la cellulite.

Les causes de décès les plus fréquentes dans le cadre du programme clinique sur l'upadacitinib ont été de nature cardiovasculaire.

Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été les infections. Les infections les plus fréquentes (taux d'incidence $\geq 0,5$ événement par 100 patients-années) ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été la pneumonie et le zona (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), [8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques](#), [8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)).

Dermatite atopique

Dans le cadre des études cliniques comparatives avec placebo menées sur la dermatite atopique, les effets indésirables le plus souvent signalés (≥ 2 % des patients) survenus chez les patients traités par RINVOQ à 15 mg ou à 30 mg étaient l'infection des voies respiratoires supérieures (25,4 %), l'acné (15,1 %), l'infection à herpès simplex (8,4 %), les céphalées (6,3 %), l'élévation du taux de CPK (5,5 %), la toux (3,2 %), la folliculite (3,2 %), les douleurs abdominales (2,9 %), les nausées (2,7 %), la neutropénie (2,3 %), la pyrexie (2,1 %) et la grippe (influenza) (2,1 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient les infections graves.

Le profil d'innocuité de l'upadacitinib administré dans le cadre d'un traitement à long terme correspondait dans l'ensemble à celui observé pendant la période comparative avec placebo.

Le profil d'innocuité chez les adolescents était généralement semblable à celui chez les adultes, des augmentations liées à la dose du taux d'incidence de certains effets indésirables, notamment la neutropénie et le zona, ayant été observées. Avec les 2 doses, le taux d'incidence de la neutropénie était légèrement plus élevé chez les adolescents que chez les adultes. Le taux d'incidence du zona chez les adolescents recevant la dose de 30 mg était comparable à celui des adultes.

Colite ulcéreuse

Dans le cadre des études cliniques comparatives avec placebo menées sur la colite ulcéreuse, les effets indésirables le plus souvent signalés (≥ 2 % des patients) survenus chez les patients traités par RINVOQ à 45 mg dans le cadre du traitement d'induction étaient l'infection des voies respiratoires supérieures (8,3 %), l'acné (6,3 %), l'élévation du taux sanguin de CPK (5,1 %), la neutropénie (4,6 %), l'éruption cutanée (3,5 %), la lymphopénie (2,5 %), la pyrexie (2,5 %), la folliculite (2,2 %) et l'infection à herpès simplex (2,1 %). Dans le cadre du traitement d'entretien par RINVOQ à 15 mg ou à 30 mg, les effets indésirables le plus souvent signalés (≥ 2 % des patients) étaient l'infection des voies respiratoires supérieures (19,9 %), l'élévation du taux sanguin de CPK (7,6 %), la neutropénie (6,0 %), l'éruption cutanée (5,2 %), le zona (4,4 %), l'hypercholestérolémie (4,0 %), l'élévation du taux d'AST (3,6 %), la folliculite (3,6 %), la grippe (3,2 %), l'infection à herpès simplex (3,2 %), l'élévation du taux d'ALT (2,8 %) et l'hyperlipidémie (2,4 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient les infections graves.

Le profil d'innocuité de l'upadacitinib administré dans le cadre d'un traitement à long terme correspondait dans l'ensemble à celui observé pendant les périodes comparatives avec placebo.

D'une manière générale, le profil d'innocuité observé chez les patients atteints de colite ulcéreuse cadrait avec celui observé dans d'autres indications.

Maladie de Crohn

Les effets indésirables le plus souvent signalés survenus chez au moins 2 % des patients traités par RINVOQ à 45 mg, à 30 mg ou à 15 mg au cours des études cliniques sur le traitement d'induction et d'entretien ont été l'infection des voies respiratoires supérieures (14,9 %), la pyrexie (8,7 %), l'anémie (7,4 %), les céphalées (6,6 %), l'acné (6,2 %), le zona (6,1 %), l'élévation du taux sanguin de CPK (4,1 %), la pneumonie (4,1 %), la bronchite (3,9 %), l'élévation du taux d'AST (3,9 %), la fatigue (3,9 %), l'élévation du taux d'ALT (3,5 %), la grippe (3,0 %), l'infection à herpès simplex (2,7 %) et la neutropénie (2,2 %).

Les effets indésirables et les effets indésirables graves les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement chez les patients atteints de la maladie de Crohn traités par RINVOQ ont été l'aggravation de la maladie.

D'une manière générale, le profil d'innocuité observé chez les patients atteints de la maladie de Crohn traités par RINVOQ cadrait avec le profil d'innocuité connu de RINVOQ.

Des cas de thrombose et de perforation gastro-intestinale ont été observés chez des sujets traités par RINVOQ à 30 mg dans le cadre des études sur le traitement d'entretien et de prolongation ouverte du programme d'études cliniques de phase III (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#); [Tableau 11](#)).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Polyarthrite rhumatoïde

Au total, 3 833 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont reçu l'upadacitinib dans le cadre d'études cliniques de phase III, dont 2 806 patients ont été exposés à l'upadacitinib pendant au moins 1 an.

Dans le cadre de 5 études de phase III, 2 630 patients ont reçu au moins 1 dose de 15 mg de RINVOQ, dont 1 860 patients ont été exposés pendant au moins 1 an. Dans le cadre des études I, II, III et V, 1 213 patients ont reçu au moins 1 dose de 15 mg de RINVOQ, dont 986 patients ont été exposés pendant au moins 1 an, et 1 203 patients ont reçu au moins 1 dose de 30 mg d'upadacitinib, dont 946 patients ont été exposés pendant au moins 1 an.

Les 4 ensembles de données qui suivent proviennent de la combinaison des résultats obtenus dans le cadre de 5 études cliniques de phase III et ont été utilisés pour évaluer le profil des effets indésirables associés à RINVOQ administré à raison de 15 mg 1 fois par jour :

- 1) Études comparatives avec placebo : Les données des études III, IV et V ont été combinées pour évaluer l'innocuité de RINVOQ à 15 mg (n = 1 035) comparativement au placebo (n = 1 042) pendant une période allant jusqu'à 12 semaines ou jusqu'à 14 semaines après l'instauration du traitement.

- 2) Les données des études III et V ont été combinées pour rendre compte de l'innocuité du placebo (n = 390), de RINVOQ à 15 mg (n = 385) et de l'upadacitinib à 30 mg (n = 384) jusqu'à la 12^e semaine de traitement. L'étude IV n'a pas porté sur la dose de 30 mg, si bien que les données relatives à l'innocuité de l'upadacitinib à 30 mg ne peuvent être comparées qu'aux données combinées relatives au placebo et à RINVOQ à 15 mg recueillies dans le cadre des études III et V.
- 3) Études comparatives avec le MTX : Les données des études I et II ont été combinées pour évaluer l'innocuité du méthotrexate (n = 530), de RINVOQ à 15 mg (n = 534) et de l'upadacitinib à 30 mg (n = 529) jusqu'à la semaine 12 ou 14.
- 4) Données relatives à l'exposition pendant 12 mois : Les données des études I, II, III et V ont été combinées pour évaluer l'innocuité à long terme de RINVOQ à 15 mg (n = 1 213) et de l'upadacitinib à 30 mg (n = 1 203).

Les taux d'incidence d'effets indésirables ajustés en fonction de l'exposition ont été ajustés en fonction de l'étude pour tenir compte de tous les effets indésirables signalés.

Les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités par RINVOQ à 15 mg 1 fois par jour pendant le volet à double insu de la période comparative avec placebo des 3 études comparatives avec placebo (études III, IV et V) durant une période allant jusqu'à 12 semaines ou jusqu'à 14 semaines sont énumérés ci-dessous, au **Tableau 5**.

Tableau 5. Effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par RINVOQ à 15 mg dans le cadre des études comparatives avec placebo

	Placebo N = 1 042 (%)	RINVOQ à 15 mg N = 1 035 (%)	Adalimumab ^a N = 327 (%)
Infection des voies respiratoires supérieures*	9,5	13,5	8,0
Nausées	2,2	3,5	2,4
Élévation du taux sanguin de CPK	0,9	2,5	0,3
Toux	1,0	2,2	1,2
Neutropénie	0,2	1,8	0,3
Pyrexie	0	1,2	0,3
Hypercholestérolémie	0,2	1,1	1,2
Gain de poids	0,3	1,0	0,3

Abréviation : CPK = créatine phosphokinase.

a. Étude IV.

* Les infections des voies respiratoires supérieures comprennent la sinusite aiguë, la laryngite, la rhinopharyngite, la douleur oropharyngée, la pharyngite, la pharyngoamygdalite, la rhinite, la sinusite, l'amygdalite et l'infection virale des voies respiratoires supérieures.

La fréquence du zona, de la lymphopénie et de l'élévation des taux de CPK et d'ALT/AST a été plus élevée avec RINVOQ à 15 mg qu'avec l'adalimumab.

Effets indésirables particuliers

Les taux d'incidence d'effets indésirables particuliers ajustés en fonction de l'exposition sont présentés au **Tableau 6**.

Tableau 6. Effets indésirables particuliers signalés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dans le cadre des études cliniques sur RINVOQ

	Études comparatives avec placebo Semaine 12/14 n (n/100 P-A)			Études comparatives avec le MTX Semaine 12/14 n (n/100 P-A)			Exposition pendant 12 mois n (n/100 P-A)	
	Placebo N = 1 042	RINVOQ à 15 mg N = 1 035	Upadacitinib à 30 mg N = 384	MTX N = 530	RINVOQ à 15 mg N = 534	Upadacitinib à 30 mg N = 529	RINVOQ à 15 mg N = 1 213	Upadacitinib à 30 mg N = 1 203
Infections	218 (95,7)	284 (127,8)	126 (180,3)	127 (119,5)	104 (91,8)	128 (115,1)	615 (83,8)	674 (99,7)
Infections graves ^a	6 (2,3)	12 (4,6)	7 (8,2)	2 (1,6)	3 (2,4)	8 (6,4)	38 (3,5)	59 (5,6)
Tuberculose ^b	0	0	0	0	0	0	2 (0,2)	1 (<0,1)
Infections opportunistes (à l'exception de la tuberculose)	3 (1,2)	5 (1,9)	6 (7,1)	1 (0,8)	0	4 (3,2)	7 (0,6)	15 (1,4)
Cancer (à l'exception du cancer de la peau non mélanique)	1 (0,4)	1 (0,4)	3 (3,5)	1 (0,8)	3 (2,4)	0	13 (1,2)	14 (1,3)
Perforations gastro-intestinales	0	0	0	0	0	2 (1,6)	1 (<0,1)	4 (0,4)
Thrombose veineuse ^c	1 (0,4)	1(0,4)	0	0 ^c	1 (0,8)	1 (0,8)	5 (0,5)	4 (0,4)
Thrombose artérielle ^d	0	0	0	0	0	0 ^d	0	2 (0,2)

Abréviations : P-A = patients-années; MTX = méthotrexate.

a. Les infections graves le plus souvent signalées étaient la pneumonie et la cellulite.

b. Comprend la tuberculose extrapulmonaire.

c. Un cas de thrombose veineuse a été signalé dans le groupe traité par le MTX entre la semaine 12/14 et la semaine 24 (étude I).

d. Un cas de thrombose artérielle a été signalé dans le groupe traité par l'upadacitinib à 30 mg entre la semaine 12/14 et la semaine 24 (étude I).

Rhumatisme psoriasique

Au total, 1 827 patients atteints de rhumatisme psoriasique ont reçu de l'upadacitinib dans le cadre d'études cliniques, dont 722 patients ont été exposés à l'upadacitinib pendant au moins 1 an. Dans le cadre des études de phase III, 907 patients ont reçu au moins 1 dose de 15 mg de RINVOQ, dont 359 patients ont été exposés pendant au moins 1 an.

On a combiné les résultats de 2 études comparatives avec placebo (640 patients traités par RINVOQ à 15 mg 1 fois par jour et 635 patients ayant reçu un placebo) pour évaluer l'innocuité de RINVOQ à 15 mg

comparativement à un placebo pendant une durée maximale de 24 semaines après l'instauration du traitement.

D'une manière générale, le profil d'innocuité observé chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique évolutif et traités par RINVOQ à 15 mg correspondait à celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Au cours de la période comparative avec placebo d'une durée de 24 semaines, la fréquence du zona et de l'infection à herpès simplex a été supérieure à 1 % (1,1 % et 1,4 %, respectivement) avec RINVOQ à 15 mg; elle a été de 0,8 % et 1,3 %, respectivement, avec le placebo. Une incidence plus élevée de l'acné et de la bronchite a également été observée chez les patients traités par RINVOQ à 15 mg (1,3 % et 3,9 %, respectivement), comparativement au placebo (0,3 % et 2,7 %, respectivement).

Chez les patients traités par l'upadacitinib en association avec le MTX, comparativement aux patients traités par l'upadacitinib en monothérapie, on a observé des taux plus élevés d'infections graves (1,1 % et 0,5 %, respectivement), de troubles hépatiques (7,7 % et 4,2 %, respectivement), d'élévation du taux de CPK (7,1 % et 5,2 %, respectivement), d'anémie (1,3 % et 0,5 %, respectivement) et de lymphopénie (1,3 % et 1,1 %, respectivement).

Spondylarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante

Au total, 596 patients atteints de spondylarthrite ankylosante ont été traités par RINVOQ à 15 mg dans le cadre de 2 études cliniques, ce qui représente 577,3 patients-années d'exposition. Parmi ces patients, 228 ont été exposés à RINVOQ à 15 mg pendant au moins 1 an.

D'une manière générale, le profil d'innocuité observé chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive et traités par RINVOQ à 15 mg correspondait à celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de rhumatisme psoriasique.

Durant la période comparative avec placebo de 14 semaines de l'étude AS-I, la fréquence de l'élévation du taux de CPK a été de 8,6 % chez les patients traités par RINVOQ à 15 mg et de 2,1 % chez ceux ayant reçu le placebo. Durant la période comparative avec placebo de 14 semaines de l'étude AS-II, la fréquence de l'hyperuricémie a été de 2,8 % chez les patients traités par RINVOQ à 15 mg et de 0,5 % chez ceux ayant reçu le placebo.

Spondylarthrite axiale non radiographique

Au total, 187 patients atteints de spondylarthrite axiale non radiographique ont été traités par RINVOQ à 15 mg dans le cadre de 1 étude clinique, ce qui représente 116,6 patients-années d'exposition. Parmi ces patients, 35 ont été exposés à RINVOQ à 15 mg pendant au moins 1 an.

D'une manière générale, le profil d'innocuité observé chez les patients atteints de spondylarthrite axiale non radiographique évolutive et traités par RINVOQ à 15 mg correspondait à celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé.

Dermatite atopique

Au total, 2 898 patients âgés de 12 ans ou plus atteints de dermatite atopique ont reçu l'upadacitinib dans le cadre d'études cliniques, dont 1 920 patients y ont été exposés pendant au moins 1 an. Dans le cadre des études de phase III, 1 239 patients ont reçu au moins 1 dose de RINVOQ à 15 mg, dont

791 patients y ont été exposés pendant au moins 1 an, et 1 246 patients ont reçu au moins 1 dose de RINVOQ à 30 mg, dont 826 patients y ont été exposés pendant au moins 1 an.

Dans le cadre des études de phase III, 167 adolescents ont reçu au moins 1 dose de RINVOQ à 15 mg, dont 110 adolescents y ont été exposés pendant au moins 1 an, et 166 adolescents ont reçu au moins 1 dose de RINVOQ à 30 mg, dont 113 adolescents y ont été exposés pendant au moins 1 an.

Les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités par RINVOQ à 15 mg ou à 30 mg 1 fois par jour pendant le volet à double insu de la période comparative avec placebo des 4 études internationales durant une période maximale de 16 semaines sont énumérés ci-dessous, au **Tableau 7**.

Tableau 7. Effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients atteints de dermatite atopique traités par RINVOQ à 15 mg ou à 30 mg dans le cadre des études comparatives avec placebo

Effet indésirable	Placebo	RINVOQ à 15 mg	RINVOQ à 30 mg
	N = 902 (%)	N = 899 (%)	N = 906 (%)
Infection des voies respiratoires supérieures*	16,5	22,6	25,4
Acné	2,2	9,6	15,1
Infection à herpès simplex**	1,7	4,1	8,4
Céphalées	4,3	5,6	6,3
Toux	1,4	3,2	3,0
Folliculite	1,1	2,1	3,2
Douleurs abdominales***	0,8	2,9	2,3
Nausées	0,6	2,7	2,6
Pyrexie	1,0	1,7	2,1
Grippe	0,3	2,1	1,5
Gain de poids	0,6	1,8	1,9
Fatigue	0,6	1,3	1,9
Zona	0,6	1,6	1,5
Urticaire	0,6	0,9	1,5

* Comprend la laryngite, la laryngite virale, la rhinopharyngite, la douleur oropharyngée, l'abcès pharyngé, la pharyngite, la pharyngite à streptocoque, la pharyngoamygdalite, l'infection des voies respiratoires, l'infection virale des voies respiratoires, la rhinite, la rhinolaryngite, la sinusite, l'amygdalite, l'amygdalite bactérienne, l'infection des voies respiratoires supérieures, la pharyngite virale et l'infection virale des voies respiratoires supérieures.

** Comprend l'herpès génital, l'infection génitale à herpès simplex, la dermatite herpétique, le zona ophtalmique, l'infection à herpès simplex, l'herpès nasal, l'infection ophtalmique à herpès simplex, l'infection par le virus de l'herpès et l'herpès buccal.

*** Comprendent les douleurs abdominales et les douleurs abdominales hautes.

Le profil d'innocuité de RINVOQ administré dans le cadre d'un traitement à long terme était similaire à celui observé à la semaine 16.

Effets indésirables particuliers

Les taux d'incidence d'effets indésirables particuliers ajustés en fonction de l'exposition sont présentés au **Tableau 8**.

Tableau 8. Effets indésirables particuliers signalés chez des patients atteints de dermatite atopique dans le cadre d'études cliniques sur RINVOQ

	Études comparatives avec placebo Semaine 16 n (n/100 P-A)			Exposition à long terme n (n/100 P-A) ^d	
	Placebo N = 902	RINVOQ à 15 mg N = 899	RINVOQ à 30 mg N = 906	RINVOQ à 15 mg N = 1 239	RINVOQ à 30 mg N = 1 246
Infections	271 (130,5)	348 (168,2)	390 (193,8)	642 (80,3)	711 (94,2)
Infections graves ^a	5 (2,0)	7 (2,6)	4 (1,5)	26 (1,9)	30 (2,1)
Tuberculose ^b	0	0	0	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Infections opportunistes (à l'exception de la tuberculose et du zona) ^c	4 (1,6)	6 (2,2)	7 (2,6)	20 (1,5)	20 (1,4)
Zona	5 (2,0)	14 (5,2)	14 (5,2)	46 (3,4)	69 (5,0)
Cancer(à l'exception du cancer de la peau non mélanique)	0	0	4 (1,5)	2 (0,1)	7 (0,5)
Perforations gastro- intestinales	0	0	0	0	0
Thrombose veineuse	1 (0,4)	0	0	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Thrombose artérielle	1 (0,4)	0	0	0	0

Abréviation : P-A = patients-années.

a. L'infection grave le plus souvent signalée a été la pneumonie.

b. Comprend la tuberculose extrapulmonaire.

c. Tous les cas sauf 1 étaient des cas d'eczéma herpétiforme ou d'éruption varicelliforme de Kaposi.

d. Comprend les études internationales de phase III.

Colite ulcéreuse

RINVOQ a été évalué chez 1 304 patients atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive dans le cadre de 1 étude clinique de phase IIb, de 3 études cliniques de phase III (UC-1, UC-2 et UC-3) à répartition aléatoire, à double insu et comparatives avec placebo (voir [14.1 Études cliniques par indication](#)) et de 1 étude de prolongation à long terme. Au total, 721 patients ont été traités par RINVOQ pendant au moins 1 an.

Dans le cadre des études sur le traitement d'induction (phase IIb, UC-1 et UC-2), 719 patients ont reçu au moins 1 dose de RINVOQ à 45 mg, parmi lesquels 513 patients ont reçu RINVOQ à 45 mg 1 fois par jour pendant 8 semaines.

Dans le cadre de l'étude UC-3 sur le traitement d'entretien et de l'étude de prolongation à long terme, 285 patients ont reçu au moins 1 dose de RINVOQ à 15 mg, dont 131 ont été exposés à cette dose pendant au moins 1 an, tandis que 291 patients ont reçu au moins 1 dose de RINVOQ à 30 mg, dont 137 ont été exposés à cette dose pendant au moins 1 an.

Études sur le traitement d'induction (phase IIb, UC-1 et UC-2)

Tableau 9. Effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients atteints de colite ulcéreuse traités par RINVOQ à 45 mg dans le cadre des études comparatives avec placebo sur le traitement d'induction

Effet indésirable	Placebo N = 378 n (%)	RINVOQ à 45 mg N = 719 n (%)
Infection des voies respiratoires supérieures*	6,9	8,3
Acné*	1,3	6,3
Élévation du taux sanguin de CPK	1,3	5,1
Neutropénie*	0,3	4,6
Éruption cutanée*	0,8	3,5
Pyrexie	1,6	2,5
Lymphopénie*	0,5	2,5
Folliculite	0,5	2,2
Infection à herpès simplex*	0,3	2,1
Abréviations : CPK = créatine phosphokinase. * Terme générique.		

Étude sur le traitement d'entretien (UC-3)

Tableau 10. Effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients atteints de colite ulcéreuse traités par RINVOQ à 15 mg ou à 30 mg dans le cadre de l'étude comparative avec placebo sur le traitement d'entretien^a

	Placebo N = 245 (%)	RINVOQ à 15 mg N = 250 (%)	RINVOQ à 30 mg N = 251 (%)
Infection des voies respiratoires supérieures*	18,0	16,4	19,9
Élévation du taux sanguin de CPK	2,0	5,6	7,6
Neutropénie*	2,0	2,8	6,0
Éruption cutanée*	3,7	4,8	5,2
Zona*	0	4,4	4,0
Hypercholestérolémie*	0,8	2,4	4,0
Folliculite	1,6	1,6	3,6
Grippe	1,2	2,8	3,2
Infection à herpès simplex*	1,2	2,4	3,2
Élévation du taux d'ALT	0,4	2,8	2,4
Hyperlipidémie*	0	2,4	2,4
Élévation du taux d'AST	0,8	3,6	1,6
Abréviations : CPK = créatine phosphokinase; ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase. ^a Patients ayant répondu au traitement d'induction de 8 semaines par l'upadacitinib à 45 mg. * Terme générique.			

Tableau 11. Effets indésirables particuliers signalés chez des patients atteints de colite ulcéreuse dans le cadre des études cliniques sur RINVOQ

	Études comparatives avec placebo sur le traitement d'induction Semaine 8 n (n/100 P-A)		Étude comparative avec placebo sur le traitement d'entretien Semaine 52 n (n/100 P-A)			Exposition à long terme ^b n (n/100 P-A)	
	Placebo N = 378	RINVOQ à 45 mg N = 719	Placebo N = 245	RINVOQ à 15 mg N = 250	RINVOQ à 30 mg N = 251	RINVOQ à 15 mg N = 250	RINVOQ à 30 mg N = 251
Infections	66 (129,4)	149 (152,3)	92 (97,2)	96 (70,2)	102 (71,8)	122 (59,9)	134 (69,0)
Infections graves ^a	5 (9,0)	9 (8,2)	8 (6,4)	8 (4,5)	6 (3,0)	12 (3,9)	12 (4,0)
Tuberculose	0	0	0	0	0	0	0
Infections opportunistes (à l'exception de la tuberculose et du zona)	1 (1,8)	3 (2,7)	2 (1,6)	2 (1,1)	1 (0,5)	2 (0,6)	1 (0,3)
Zona	0	4 (3,6)	0	11 (6,2)	10 (5,1)	18 (6,1)	16 (5,5)
Cancer (à l'exception du cancer de la peau non mélanique)	0	0	1 (0,8)	1 (0,5)	2 (1,0)	1 (0,3)	3 (1,0)
Perforations gastro-intestinales	1 (1,8)	0	1 (0,8)	0	0	0	0
Thrombose veineuse	1 (1,8)	1 (0,9)	0	2 (1,1)	2 (1,0)	3 (1,0)	2 (0,7)

Abréviation : P-A = patients-années.

a. L'infection grave le plus souvent signalée dans les études sur la colite ulcéreuse a été la pneumonie liée à la COVID-19.

b. Événements et exposition pendant le traitement d'entretien (52 semaines) et la période de prolongation à long terme pour les patients ayant continué de recevoir la même dose.

Maladie de Crohn

RINVOQ a été étudié chez des patients atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive dans le cadre de 3 études cliniques de phase III à répartition aléatoire, à double insu et comparatives avec placebo (CD-1, CD-2 et CD-3) (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)) auxquelles ont pris part 833 patients au total, ce qui représente 1 203 patients-années d'exposition, dont 536 patients exposés au traitement pendant au moins 1 an.

Dans le cadre des études sur le traitement d'induction (CD-1 et CD-2), 674 patients ont reçu au moins 1 dose de RINVOQ à 45 mg pendant la période comparative avec placebo, dont 592 patients qui ont été exposés au traitement pendant 12 semaines et 142 patients qui ont reçu au moins 1 dose de RINVOQ à 30 mg pendant la période de prolongation du traitement.

Dans le cadre de l'étude CD-3 sur le traitement d'entretien, 221 patients ont reçu au moins 1 dose de RINVOQ à 15 mg, dont 89 patients exposés au traitement pendant au moins 1 an, et 229 patients ont reçu au moins 1 dose de RINVOQ à 30 mg. Parmi ces derniers, 107 ont été exposés au traitement pendant au moins 1 an.

Études sur le traitement d'induction (études de phase III CD-1 et CD-2)

Tableau 12. Effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients atteints de la maladie de Crohn traités par RINVOQ à 45 mg dans le cadre des études comparatives avec placebo sur le traitement d'induction (CD-1 et CD-2)

Effet indésirable	Placebo	RINVOQ à 45 mg 1 fois par jour
	N = 347 (%)	N = 674 (%)
Infection des voies respiratoires supérieures*	8,1	12,9
Anémie*	5,5	7,4
Acné*	1,7	6,2
Pyrexie	2,6	4,2
Élévation du taux sanguin de CPK	1,2	3,0
Grippe	0,6	3,0
Infection à herpès simplex*	1,2	2,7
Zona*	0	2,2
Neutropénie*	0,3	2,1
Folliculite	0,3	1,3
Hypercholestérolémie*	0	1,0

Abréviation : CPK = créatine phosphokinase.

* Terme générique.

Étude sur le traitement d'entretien (étude de phase III CD-3)

Tableau 13. Effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients atteints de la maladie de Crohn traités par RINVOQ à 15 mg ou à 30 mg dans le cadre de l'étude comparative avec placebo sur le traitement d'entretien (CD-3)⁺

Effet indésirable	Placebo	RINVOQ à 15 mg 1 fois par jour	RINVOQ à 30 mg 1 fois par jour
	N = 223 (%)	N = 221 (%)	N = 229 (%)
Infection des voies respiratoires supérieures*	11,2	14,9	14,0
Pyrexie	2,7	6,8	8,7
Céphalées*	1,8	3,6	6,6
Zona*	2,2	4,1	6,1
Acné*	3,6	2,3	5,2
Élévation du taux sanguin de CPK	1,8	4,1	3,9
Fatigue	2,2	3,6	3,9
Pneumonie*	0,4	4,1	1,7
Élévation du taux d'AST	0,4	1,4	3,9
Bronchite*	0	1,4	3,9
Élévation du taux d'ALT	0	2,3	3,5
Neutropénie*	0,4	1,4	2,2
Hyperlipidémie*	0	1,8	0,9
Hypercholestérolémie*	0	1,8	0,4

Abréviations : CPK = créatine phosphokinase; AST = aspartate transaminase; ALT = alanine transaminase.
⁺ Patients ayant répondu au traitement d'induction de 12 semaines par RINVOQ à 45 mg 1 fois par jour.
* Terme générique.

Effets indésirables particuliers

Les taux d'incidence d'effets indésirables particuliers ajustés en fonction de l'exposition sont présentés au **Tableau 14**.

Tableau 14. Effets indésirables particuliers signalés chez des patients atteints de la maladie de Crohn dans le cadre d'études cliniques sur RINVOQ

	Traitement d'induction Semaine 12 n (n/100 P-A)		Traitement d'entretien Exposition à long terme ^b n (n/100 P-A)		
	Placebo N = 347	RINVOQ à 45 mg N = 674	Placebo N = 223	RINVOQ à 15 mg N = 221	RINVOQ à 30 mg N = 229
Infections	68 (99,8)	205 (164,9)	71 (74,2)	94 (64,3)	107 (68,0)
Infections graves ^a	6 (7,9)	13 (8,7)	10 (7,4)	7 (3,2)	13 (5,3)
Tuberculose	0	0	0	0	0
Infections opportunistes	0	2 (1,3)	0	1 (0,4)	1 (0,4)

	Traitement d'induction Semaine 12 n (n/100 P-A)		Traitement d'entretien Exposition à long terme ^b n (n/100 P-A)		
	Placebo N = 347	RINVOQ à 45 mg N = 674	Placebo N = 223	RINVOQ à 15 mg N = 221	RINVOQ à 30 mg N = 229
(à l'exception de la tuberculose)					
Zona	0	15 (10,0)	5 (3,7)	9 (4,2)	14 (5,7)
Cancer (à l'exception du cancer de la peau non mélanique)	0	0	1 (0,7)	1 (0,4)	4 (1,5)
Perforations gastro-intestinales ^c	0	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,4)	1 (0,4)
Thrombose veineuse ^d	0	0	0	0	1 (0,4)
Thrombose artérielle ^e	0	0	0	0	0

Abréviation : P-A = patients-années.

- L'infection grave le plus souvent signalée dans les études sur la maladie de Crohn a été l'abcès anal.
- Comprend une période de traitement d'entretien comparative avec placebo (52 semaines) et une période de prolongation à long terme pour les patients ayant continué de recevoir la même dose.
- Des perforations gastro-intestinales ont été observées chez 3 patients qui n'avaient pas répondu au placebo et qui avaient ensuite reçu RINVOQ à 45 mg pendant 12 semaines dans le cadre des études sur le traitement d'induction, et chez 3 patients qui avaient reçu RINVOQ à 30 mg en traitement de secours dans le cadre de l'étude de prolongation à long terme.
- Une thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde et [ou] embolie pulmonaire) a été observée chez 2 patients qui avaient reçu RINVOQ à 30 mg en traitement de secours dans le cadre de l'étude de prolongation à long terme. Une thrombose veineuse profonde a été observée chez 1 patient qui avait reçu uniquement un placebo dans le cadre des études cliniques.
- Une thrombose artérielle périphérique a été observée chez 1 patient qui n'avait pas répondu à RINVOQ à 45 mg dans le cadre de l'étude sur le traitement d'induction et qui avait reçu RINVOQ à 30 mg dans le cadre de l'étude de prolongation à long terme.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Adolescents atteints de dermatite atopique

Au total, 343 adolescents atteints de dermatite atopique, âgés de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg ont été traités dans le cadre des études de phase III. Le profil d'innocuité de RINVOQ à 15 mg était similaire chez les adolescents et les adultes. L'innocuité et l'efficacité de la dose de 30 mg chez les adolescents sont en cours d'évaluation. L'utilisation de la dose de 30 mg n'est pas approuvée chez les adolescents.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Polyarthrite rhumatoïde

Infections et infestations : zona, infection à herpès simplex, pneumonie et candidose buccale

Rhumatisme psoriasique

Dans les 2 études cliniques comparatives de phase III portant sur le rhumatisme psoriasique, les taux d'incidence des effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %) étaient

généralement semblables à ceux signalés dans les études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde, sauf pour ce qui est du zona, de l'infection à herpès simplex et du cancer de la peau non mélanique.

Dermatite atopique

Les autres effets indésirables (autres que ceux énumérés au **Tableau 7**) signalés jusqu'à la semaine 16 chez moins de 1 % des patients du groupe ayant reçu RINVOQ à 15 mg et (ou) à 30 mg et plus souvent que dans le groupe placebo comprenaient la candidose buccale, la pneumonie et le cancer de la peau non mélanique.

Colite ulcéreuse

D'autres effets indésirables signalés chez moins de 1 % des patients traités par RINVOQ à 45 mg et à une fréquence plus élevée que chez les patients ayant reçu un placebo jusqu'à la semaine 8 comprenaient le zona et la pneumonie.

Maladie de Crohn

Les autres effets indésirables signalés jusqu'à la semaine 12 chez moins de 1 % des patients du groupe traité par RINVOQ à 45 mg et plus souvent que dans le groupe placebo comprenaient la bronchite, la pneumonie, la candidose buccale et l'hyperlipidémie.

Les autres effets indésirables signalés jusqu'à la semaine 52 chez moins de 1 % des patients du groupe traité par RINVOQ à 15 mg et (ou) à 30 mg et plus souvent que dans le groupe placebo comprenaient la candidose buccale et le cancer de la peau non mélanique.

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants

Sans objet.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'études cliniques

Polyarthrite rhumatoïde

Les changements significatifs sur le plan clinique des résultats aux examens de laboratoire liés aux paramètres hématologiques et biochimiques observés pendant les études cliniques sont présentés au **Tableau 15** et au **Tableau 16**.

Tableau 15. Changements biochimiques signalés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dans le cadre des études cliniques sur RINVOQ

	Études comparatives avec placebo Semaine 12/14 (%)			Études comparatives avec le MTX Semaine 12/14 (%)		
	Placebo ^a N = 1 042	RINVOQ à 15 mg ^a N = 1 035	Upadacitinib à 30 mg ^a N = 384	MTX N = 530	RINVOQ à 15 mg N = 534	Upadacitinib à 30 mg N = 529
ALT ≥ 3 X LSN	1,5	2,1	1,0	1,9	0,8	1,7
AST ≥ 3 X LSN	0,7	1,5	0	0,9	0,4	1,3
CPK ≥ 5 X LSN ^b	0,3	1,0	0	0	0,8	1,1

Abréviations : MTX = méthotrexate; ALT = alanine transaminase; LSN = limite supérieure de la normale au moins 1 fois; AST = aspartate transaminase; CPK = créatine phosphokinase; ARMM = antirhumatismeaux modificateurs de la maladie.
a. Études III, IV et V; les participants pouvaient recevoir des ARMM comme traitement de fond.
b. La plupart des élévations > 5 X LSN étaient passagères et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

Tableau 16. Changements hématologiques signalés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dans le cadre des études cliniques sur RINVOQ

	Études comparatives avec placebo		
	Placebo ^a N = 1 042 (%)	RINVOQ à 15 mg ^a N = 1 035 (%)	Upadacitinib à 30 mg ^a N = 384 (%)
Neutropénie ^b	< 0,1	1,1	2,4
Lymphopénie ^c	0,7	0,9	2,4
Anémie ^d	< 0,1	< 0,1	0

Abréviations : ARMM = antirhumatismeaux modificateurs de la maladie.
a. Les participants pouvaient recevoir des ARMM comme traitement de fond.
b. Baisse du nombre de neutrophiles sous les 1×10^9 cellules/L au moins 1 fois. Pendant les études cliniques, le traitement était interrompu lorsque le nombre absolu de neutrophiles (NAN) était inférieur à 1×10^9 cellules/L.
c. Baisse du nombre de lymphocytes sous les $0,5 \times 10^9$ cellules/L au moins 1 fois.
d. Baisse du taux d'hémoglobine sous les 80 g/L au moins 1 fois.

Élévation des taux de lipides

Le traitement par RINVOQ à 15 mg a été associé à une élévation liée à la dose du taux de cholestérol total, du taux de triglycérides et du taux de C-LDL. L'upadacitinib a également été associé à une élévation du taux de C-HDL. L'élévation des taux de C-LDL et de C-HDL a culminé à la semaine 8 pour rester stable par la suite. Les variations de la valeur des paramètres lipidiques par rapport aux valeurs initiales, observées pendant une période maximale de 12 ou de 14 semaines, chez les patients traités par RINVOQ à 15 mg et par l'upadacitinib à 30 mg, respectivement, dans le cadre des études comparatives, sont résumées ci-dessous :

- Élévation du taux moyen de C-LDL de 0,38 mmol/L et de 0,44 mmol/L;
- Élévation du taux moyen de C-HDL de 0,21 mmol/L et de 0,23 mmol/L;
- Rapport C-LDL/C-HDL moyen resté stable;
- Élévation du taux moyen de triglycérides de 0,15 mmol/L et de 0,16 mmol/L.

Rhumatisme psoriasique

Dans les études cliniques comparatives portant sur le rhumatisme psoriasique, les variations des résultats hématologiques et biochimiques observées pendant le traitement par RINVOQ étaient comparables à celles observées dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde.

Spondylarthrite axiale

Dans les études cliniques comparatives portant sur la spondylarthrite ankylosante et la spondylarthrite axiale non radiographique, les variations des résultats hématologiques et biochimiques observées pendant le traitement par RINVOQ étaient comparables à celles observées dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique.

Dermatite atopique

Les changements significatifs sur le plan clinique des résultats aux examens de laboratoire liés aux paramètres hématologiques et biochimiques observés pendant les études cliniques sont présentés au **Tableau 17** et au **Tableau 18**.

Tableau 17. Changements biochimiques signalés chez des patients atteints de dermatite atopique dans le cadre des études cliniques sur RINVOQ

	Études comparatives avec placebo		
	Semaine 16 (%)		
	Placebo N = 902	RINVOQ à 15 mg N = 899	RINVOQ à 30 mg N = 906
ALT ≥ 3 X LSN	1,1	0,7	1,4
AST ≥ 3 X LSN	0,9	1,2	1,1
CPK ≥ 5 X LSN ^a	1,7	3,3	4,4

Abréviations : ALT = alanine transaminase; LSN = limite supérieure de la normale au moins 1 fois; AST = aspartate transaminase; CPK = créatine phosphokinase.

a. La plupart des élévations > 5 X LSN étaient passagères et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

Tableau 18. Changements hématologiques signalés chez des patients atteints de dermatite atopique dans le cadre des études cliniques comparatives avec placebo sur RINVOQ

	Études comparatives avec placebo		
	Placebo N = 902 (%)	RINVOQ à 15 mg N = 899 (%)	RINVOQ à 30 mg N = 906 (%)
Neutropénie ^a	0	0,4	1,3
Lymphopénie ^b	0,1	0,1	0,3
Anémie ^c	0	0	0,1

a. Baisse du nombre de neutrophiles sous les 1×10^9 cellules/L au moins 1 fois. Pendant les études cliniques, le traitement était interrompu lorsque le nombre absolu de neutrophiles (NAN) était inférieur à 1×10^9 cellules/L.

b. Baisse du nombre de lymphocytes sous les $0,5 \times 10^9$ cellules/L au moins 1 fois.

c. Baisse du taux d'hémoglobine sous les 80 g/L au moins 1 fois.

Élévation des taux de lipides

Le traitement par RINVOQ a été associé à une élévation liée à la dose de la valeur des paramètres lipidiques, notamment du taux de cholestérol total, de C-LDL et de C-HDL.

Les variations de la valeur des paramètres lipidiques par rapport aux valeurs initiales, observées pendant une période maximale de 16 semaines, chez les patients traités par RINVOQ à 15 mg et à 30 mg, respectivement, dans le cadre des études comparatives, sont résumées ci-dessous :

- Élévation du taux moyen de C-LDL de 0,21 mmol/L et de 0,34 mmol/L dans les groupes traités par RINVOQ à 15 mg et à 30 mg, respectivement;
- Élévation du taux moyen de C-HDL de 0,19 mmol/L et de 0,24 mmol/L dans les groupes traités par RINVOQ à 15 mg et à 30 mg, respectivement;
- Rapport C-LDL/C-HDL moyen resté stable;

- Élévation du taux moyen de triglycérides de 0,09 mmol/L et de 0,09 mmol/L dans les groupes traités par RINVOQ à 15 mg et à 30 mg, respectivement.

Une légère élévation du taux de C-LDL a été observée après la semaine 16.

Colite ulcéreuse

Les changements significatifs sur le plan clinique des résultats aux examens de laboratoire liés aux paramètres hématologiques et biochimiques observés pendant les études cliniques sont présentés au **Tableau 19** et au **Tableau 20**.

Tableau 19. Changements biochimiques signalés chez des patients atteints de colite ulcéreuse dans le cadre des études cliniques comparatives avec placebo sur RINVOQ

	Traitement d'induction Semaine 8 (%)		Traitement d'entretien Semaine 52 (%)		
	Placebo N = 378	RINVOQ à 45 mg N = 719	Placebo N = 245	RINVOQ à 15 mg N = 250	RINVOQ à 30 mg N = 251
ALT ≥ 3 X LSN	0	1,5	0,8	2,0	4,0
AST ≥ 3 X LSN	0,3	1,5	0,4	1,6	2,0
CPK ≥ 5 X LSN ^a	0,3	2,2	1,2	4,0	6,4

Abréviations : ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase; CPK = créatine phosphokinase; LSN = limite supérieure de la normale au moins 1 fois.

a. La plupart des élévations > 5 X LSN étaient passagères et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

Tableau 20. Changements hématologiques signalés chez des patients atteints de colite ulcéreuse dans le cadre des études cliniques comparatives avec placebo sur RINVOQ

	Traitement d'induction Semaine 8 (%)		Traitement d'entretien Semaine 52 (%)		
	Placebo N = 378	RINVOQ à 45 mg N = 719	Placebo N = 245	RINVOQ à 15 mg N = 250	RINVOQ à 30 mg N = 251
Neutropénie ^a	0	2,8	0,8	0,8	2,4
Lymphopénie ^b	0,8	2,0	0,8	1,6	0,8
Anémie ^c	2,1	0,3	1,2	0,4	0,4

a. Baisse du nombre de neutrophiles sous les 1×10^9 cellules/L au moins 1 fois. Pendant les études cliniques, le traitement était interrompu lorsque le nombre absolu de neutrophiles (NAN) était inférieur à 1×10^9 cellules/L.

b. Baisse du nombre de lymphocytes sous les $0,5 \times 10^9$ cellules/L au moins 1 fois.

c. Baisse du taux d'hémoglobine sous les 80 g/L au moins 1 fois.

Élévation des taux de lipides

Le traitement par RINVOQ a été associé à une élévation de la valeur des paramètres lipidiques, dont le cholestérol total, le C-LDL et le C-HDL, dans le cadre des études comparatives avec placebo sur le traitement d'induction d'une durée de 8 semaines et de l'étude comparative avec placebo sur le traitement d'entretien d'une durée de 52 semaines. Les variations de la valeur des paramètres lipidiques observées par rapport aux valeurs initiales sont résumées ci-dessous :

- Élévation du taux moyen de cholestérol total de 0,95 mmol/L dans le groupe ayant reçu le traitement d'induction par RINVOQ à 45 mg, et de 0,87 mmol/L et 1,19 mmol/L dans les groupes ayant reçu le traitement d'entretien par RINVOQ à 15 mg et à 30 mg, respectivement;
- Élévation du taux moyen de C-HDL de 0,44 mmol/L dans le groupe ayant reçu le traitement d'induction par RINVOQ à 45 mg, et de 0,21 mmol/L et 0,34 mmol/L dans les groupes ayant reçu le traitement d'entretien par RINVOQ à 15 mg et à 30 mg, respectivement;
- Élévation du taux moyen de C-LDL de 0,52 mmol/L dans le groupe ayant reçu le traitement d'induction par RINVOQ à 45 mg, et de 0,65 mmol/L et 0,83 mmol/L dans les groupes ayant reçu le traitement d'entretien par RINVOQ à 15 mg et à 30 mg, respectivement;
- Baisse du taux moyen de triglycérides de 0,05 mmol/L dans le groupe ayant reçu le traitement d'induction par RINVOQ à 45 mg, et élévation du taux moyen de triglycérides de 0,03 mmol/L et 0,08 mmol/L dans les groupes ayant reçu le traitement d'entretien par RINVOQ à 15 mg et à 30 mg, respectivement.

Maladie de Crohn

Les changements significatifs sur le plan clinique des résultats aux examens de laboratoire liés aux paramètres hématologiques et biochimiques observés pendant les études cliniques sont présentés au **Tableau 21** et au **Tableau 22**.

Tableau 21. Changements biochimiques signalés chez des patients atteints de la maladie de Crohn dans le cadre des études cliniques sur RINVOQ

	Études comparatives avec placebo sur le traitement d'induction Semaine 12 (%)		Étude comparative avec placebo sur le traitement d'entretien et étude de prolongation à long terme ^b (%)		
	Placebo N = 347	RINVOQ à 45 mg N = 674	Placebo N = 223	RINVOQ à 15 mg N = 221	RINVOQ à 30 mg N = 229
ALT ≥ 3 X LSN	2,9	2,1	1,8	2,3	4,4
AST ≥ 3 X LSN	0,9	1,5	1,4	1,8	2,2
CPK ≥ 5 X LSN ^a	0,6	2,4	0,9	2,3	4,8

Abréviations : ALT = alanine transaminase; LSN = limite supérieure de la normale au moins 1 fois; AST = aspartate transaminase; CPK = créatine phosphokinase.

a. La plupart des élévations > 5 X LSN étaient passagères et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

b. Comprend une période de traitement d'entretien comparative avec placebo (52 semaines) et une période de prolongation à long terme pour les patients ayant continué de recevoir la même dose.

Tableau 22. Changements hématologiques signalés chez des patients atteints de la maladie de Crohn dans le cadre des études cliniques sur RINVOQ

	Études comparatives avec placebo sur le traitement d'induction Semaine 12 (%)		Étude comparative avec placebo sur le traitement d'entretien et étude de prolongation à long terme ^b (%)		
	Placebo N = 347	RINVOQ à 45 mg N = 674	Placebo N = 223	RINVOQ à 15 mg N = 221	RINVOQ à 30 mg N = 229
Neutropénie ^a	0	0,9	0	1,4	2,6
Lymphopénie ^b	2,0	2,2	1,8	4,6	5,2
Anémie ^c	1,4	2,7	2,8	1,4	4,4
<p>a. Baisse du nombre de neutrophiles sous les 1×10^9 cellules/L au moins 1 fois. Pendant les études cliniques, le traitement était interrompu lorsque le nombre absolu de neutrophiles (NAN) était inférieur à 1×10^9 cellules/L.</p> <p>b. Baisse du nombre de lymphocytes sous les $0,5 \times 10^9$ cellules/L au moins 1 fois.</p> <p>c. Baisse du taux d'hémoglobine sous les 80 g/L au moins 1 fois.</p> <p>d. Comprend une période de traitement d'entretien comparative avec placebo (52 semaines) et une période de prolongation à long terme pour les patients ayant continué de recevoir la même dose.</p>					

Élévation des taux de lipides

Le traitement par RINVOQ a été associé à une élévation liée à la dose de la valeur des paramètres lipidiques, notamment du taux de cholestérol total, de C-LDL et de C-HDL, dans le cadre des études comparatives avec placebo sur le traitement d'induction et sur le traitement d'entretien, pendant 12 semaines et à long terme (y compris pendant la période de traitement d'entretien comparative avec placebo de 52 semaines et pendant la période de prolongation à long terme chez les patients ayant continué de recevoir la même dose), respectivement. Les variations de la valeur des paramètres lipidiques par rapport aux valeurs initiales sont résumées ci-dessous :

- Élévation du taux moyen de cholestérol total de 0,60 mmol/L dans le groupe ayant reçu RINVOQ à 45 mg dans le cadre du traitement d'induction, et de 0,50 mmol/L et de 0,68 mmol/L dans les groupes ayant reçu RINVOQ à 15 mg et à 30 mg dans le cadre du traitement d'entretien, respectivement;
- Élévation du taux moyen de C-HDL de 0,23 mmol/L dans le groupe ayant reçu RINVOQ à 45 mg dans le cadre du traitement d'induction, et de 0,14 mmol/L et de 0,16 mmol/L dans les groupes ayant reçu RINVOQ à 15 mg et à 30 mg dans le cadre du traitement d'entretien, respectivement;
- Élévation du taux moyen de C-LDL de 0,35 mmol/L dans le groupe ayant reçu RINVOQ à 45 mg dans le cadre du traitement d'induction, et de 0,37 mmol/L et de 0,53 mmol/L dans les groupes ayant reçu RINVOQ à 15 mg et à 30 mg dans le cadre du traitement d'entretien, respectivement;
- Élévation du taux moyen de triglycérides de 0,03 mmol/L dans le groupe ayant reçu RINVOQ à 45 mg dans le cadre du traitement d'induction; aucune variation dans les groupes ayant reçu RINVOQ à 15 mg et à 30 mg dans le cadre du traitement d'entretien.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables énumérés ci-dessous ont été rapportés après l'homologation de RINVOQ. Étant donné que ces réactions ont été signalées volontairement parmi une population de taille incertaine, il n'est généralement pas possible d'estimer avec fiabilité leur fréquence ni d'établir un rapport de cause à effet avec l'exposition au médicament.

- Hypersensibilité

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Évaluation in vitro des interactions

Les études in vitro sur le métabolisme indiquent que l'upadacitinib est métabolisé par la CYP3A4 et éventuellement dans une moindre mesure par la CYP2D6.

Les études in vitro indiquent qu'aux concentrations cliniquement pertinentes, l'upadacitinib n'inhibe ni n'induit l'activité des enzymes du cytochrome P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4) ou des transporteurs suivants : la glycoprotéine P (P-gp), la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), les polypeptides de transport des anions organiques (OATP) OATP1B1 et OATP1B3, les transporteurs de cations organiques (OCT) OCT1 et OCT2, les transporteurs d'anions organiques (OAT) OAT1 et OAT3, et les transporteurs favorisant l'extrusion des médicaments et des toxines (MATE) MATE1 et MATE2K.

In vitro, l'upadacitinib est un substrat pour les transporteurs d'efflux P-gp et BCRP.

9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet.

9.4 Interactions médicament-médicament

Effets potentiels des autres médicaments sur le comportement pharmacocinétique de l'upadacitinib

L'exposition à l'upadacitinib augmente lorsqu'il est administré en concomitance avec des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (comme le kétoconazole et la clarithromycine). RINVOQ à 15 mg 1 fois par jour doit être utilisé avec prudence chez les patients qui suivent un traitement de longue durée par un inhibiteur puissant de la CYP3A4. RINVOQ à 30 mg 1 fois par jour n'est pas recommandé chez les patients qui suivent un traitement de longue durée par un inhibiteur puissant de la CYP3A4. Chez les patients atteints de colite ulcéreuse qui prennent des inhibiteurs puissants de la CYP3A4, la posologie recommandée dans le cadre du traitement d'induction est de 30 mg 1 fois par jour (pendant un maximum de 8 semaines), et la posologie recommandée dans le cadre du traitement d'entretien est de 15 mg 1 fois par jour (voir [4.1 Considérations posologiques](#)). Chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui prennent des inhibiteurs puissants de la CYP3A4, la posologie recommandée dans le cadre du traitement d'induction est de 30 mg 1 fois par jour (pendant un maximum de 12 semaines), et la posologie recommandée dans le cadre du traitement d'entretien est de 15 mg 1 fois par jour.

L'exposition à l'upadacitinib diminue lorsqu'il est administré en concomitance avec des inducteurs puissants de la CYP3A4 (comme la rifampine), ce qui peut avoir pour conséquence de réduire l'effet thérapeutique de RINVOQ. L'administration concomitante de RINVOQ et d'inducteurs puissants de la CYP3A4 n'est pas recommandée (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

L'effet de médicaments administrés en concomitance avec l'upadacitinib sur la concentration plasmatique de ce dernier est indiqué au **Tableau 23**. Les médicaments énumérés dans ce tableau le sont sur la base des études menées sur les interactions médicamenteuses, du signalement d'interactions médicamenteuses ou d'interactions potentielles selon l'importance et la gravité de l'interaction (dans le cas des médicaments déterminés comme étant contre-indiqués).

Tableau 23. Variation du comportement pharmacocinétique de l'upadacitinib en présence de médicaments concomitants

Médicament concomitant	Posologie du médicament concomitant	Posologie de l'upadacitinib	N	Rapport (avec/sans médicament administré en concomitance) Aucun effet = 1,0 (IC à 90 %) ^a		Commentaire clinique
				C _{max}	ASC	
Méthotrexate	10 à 25 mg q 1 sem.	6 à 24 mg 2 f.p.j. ^b	11	0,97 (0,86 à 1,09)	0,99 (0,93 à 1,06)	Aucun ajustement posologique de RINVOQ requis
Inhibiteur puissant de la CYP3A4 : kétoconazole	400 mg 1 f.p.j. pendant 6 jours	3 mg à raison d'une seule dose ^b	11	1,70 (1,55 à 1,89)	1,75 (1,62 à 1,88)	<p>Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite axiale et dermatite atopique : La posologie recommandée de RINVOQ est de 15 mg 1 f.p.j. User de prudence en cas d'utilisation prolongée de RINVOQ.</p> <p>Colite ulcéreuse et maladie de Crohn : La dose utilisée dans le cadre du traitement d'induction doit être réduite à 30 mg, et la dose utilisée dans le cadre du traitement d'entretien, à 15 mg, lorsque RINVOQ est pris en concomitance avec des inhibiteurs</p>

Médicament concomitant	Posologie du médicament concomitant	Posologie de l'upadacitinib	N	Rapport (avec/sans médicament administré en concomitance) Aucun effet = 1,0 (IC à 90 %) ^a		Commentaire clinique
				C _{max}	ASC	
						puissants de la CYP3A4.
Inducteur puissant de la CYP3A4 : rifampine	600 mg 1 f.p.j. pendant 9 jours	12 mg à raison d'une seule dose ^b	12	0,49 (0,44 à 0,55)	0,39 (0,37 à 0,42)	L'administration concomitante de RINVOQ et d'inducteurs puissants de la CYP3A4 n'est pas recommandée.
Inhibiteur de l'OATP1B : rifampine	600 mg à raison d'une seule dose	12 mg à raison d'une seule dose ^b	12	1,14 (1,02 à 1,28)	1,07 (1,01 à 1,14)	Aucun ajustement posologique de RINVOQ requis.

Abréviations : IC = intervalle de confiance; C_{max} = concentration plasmatique maximale observée; ASC = aire sous la courbe; q 1 sem. = par semaine; 2 f.p.j. = 2 fois par jour; CYP3A4 = isoenzyme 3A4 du cytochrome P450; 1 f.p.j. = 1 fois par jour; OATP1B1 = polypeptide de transport des anions organiques 1B.

a. Les rapports des valeurs de la C_{max} et de l'ASC comparent l'upadacitinib administré en concomitance avec le médicament à l'upadacitinib administré en monothérapie. Les données représentent les estimations ponctuelles et les intervalles de confiance à 90 % correspondants pour la différence des moyennes des moindres carrés tirées des analyses par mesures répétées des logarithmes naturels de la C_{max} et de l'ASC.

b. L'upadacitinib a été administré sous la forme d'une préparation à libération immédiate.

Le MTX, les inhibiteurs de l'OATP1B et les médicaments modificateurs du pH (p. ex. les antiacides ou les inhibiteurs de la pompe à protons) n'exercent aucun effet sur la concentration plasmatique de l'upadacitinib (d'après les évaluations in vitro et les analyses pharmacocinétiques de population). Le phénotype métabolique de la CYP2D6 n'a exercé aucun effet sur le comportement pharmacocinétique de l'upadacitinib (d'après les analyses pharmacocinétiques de population), ce qui indique que les inhibiteurs de la CYP2D6 n'exercent aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'upadacitinib.

Effet potentiel de l'upadacitinib sur le comportement pharmacocinétique d'autres médicaments

L'effet de l'upadacitinib sur la concentration plasmatique d'autres médicaments est indiqué au **Tableau 24**. Les médicaments énumérés dans ce tableau le sont sur la base des études menées sur les interactions médicamenteuses, du signalement d'interactions médicamenteuses ou d'interactions potentielles selon l'importance et la gravité de l'interaction (dans le cas des médicaments déterminés comme étant contre-indiqués).

Tableau 24. Interactions médicamenteuses : Variation du comportement pharmacocinétique des médicaments concomitants en présence d'upadacitinib

Médicament concomitant	Posologie du médicament concomitant	Posologie de l'upadacitinib	N	Rapport (avec/sans médicament administré en concomitance) Aucun effet = 1,0 (IC à 90 %) ^a		Commentaire clinique
				C _{max}	ASC	
Méthotrexate	10 à 25 mg q 1 sem.	6 à 24 mg 2 f.p.j. pendant 27 jours	11	1,03 (0,86 à 1,23)	1,14 (0,91 à 1,43)	Aucun ajustement posologique du MTX requis
Substrat sensible de la CYP1A2 Caféine	200 mg à raison d'une seule dose	30 mg 1 f.p.j. pendant 10 jours	20	1,13 (1,05 à 1,22)	1,22 (1,15 à 1,29)	Aucun ajustement posologique du substrat de la CYP1A2 requis
	200 mg à raison d'une seule dose	45 mg 1 f.p.j. pendant 10 jours	18	1,05 (0,97 à 1,14)	1,04 (0,95 à 1,13)	
Substrat sensible de la CYP3A Midazolam	5 mg à raison d'une seule dose	30 mg 1 f.p.j. pendant 10 jours	20	0,74 (0,68 à 0,80)	0,74 (0,68 à 0,80)	Aucun ajustement posologique du substrat de la CYP3A requis
	5 mg à raison d'une seule dose	45 mg 1 f.p.j. pendant 10 jours	19	0,75 (0,69 à 0,83)	0,76 (0,69 à 0,83)	
Substrat sensible de la CYP2D6 Dextrométhorphane	30 mg à raison d'une seule dose	30 mg 1 f.p.j. pendant 10 jours	20	1,09 (0,98 à 1,21)	1,07 (0,95 à 1,22)	Aucun ajustement posologique du substrat de la CYP2D6 requis
	30 mg à raison d'une seule dose	45 mg 1 f.p.j. pendant 10 jours	19	1,30 (1,13 à 1,50)	1,35 (1,18 à 1,54)	
Substrat sensible de la CYP2C9 S-Warfarine	10 mg à raison d'une seule dose	30 mg 1 f.p.j. pendant 10 jours	20	1,07 (1,02 à 1,11)	1,11 (1,07 à 1,15)	Aucun ajustement posologique du substrat de la CYP2C9 requis
	10 mg à raison d'une seule dose	45 mg 1 f.p.j. pendant 10 jours	18	1,18 (1,05 à 1,33)	1,12 (1,05 à 1,20)	
Marqueur sensible de la CYP2C19 Rapport métabolique 5-OH oméprazole/ oméprazole	40 mg à raison d'une seule dose d'oméprazole	30 mg 1 f.p.j. pendant 10 jours	20	--	1,09 (1,00 à 1,19)	Aucun ajustement posologique du substrat de la CYP2C19 requis
	40 mg à raison d'une seule dose d'oméprazole	45 mg 1 f.p.j. pendant 10 jours	18	--	0,96 (0,90 à 1,02)	

Médicament concomitant	Posologie du médicament concomitant	Posologie de l'upadacitinib	N	Rapport (avec/sans médicament administré en concomitance) Aucun effet = 1,0 (IC à 90 %) ^a		Commentaire clinique
				C _{max}	ASC	
Substrat de la CYP2B6 Bupropion	150 mg à raison d'une seule dose	30 mg 1 f.p.j. pendant 10 jours	22	0,87 (0,79 à 0,96)	0,92 (0,87 à 0,98)	Aucun ajustement posologique du substrat de la CYP2B6 requis
Rosuvastatine	5 mg à raison d'une seule dose	30 mg 1 f.p.j. pendant 10 jours	12	0,77 (0,63 à 0,94)	0,67 (0,56 à 0,82)	Aucun ajustement posologique de la rosuvastatine requis
Atorvastatine	10 mg à raison d'une seule dose	30 mg 1 f.p.j. pendant 10 jours	24	0,88 (0,79 à 0,97)	0,77 (0,70 à 0,85)	Aucun ajustement posologique de l'atorvastatine requis
Éthinylestradiol	0,03 mg à raison d'une seule dose	30 mg 1 f.p.j. pendant 11 jours	22	0,96 (0,89 à 1,02)	1,11 (1,04 à 1,19)	Aucun ajustement posologique de l'éthinylestradiol requis
Lévonorgestrel	0,15 mg à raison d'une seule dose	30 mg 1 f.p.j. pendant 11 jours	22	0,96 (0,87 à 1,06)	0,96 (0,85 à 1,07)	Aucun ajustement posologique du lévonorgestrel requis

Abréviations : IC = intervalle de confiance; C_{max} = concentration plasmatique maximale observée; ASC = aire sous la courbe; q 1 sem. = par semaine; 2 f.p.j. = 2 fois par jour; MTX = méthotrexate; CYP1A2 = isoenzyme 1A2 du cytochrome P450; 1 f.p.j. = 1 fois par jour; CYP3A = isoenzyme 3A du cytochrome P450; CYP2D6 = isoenzyme 2D6 du cytochrome P450; CYP2C9 = isoenzyme 2C9 du cytochrome P450; CYP2C19 = isoenzyme 2C19 du cytochrome P450; CYP2B6 = isoenzyme 2B6 du cytochrome P450.

a. Les rapports des valeurs de la C_{max} et de l'ASC comparent l'upadacitinib administré en concomitance avec le médicament au médicament administré en monothérapie. Les données représentent les estimations ponctuelles et les intervalles de confiance à 90 % correspondants pour la différence des moyennes des moindres carrés tirées des analyses par mesures répétées des logarithmes naturels de la C_{max} et de l'ASC.

Immunosuppresseurs, autres inhibiteurs de JAK ou ARMM biologiques

Il y a un risque d'immunosuppression supplémentaire lorsque RINVOQ est administré en concomitance avec d'autres immunosuppresseurs puissants (p. ex. le tacrolimus, la cyclosporine, l'azathioprine). L'utilisation concomitante de RINVOQ et d'autres immunosuppresseurs puissants, d'autres inhibiteurs de JAK ou d'ARMM biologiques n'a pas été évaluée dans le cadre d'études cliniques et n'est pas recommandée (voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9.5 Interactions médicament-aliment

Le pamplemousse est un inhibiteur de l'activité métabolique de la CYP3A. RINVOQ doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré avec du jus de pamplemousse.

Une augmentation de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps durant un intervalle posologique (ASC_{τ}) et de la C_{max} de l'upadacitinib a été observée après l'administration d'une seule dose orale de RINVOQ en comprimés à libération prolongée avec un repas hypercalorique et riche en matières grasses, comparativement à l'administration à jeun (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)); toutefois, RINVOQ peut être administré avec ou sans nourriture (voir [4.4 Administration](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis (herbe de Saint-Jean) est un inducteur de la CYP3A et peut entraîner une réduction de l'effet thérapeutique de RINVOQ. L'administration concomitante de RINVOQ et de millepertuis n'est pas recommandée.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les résultats des examens de laboratoire n'ont pas été établis.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'upadacitinib est un inhibiteur de Janus kinases (JAK). Les JAK sont des enzymes intracellulaires qui assurent la transduction des signaux émis par les récepteurs des cytokines à la surface des cellules ou par les facteurs de croissance intervenant dans tout un éventail de processus cellulaires, dont les réponses inflammatoires, l'hématopoïèse et la surveillance immunitaire. Dans la voie de signalisation, les JAK phosphorylent et activent les signaux transducteurs et activateurs de la transcription (STAT) qui modulent l'activité intracellulaire, notamment l'expression des gènes. L'upadacitinib module la voie de signalisation au niveau des JAK, ce qui empêche la phosphorylation et l'activation des STAT. Les enzymes JAK relaient les signaux des cytokines grâce à leur appariement (p. ex. JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, JAK1/tyrosine kinase 2 [TYK2], JAK2/JAK2, JAK2/TYK2).

L'upadacitinib inhibe les JAK avec un haut degré de sélectivité comparativement aux autres kinases du génome humain. Lors de tests enzymatiques isolés en milieu acellulaire, l'upadacitinib s'est avéré posséder une puissance inhibitrice supérieure contre la JAK1 par rapport à la JAK2, à la JAK3 et à la TYK2 (concentration inhibitrice médiane [CI_{50}] de 43, 120, 2 300 et 4 700 nM pour la JAK1, la JAK2, la JAK3 et la TYK2, respectivement). En revanche, dans un milieu cellulaire leucocytaire humain, l'upadacitinib a inhibé la phosphorylation des STAT induite par les cytokines médiée par la JAK1 et le couple JAK1/JAK3 plus fortement que la phosphorylation des STAT médiée par le couple JAK2/JAK2. L'upadacitinib a bloqué la phosphorylation des STAT induite par l'interleukine (IL)-2 (JAK1/JAK3) et par l'IL-6 (JAK1/JAK2) à 9 – 13 nM, et la phosphorylation des STAT induite par l'érythropoïétine (JAK2/JAK2) à 628 nM.

Les cytokines pro-inflammatoires (notamment l'IL-4, l'IL-13, l'IL-22, la lymphopoïétine stromale thymique, l'IL-31 et l'interféron gamma) assurent la transduction du signal par la voie de signalisation de la JAK1 et interviennent dans la pathogenèse de la dermatite atopique. L'inhibition de la JAK1 par

l'upadacitinib module la signalisation des cytokines dépendantes des JAK qui sous-tend les signes et les symptômes de la dermatite atopique, dont l'éruption eczémateuse chronique et le prurit, ainsi que le fardeau inflammatoire et les signes et symptômes de la colite ulcéreuse. La pertinence de l'inhibition d'enzymes JAK spécifiques pour l'efficacité thérapeutique n'est actuellement pas connue.

Les cytokines pro-inflammatoires (principalement l'IL-6, l'IL-7, l'IL-15 et l'interféron gamma) assurent la transduction du signal par la voie de signalisation de la JAK1 et interviennent dans la pathologie des maladies inflammatoires de l'intestin. L'inhibition de la JAK1 par l'upadacitinib module la signalisation des cytokines dépendantes des JAK qui sous-tend le fardeau inflammatoire et les signes et symptômes des maladies inflammatoires de l'intestin. La pertinence de l'inhibition d'enzymes JAK spécifiques pour l'efficacité thérapeutique n'est actuellement pas connue.

10.2 Pharmacodynamie

Inhibition de la phosphorylation du STAT3 induite par l'IL-6 et de la phosphorylation du STAT5 induite par l'IL-7

L'administration d'upadacitinib (préparation à libération immédiate) à des volontaires sains s'est traduite par l'inhibition dépendante de la concentration et de la dose de la phosphorylation du STAT3 induite par l'IL-6 (JAK1/JAK2) et du STAT5 induite par l'IL-7 (JAK1/JAK3) dans le sang entier. L'inhibition maximale a été observée 1 heure après l'administration, pour revenir ensuite quasiment à sa valeur initiale à la fin de l'intervalle posologique.

Lymphocytes

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le traitement par l'upadacitinib a été associé à une élévation légère et passagère du NAL moyen. Cette élévation s'est maintenue pendant tout au plus 36 semaines, après quoi le NAL est complètement ou pratiquement revenu à son niveau initial avec la poursuite du traitement.

Immunoglobulines

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de légères baisses des taux moyens de l'immunoglobuline G (IgG) et de l'immunoglobuline M (IgM) ont été observées par rapport aux taux initiaux moyens avec le traitement par l'upadacitinib pendant la période comparative des études cliniques. Les valeurs moyennes initiales et à toutes les visites se situaient cependant dans la plage des valeurs normales de référence.

Protéine C réactive hautement sensible et autres marqueurs de l'inflammation

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le traitement par l'upadacitinib a été associé à une baisse significative du taux initial moyen de protéine C réactive (CRP) hautement sensible, et ce, dès la semaine 1. La baisse s'est maintenue avec la poursuite du traitement.

Chez les patients atteints de colite ulcéreuse, le traitement par l'upadacitinib a été associé à une baisse du taux initial moyen de CRP hautement sensible, et ce, dès la semaine 2. La baisse s'est maintenue avec la poursuite du traitement jusqu'à la semaine 52.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, une baisse des taux de CRP hautement sensible et de calprotectine fécale a été observée après le traitement par l'upadacitinib. Cette baisse s'est maintenue jusqu'à la semaine 52 dans le cadre de l'étude sur le traitement d'entretien.

Calprotectine fécale

Chez les patients atteints de colite ulcéreuse, le traitement par l'upadacitinib à 45 mg a été associé à une

amélioration du taux initial de calprotectine fécale. L'amélioration s'est maintenue avec le traitement par l'upadacitinib à 15 mg et à 30 mg jusqu'à la semaine 52.

Électrophysiologie cardiaque

L'effet de l'upadacitinib sur l'intervalle QTc a été évalué chez des sujets qui avaient reçu une ou plusieurs doses d'upadacitinib. L'upadacitinib ne prolonge pas l'intervalle QTc aux concentrations plasmatiques thérapeutiques et suprathérapeutiques.

Études sur la réponse à un vaccin

La réponse humorale suivant l'administration du vaccin antipneumococcique triskaidécavalent conjugué (13-valent) a été évaluée chez 111 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant un traitement stable par RINVOQ à 15 mg (n = 87) ou à 30 mg (n = 24). La majorité des patients étaient des femmes (85,6 %), et 97 % des patients (n = 108) recevaient un traitement concomitant par le méthotrexate. La concentration des anticorps dirigés contre au moins 6 des 12 antigènes pneumococciques a au moins doublé chez 67,5 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 57,4 à 77,5) et 56,5 % (IC à 95 % : 36,3 à 76,8) des patients traités par RINVOQ à 15 mg et à 30 mg, respectivement.

La réponse humorale suivant l'administration d'un vaccin recombinant contenant un adjuvant et de la glycoprotéine E du virus varicelle-zona a été évaluée chez 93 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant un traitement stable par RINVOQ à 15 mg. La majorité des patients étaient des femmes (78,5 %). Une proportion de 98 % des patients (n = 91) recevaient un traitement concomitant par le méthotrexate et 49 % des patients utilisaient des corticostéroïdes oraux au début de l'étude. Une réponse humorale satisfaisante, définie comme une augmentation ≥ 4 fois des titres d'anticorps anti-glycoprotéine E à la semaine 16 (4 semaines après l'administration de la 2^e dose), a été obtenue chez 88 % [IC à 95 % : 81,0 à 94,5] des patients traités par RINVOQ à 15 mg.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : Après l'administration de la préparation d'upadacitinib à libération prolongée, l'absorption de l'upadacitinib est associée à un temps médian avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale observée (T_{max}) d'environ 2 à 3 heures à l'état de jeûne et de 4 heures à l'état de non-jeûne. Les concentrations plasmatiques d'upadacitinib sont proportionnelles à la dose pour la plage de 7,5 à 45 mg lorsque la préparation à libération prolongée est utilisée à jeun.

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 4 jours. L'accumulation est minime après l'administration de plusieurs doses uniques quotidiennes lorsque la dose de 15 mg de la préparation à libération prolongée est utilisée. Le comportement pharmacocinétique de l'upadacitinib ne change pas au fil du temps.

Les propriétés pharmacocinétiques de RINVOQ sont indiquées au **Tableau 25**.

Tableau 25. Résumé des propriétés pharmacocinétiques de RINVOQ chez l'être humain

	C_{max, ss} (ng/mL)	t_{1/2} (h)	ASC_{τ, ss} (ng*h/mL)	Cl/F (L/h)
Volontaires en bonne santé	28,1 ± 9,29 ^a	8,8 ± 5,4 ^c	251 ± 69,8 ^a	64,9 ± 18,77 ^a
Patients atteints de polyarthrite rhumatoïde	41,3 ± 7,2 ^b	9 à 14 ^d	396 ± 141 ^b	40,5 (37) ^e

Abréviations C_{max, ss} = concentration maximale du médicament observée; t_{1/2} = demi-vie d'élimination terminale; : ASC_{τ, ss} = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps durant un intervalle posologique à l'état d'équilibre; Cl/F = clairance orale apparente;. Les valeurs sont présentées sous la forme de moyennes ± écart-type, sauf indication contraire.

- Résumé des paramètres pharmacocinétiques dans le cadre des études de phase I pour la dose de 15 mg 1 fois par jour (sujets à jeun et non à jeun).
- Résumé de l'exposition à l'upadacitinib estimée dans le modèle chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dans le cadre des études de phase III.
- Moyenne harmonique ± pseudo-écart-type dans le cadre des études de phase I pour la dose de 15 mg 1 fois par jour (sujets à jeun et non à jeun).
- Plage des moyennes harmoniques pour la préparation à libération prolongée chez les sujets en bonne santé de l'étude M14-680.
- Clairance orale apparente chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde tirée de l'analyse pharmacocinétique de population, sous la forme d'estimations paramétriques (variabilité entre sujets exprimée en pourcentage).

Après l'administration par voie orale d'une seule dose de RINVOQ en comprimés à libération prolongée avec un repas hypercalorique et riche en matières grasses, l'ASC_τ et la C_{max} de l'upadacitinib ont augmenté d'environ 27 % et 63 %, respectivement, avec la dose de 15 mg, de 21 % et 36 %, respectivement, avec la dose de 30 mg, et de 27 % et 60 %, respectivement, avec la dose de 45 mg, comparativement à l'administration à jeun. Au cours des études cliniques, l'upadacitinib a été administré sans égard aux repas (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Distribution : L'upadacitinib se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 52 %. Il se partage équitablement entre le plasma et les composantes cellulaires du sang, le rapport sang/plasma étant de 1,0.

Métabolisme : Le métabolisme de l'upadacitinib est principalement assuré par la CYP3A4 et éventuellement dans une moindre mesure par la CYP2D6. L'activité pharmacologique de l'upadacitinib est attribuée à la molécule parent. Dans une étude avec marquage radioactif menée chez l'être humain, l'upadacitinib sous une forme inchangée représentait 79 % de la radioactivité plasmatique totale, tandis que le principal métabolite détecté (produit d'une mono-oxydation suivie d'une glucuronidation) représentait 13 % de la radioactivité plasmatique totale. Aucun métabolite actif n'a été identifié pour l'upadacitinib.

Élimination : Après l'administration d'une seule dose de solution à libération immédiate d'upadacitinib marqué au carbone 14 (¹⁴C), l'upadacitinib a surtout été éliminé sous une forme inchangée (molécule parent) dans les urines (24 %) et dans les fèces (38 %). Environ 34 % de la dose d'upadacitinib a été excrétée sous la forme de métabolites. La demi-vie d'élimination terminale moyenne de l'upadacitinib était de 9 à 14 heures. Il est estimé que la clairance apparente (Cl/F) de l'upadacitinib après son administration par voie orale est environ 38 % plus faible chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde que chez les sujets en bonne santé (**Tableau 25**).

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants**

Aucune différence importante au niveau de l'exposition générale à l'upadacitinib n'a été observée chez les enfants atteints de dermatite atopique âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, comparativement aux adultes.

- **Personnes âgées**

L'âge n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'upadacitinib (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

- **Autres facteurs intrinsèques**

L'âge, le sexe, le poids, la race et l'origine ethnique n'ont pas eu d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'upadacitinib. Sur le plan pharmacocinétique, l'exposition à l'upadacitinib est généralement uniforme chez les patients, qu'ils soient atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite axiale, de dermatite atopique, de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn.

- **Insuffisance hépatique**

L'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et modérée (classe B de Child-Pugh) n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'upadacitinib. L'ASC_{inf} de l'upadacitinib a été 28 % et 24 % plus élevée chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère et modérée, respectivement, comparativement aux sujets dont la fonction hépatique était normale. La C_{max} de l'upadacitinib est restée inchangée chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère, et a été 43 % plus élevée chez ceux atteints d'une insuffisance hépatique modérée, comparativement aux sujets dont la fonction hépatique était normale. L'upadacitinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) et ne doit pas être utilisé dans cette population de patients (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

- **Insuffisance rénale**

L'ASC_{inf} de l'upadacitinib a été 18 %, 33 % et 44 % plus élevée chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée et grave, respectivement, comparativement aux sujets dont la fonction rénale était normale. La C_{max} de l'upadacitinib a été similaire chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale et chez ceux dont la fonction rénale était normale. Pour la posologie à utiliser chez les insuffisants rénaux, voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Température

Garder le médicament à une température de 2 à 25 °C.

Humidité

Garder le médicament dans le flacon d'origine, contenant une cartouche déshydratante de 3 g, pour le protéger de l'humidité.

Autre

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de particularités de manipulation du produit.

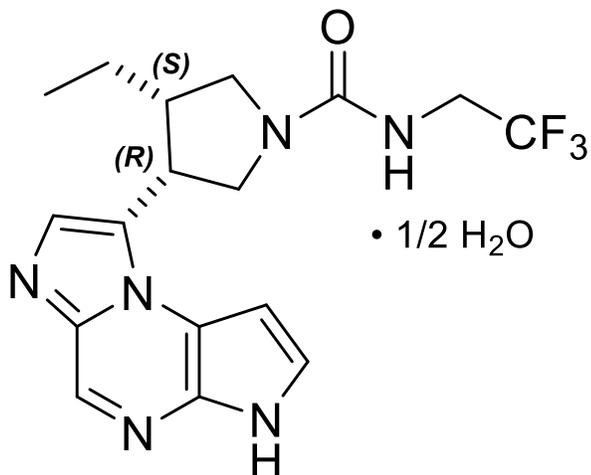
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Upadacitinib (DCI*)
Nom chimique :	(3S,4R)-3-éthyl-4-(3H-imidazo[1,2-a]pyrrolo[2,3-e]pyrazine-8-yl)-N-(2,2,2-trifluoroéthyl)pyrrolidine-1-carboxamide hydraté (2:1)
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₁₇ H ₁₉ F ₃ N ₆ O • ½ H ₂ O (hémihydraté) 389,38 g/mol (hémihydraté) 380,38 g/mol (anhydre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'upadacitinib est une poudre dont la couleur varie de blanc à brun clair. La solubilité de l'upadacitinib dans l'eau varie de 38 à moins de 0,2 mg/mL dans un intervalle de pH allant de 2 à 9 à 37 °C.

* DCI = dénomination commune internationale

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité et l'innocuité de RINVOQ (upadacitinib) administré à raison de 15 mg 1 fois par jour (f.p.j.) ont été évaluées dans le cadre de 5 études de phase III multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, menées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive répondant aux critères de classification de 2010 de l'American College of Rheumatology (ACR) et de la European League Against Rheumatism (EULAR) (voir le **Tableau 26**). Les patients admissibles étaient âgés de plus de 18 ans, avaient au moins 6 articulations enflées et 6 articulations douloureuses, et présentaient une inflammation systémique confirmée par une élévation du taux de protéine C réactive (CRP) hautement sensible en début d'étude. Bien que d'autres doses aient été étudiées, la dose recommandée de RINVOQ s'établit à 15 mg 1 f.p.j.

Les données démographiques initiales étaient généralement similaires entre les groupes de traitement de chaque étude, et comparables entre les études. La majorité des patients étaient des femmes de race blanche, une configuration typique de la population générale atteinte de polyarthrite rhumatoïde. L'âge moyen (écart-type) des participants allait de 53,4 (12,73) à 57,1 (11,42) ans. Les données démographiques initiales de chaque étude sont indiquées au **Tableau 26**.

Tableau 26. Résumé des données démographiques des participants aux études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets, N	Âge moyen, ans (É.-T.)	Femmes, %	Antériorité moyenne de la maladie, ans (É.-T.) ^f
ÉTUDE I SELECT-EARLY (M13-545)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec traitement de référence, menée chez des patients n'ayant jamais reçu de MTX ^a Monothérapie	RINVOQ à 15 mg Upadacitinib à 30 mg MTX Comprimés, voie orale, 1 f.p.j. Principale période de traitement : 24 semaines	947	53,4 (12,73)	76,3	2,7 (5,38)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets, N	Âge moyen, ans (É.-T.)	Femmes, %	Antériorité moyenne de la maladie, ans (É.-T.) ^f
ÉTUDE II SELECT-MONOTHERAPY (M15-555)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec traitement de référence, menée chez des patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante au MTX ^b Monothérapie	RINVOQ à 15 mg Upadacitinib à 30 mg MTX Comprimés, voie orale, 1 f.p.j. Principale période de traitement : 14 semaines	648	54,3 (12,05)	80,7	6,6 (7,58)
ÉTUDE III SELECT-NEXT (M13-549)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo, menée chez des patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un ARMM synthétique classique ^c Traitement de fond par un ARMM synthétique classique	RINVOQ à 15 mg Upadacitinib à 30 mg Placebo Comprimés, voie orale, 1 f.p.j. Principale période de traitement : 12 semaines	661	55,7 (11,65)	78,7	7,3 (7,72)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets, N	Âge moyen, ans (É.-T.)	Femmes, %	Antériorité moyenne de la maladie, ans (É.-T.) ^f
ÉTUDE IV SELECT-COMPARE (M14-465)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo et traitement de référence, menée chez des patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante au MTX ^d Traitement de fond par le MTX	RINVOQ à 15 mg Placebo Comprimés, voie orale, 1 f.p.j. Adalimumab à 40 mg q 2 sem. Principale période de traitement : 26 semaines	1 629	53,9 (12,07)	79,3	8,2 (7,97)
ÉTUDE V SELECT-BEYOND (M13-542)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo, menée chez des patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un ARMM biologique ^e Traitement de fond par un ARMM synthétique classique	RINVOQ à 15 mg Upadacitinib à 30 mg Placebo Comprimés, voie orale, 1 f.p.j. Principale période de traitement : 12 semaines	499	57,1 (11,42)	83,9	13,2 (9,45)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets, N	Âge moyen, ans (É.-T.)	Femmes, %	Antériorité moyenne de la maladie, ans (É.-T.) ^f
<p>Abréviations : É.-T. = écart-type; MTX = méthotrexate; 1 f.p.j. = 1 fois par jour; ARMM = antirhumatismal modificateur de la maladie; q 2 sem. = toutes les 2 semaines.</p> <p>a. Patients qui n'avaient jamais reçu de MTX ou qui n'en avaient pas reçu plus de 3 doses hebdomadaires.</p> <p>b. Patients qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante au MTX.</p> <p>c. Patients qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante aux ARMM synthétiques classiques; les patients ayant déjà reçu tout au plus 1 ARMM biologique étaient admissibles (jusqu'à représenter 20 % du nombre total de patients) si l'exposition au médicament était limitée (moins de 3 mois) ou s'ils avaient arrêté le médicament pour cause d'intolérance.</p> <p>d. Patients qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante au MTX; les patients ayant déjà reçu tout au plus 1 ARMM biologique (sauf l'adalimumab) étaient admissibles (jusqu'à représenter 20 % du nombre total de patients) si l'exposition au médicament était limitée (moins de 3 mois) ou s'ils avaient arrêté le médicament pour cause d'intolérance.</p> <p>e. Patients qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante à au moins 1 ARMM biologique ou qui n'avaient pas toléré ce médicament.</p> <p>f. Années depuis le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde.</p>						

L'étude I (M13-545) était une étude de 48 semaines menée chez 947 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive qui n'avaient jamais reçu de méthotrexate (MTX). Les patients ont reçu RINVOQ à 15 mg ou l'upadacitinib à 30 mg 1 f.p.j., ou du MTX en monothérapie. À la semaine 26, un patient qui ne répondait pas à l'upadacitinib pouvait recevoir du MTX en traitement de secours; les patients traités par le MTX pouvaient quant à eux recevoir RINVOQ à 15 mg ou l'upadacitinib à 30 mg administrés 1 f.p.j. à l'insu, en traitement de secours. Le paramètre d'évaluation principal était le pourcentage de patients à obtenir une réponse ACR 50 à la semaine 12. Les paramètres d'évaluation secondaires clés comprenaient l'obtention d'un score DAS28-CRP (*Disease Activity Score 28 joints using C-reactive protein* – score d'activité de la maladie dans 28 articulations fondé sur le dosage de la protéine C réactive) $\leq 3,2$ à la semaine 12, l'obtention d'un score DAS28-CRP $< 2,6$ à la semaine 24, la variation du score à l'indice HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index* – indice d'invalidité du questionnaire d'évaluation de l'état de santé) entre le début de l'étude et la semaine 12, et la variation de la cote globale de Sharp modifiée par van der Heijde entre le début de l'étude et la semaine 24.

L'étude II (M15-555) était une étude de 14 semaines sur le traitement en monothérapie menée chez 648 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante au MTX. Les patients ont reçu RINVOQ à 15 mg ou l'upadacitinib à 30 mg 1 f.p.j. en monothérapie ou continué de recevoir une dose stable de MTX en monothérapie. À la semaine 14, les patients répartis aléatoirement pour poursuivre le traitement par le MTX sont passés à RINVOQ à 15 mg ou à l'upadacitinib à 30 mg en monothérapie, 1 f.p.j. à l'insu, selon la règle d'affectation préétablie au départ. Le paramètre d'évaluation principal était le pourcentage de patients à obtenir une réponse ACR 20 à la semaine 14. Les paramètres d'évaluation secondaires clés comprenaient l'obtention d'un score DAS28-CRP $\leq 3,2$, l'obtention d'un score DAS28-CRP $< 2,6$ et la variation du score HAQ-DI entre le début de l'étude et la semaine 14.

L'étude III (M13-549) était une étude de 12 semaines menée chez 661 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante aux antirhumatismeux modificateurs de la maladie (ARMM) synthétiques classiques. Les patients ont reçu RINVOQ à 15 mg ou l'upadacitinib à 30 mg 1 f.p.j. ou le placebo en plus de leur traitement de fond par

un ARMM synthétique classique. À la semaine 12, les patients affectés aléatoirement au groupe placebo sont passés à RINVOQ à 15 mg ou à l'upadacitinib à 30 mg administré 1 f.p.j. à l'insu, conformément à la règle d'affectation préétablie au début de l'étude. Le paramètre d'évaluation principal était le pourcentage de patients à obtenir une réponse ACR 20 à la semaine 12. Les paramètres d'évaluation secondaires clés comprenaient l'obtention d'un score DAS28-CRP $\leq 3,2$, l'obtention d'un score DAS28-CRP $< 2,6$ et la variation du score HAQ-DI entre le début de l'étude et la semaine 12.

L'étude IV (M14-465) était une étude de 48 semaines menée chez 1 629 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante au MTX. Les patients ont reçu RINVOQ à 15 mg 1 f.p.j., l'adalimumab ou le placebo en plus de leur traitement de fond par le MTX. À compter de la semaine 14, les patients qui n'avaient pas répondu au traitement par RINVOQ à 15 mg pouvaient recevoir l'adalimumab à l'insu en traitement de secours; ceux qui n'avaient pas répondu à l'adalimumab ou au placebo pouvaient recevoir RINVOQ à 15 mg administré à l'insu. À la semaine 26, tous les patients affectés aléatoirement au groupe placebo sont passés à RINVOQ à 15 mg 1 f.p.j. à l'insu. Le paramètre d'évaluation principal était le pourcentage de patients à obtenir une réponse ACR 20 à la semaine 12, comparativement au placebo. Les paramètres d'évaluation secondaires clés établissant une comparaison avec le placebo comprenaient l'obtention d'un score DAS28-CRP $\leq 3,2$, l'obtention d'un score DAS28-CRP $< 2,6$, la variation du score HAQ-DI entre le début de l'étude et la semaine 12, et la variation de la cote globale de Sharp modifiée par van der Heijde entre le début de l'étude et la semaine 26.

L'étude V (M13-542) était une étude de 12 semaines menée chez 499 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante ou qui avaient présenté une intolérance aux ARMM biologiques. Les patients ont reçu RINVOQ à 15 mg ou l'upadacitinib à 30 mg 1 f.p.j., ou le placebo, en plus de leur traitement de fond par un ARMM synthétique classique. À la semaine 12, les patients affectés aléatoirement au groupe placebo sont passés à RINVOQ à 15 mg ou à l'upadacitinib à 30 mg 1 f.p.j. à l'insu, d'après la règle d'affectation préétablie au début de l'étude. Le paramètre d'évaluation principal était le pourcentage de patients à obtenir une réponse ACR 20 à la semaine 12. Les paramètres d'évaluation secondaires clés comprenaient l'obtention d'un score DAS28-CRP $\leq 3,2$ et la variation du score HAQ-DI entre le début de l'étude et la semaine 12.

Résultats des études

Les pourcentages de patients traités par RINVOQ à 15 mg ayant obtenu une réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70, et un score DAS28-CRP $< 2,6$ dans toutes les études sont indiqués au **Tableau 27**.

Dans toutes les études, les patients traités par RINVOQ à 15 mg, seul ou en association avec des ARMM synthétiques classiques, ont obtenu des taux de réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70 significativement plus élevés, comparativement au MTX en monothérapie ou au placebo, respectivement, au moment de la mesure du paramètre d'évaluation principal de l'efficacité, à l'exception de la réponse ACR 70 dans le cadre de l'étude V (**Tableau 27**).

Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 dans le cadre de l'étude IV est indiqué par visite à la **Figure 1**. Dans le cadre des études III et V, des taux de réponse ACR 20 significativement plus élevés ont été observés dès la semaine 1 avec RINVOQ à 15 mg, comparativement au placebo.

Le traitement par RINVOQ à 15 mg, seul ou en association avec des ARMM synthétiques classiques, s'est traduit par des améliorations significativement plus importantes pour ce qui est des critères de réponse ACR, comparativement au placebo ou au MTX, au moment de la mesure du paramètre d'évaluation principal de l'efficacité (**Tableau 28**).

Tableau 27. Pourcentage de patients ayant obtenu des réponses ACR et un score DAS28-CRP < 2,6

Mesure d'efficacité	Étude	Étude I Patients n'ayant jamais reçu de MTX		Étude II Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante au MTX		Étude III Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un ARMM synthétique classique		Étude IV ^h Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante au MTX			Étude V Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un ARMM biologique	
		Monothérapie		Monothérapie		Traitement de fond par des ARMM synthétiques classiques		Traitement de fond par le MTX			Traitement de fond par des ARMM synthétiques classiques	
		MTX	RINVOQ 15 mg % Δ (IC à 95 %)	MTX	RINVOQ 15 mg % Δ (IC à 95 %)	Placebo	RINVOQ 15 mg % Δ (IC à 95 %)	Placebo	RINVOQ 15 mg % Δ (IC à 95 %)	Adalimumab 40 mg	Placebo	RINVOQ 15 mg % Δ (IC à 95 %)
Semaine	N = 314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164	
Réponse ACR 20 ^f	12 ^a /14 ^b	54	76 ^e 22 (14 à 29)	41	68 ^e 27 (18 à 36)	36	64 ^e 28 (19 à 37)	36	71 ^e 34 (29 à 39)	63	28	65 ^e 36 (26 à 46)
	24 ^c /26 ^d	59	79 ^e 20 (13 à 27)					36	67 ^e 32 (27 à 37)	57		
Réponse ACR 50 ^f	12 ^a /14 ^b	28	52 ^e 24 (16 à 31)	15	42 ^e 27 (19 à 35)	15	38 ^e 23 (15 à 31)	15	45 ^e 30 (26 à 35)	29	12	34 ^e 22 (14 à 31)
	24 ^c /26 ^d	33	60 ^e 27 (19 à 34)					21	54 ^e 33 (28 à 38)	42		
Réponse ACR 70 ^g	12 ^a /14 ^b	14	33 ^e 19 (12 à 25)	3	23 ^e 20 (14 à 26)	6	21 ^e 15 (9 à 21)	5	25 ^e 20 (6 à 24)	14	7	12 5 (-1 à 11)
	24 ^c /26 ^d	19	45 ^e 26 (19 à 33)					10	35 ^e 25 (21 à 29)	23		
Score DAS28-CRP < 2,6 ^f	12 ^a /14 ^b	14	36 ^e 22 (16 à 29)	8	28 ^e 20 (13 à 27)	10	31 ^e 21 (14 à 28)	6	29 ^e 23 (19 à 27)	18	10	29 ^e 19 (11 à 27)
	24 ^c /26 ^d	19	48 ^e 30 (23 à 37)					9	41 ^e 32 (27 à 36)	27		

Mesure d'efficacité	Étude	Étude I Patients n'ayant jamais reçu de MTX		Étude II Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante au MTX		Étude III Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un ARMM synthétique classique		Étude IV ^h Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante au MTX			Étude V Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un ARMM biologique	
		Monothérapie		Monothérapie		Traitement de fond par des ARMM synthétiques classiques		Traitement de fond par le MTX			Traitement de fond par des ARMM synthétiques classiques	
		MTX	RINVOQ 15 mg % Δ (IC à 95 %)	MTX	RINVOQ 15 mg % Δ (IC à 95 %)	Placebo	RINVOQ 15 mg % Δ (IC à 95 %)	Placebo	RINVOQ 15 mg % Δ (IC à 95 %)	Adalimumab 40 mg	Placebo	RINVOQ 15 mg % Δ (IC à 95 %)
Semaine	N = 314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164	

Abréviations : MTX = méthotrexate; ARMM = antirhumatismal modificateur de la maladie; IC = intervalle de confiance; ACR 20/50/70 = amélioration $\geq 20\%$, $\geq 50\%$ ou $\geq 70\%$ d'après les critères de réponse de l'American College of Rheumatology (ACR); DAS28 = *Disease Activity Score 28 joints* (score d'activité de la maladie dans 28 articulations); CRP = protéine C réactive.

Les patients ayant abandonné le traitement qui leur avait été attribué aléatoirement, les patients qui ont changé de traitement attribué aléatoirement et ceux pour qui les données recueillies lors de la semaine de l'évaluation étaient manquantes ont été assimilés à des non-répondeurs dans les analyses.

- a. Études I, III, IV et V.
- b. Étude II.
- c. Étude I.
- d. Étude IV.
- e. $p \leq 0,001$ pour la comparaison entre RINVOQ à 15 mg et le placebo ou le MTX.
- f. Les comparaisons suivantes entre RINVOQ à 15 mg et le placebo ou le MTX ont fait l'objet d'un ajustement en fonction de la multiplicité pour corriger les erreurs de type I générales : réponse ACR 20 aux semaines 12/14 pour les études II, III, IV et V; réponse ACR 50 à la semaine 12 pour l'étude I; score DAS28-CRP $< 2,6$ à la semaine 24 pour l'étude I et aux semaines 12/14 pour les études II, III et IV.
- g. Paramètres n'ayant pas fait l'objet d'un ajustement en fonction de la multiplicité pour corriger les erreurs de type I générales.
- h. Aucune conclusion ne peut être tirée à propos de la supériorité de l'association RINVOQ + MTX sur l'association adalimumab + MTX.

Tableau 28. Critères de réponse ACR (variation moyenne par rapport au début de l'étude)^a

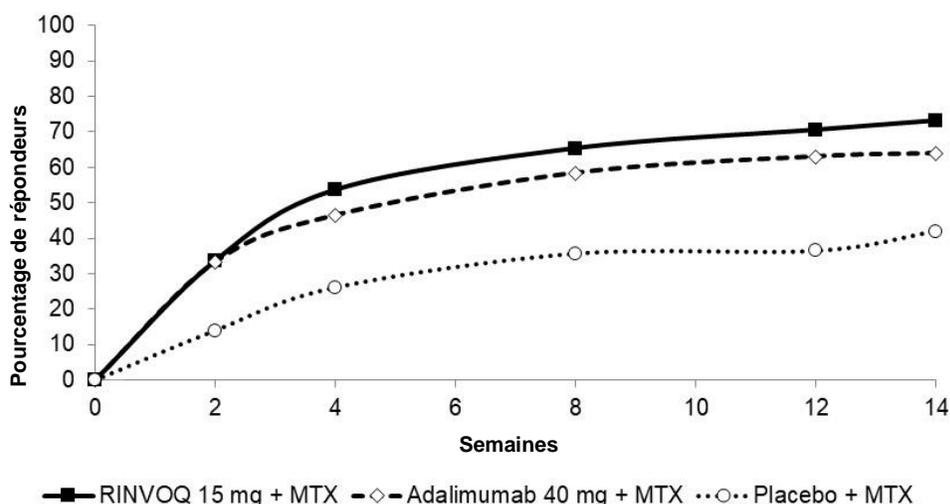
Critère de réponse ACR	Étude	Étude I Patients n'ayant jamais reçu de MTX		Étude II Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante au MTX		Étude III Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un ARMM synthétique classique		Étude IV Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante au MTX			Étude V Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un ARMM biologique	
		Monothérapie		Monothérapie		Traitement de fond par des ARMM synthétiques classiques		Traitement de fond par le MTX			Traitement de fond par des ARMM synthétiques classiques	
		MTX	RINVOQ 15 mg	MTX	RINVOQ 15 mg	Placebo	RINVOQ 15 mg	Placebo	RINVOQ 15 mg	Adalimumab 40 mg	Placebo	RINVOQ 15 mg
Semaine	N = 314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164	
Nombre d'articulations douloureuses (0 à 68)	12 ^b /14 ^c	-13	-17 ^h	-11	-15 ^h	-8	-14 ^h	-10	-16 ^h	-14	-8	-16 ^h
	24 ^d /26 ^e	-16	-19 ^h					-9	-18 ^h	-15		
Nombre d'articulations enflées (0 à 66)	12 ^b /14 ^c	-10	-12 ^h	-8	-11 ^h	-6	-9 ^h	-7	-11 ^h	-10	-6	-11 ^h
	24 ^d /26 ^e	-12	-14 ^h					-6	-12 ^h	-11		
Douleur ^f	12 ^b /14 ^c	-25	-36 ^h	-14	-26 ^h	-10	-30 ^h	-15	-32 ^h	-25	-10	-26 ^h
	24 ^d /26 ^e	-28	-40 ^h					-19	-37 ^h	-32		
Évaluation globale par le patient ^f	12 ^b /14 ^c	-25	-35 ^h	-11	-23 ^h	-10	-30 ^h	-15	-30 ^h	-24	-10	-26 ^h
	24 ^d /26 ^e	-28	-39 ^h					-18	-36 ^h	-30		
Score à l'indice HAQ-DI ^g	12 ^b /14 ^c	-0,5	-0,8 ^h	-0,3	-0,7 ^h	-0,3	-0,6 ^h	-0,3	-0,6 ^h	-0,5	-0,2	-0,4 ^h
	24 ^d /26 ^e	-0,6	-0,9 ^h					-0,3	-0,7 ^h	-0,6		
Évaluation globale par le médecin ^f	12 ^b /14 ^c	-35	-46 ^h	-26	-40 ^h	-23	-38 ^h	-25	-39 ^h	-36	-26	-39 ^h
	24 ^d /26 ^e	-45	-50 ^h					-27	-45 ^h	-41		

Critère de réponse ACR	Étude	Étude I Patients n'ayant jamais reçu de MTX		Étude II Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante au MTX		Étude III Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un ARMM synthétique classique		Étude IV Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante au MTX			Étude V Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un ARMM biologique	
		MTX	RINVOQ 15 mg	MTX	RINVOQ 15 mg	Placebo	RINVOQ 15 mg	Placebo	RINVOQ 15 mg	Adalimumab 40 mg	Placebo	RINVOQ 15 mg
		Monothérapie		Monothérapie		Traitement de fond par des ARMM synthétiques classiques		Traitement de fond par le MTX			Traitement de fond par des ARMM synthétiques classiques	
	Semaine	N = 314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Taux de CRP hautement sensible (mg/L)	12 ^b /14 ^c	-10,6	-17,5 ^h	-1,1	-10,2 ^h	-0,4	-10,1 ^h	-1,7	-12,5 ^h	-9,2	-1,1	-11,0 ^h
	24 ^d /26 ^e	-11,6	-18,4 ^h					-1,5	-13,5 ^h	-10,3		

Abréviations : ACR = American College of Rheumatology; MTX = méthotrexate; ARMM = antirhumatismal modificateur de la maladie; HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (indice d'invalidité du questionnaire d'évaluation de l'état de santé); CRP = protéine C réactive.

- Les données illustrées sont des moyennes des moindres carrés de la variation par rapport au début de l'étude.
- Études I, III, IV et V.
- Étude II; mesure du paramètre d'évaluation principal de l'efficacité à la semaine 14.
- Étude I.
- Étude IV.
- Échelle visuelle analogique : 0 = meilleurs résultats; 100 = pires résultats.
- Score HAQ-DI : 0 = aucune difficulté, 3 = impossible; 20 questions; 8 catégories : s'habiller et faire sa toilette, se lever, manger, marcher, maintenir une bonne hygiène, atteindre un objet, saisir un objet et accomplir des activités quotidiennes courantes. Les données illustrées sont des moyennes des moindres carrés de la variation par rapport au début de l'étude dans le groupe.
- $p \leq 0,001$ pour la comparaison entre RINVOQ à 15 mg et le placebo ou le MTX.

Figure 1. Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 dans le cadre de l'étude IV



Les patients ayant abandonné le traitement qui leur avait été attribué aléatoirement, les patients pour qui les résultats relatifs à la réponse ACR 20 étaient manquants, les patients perdus de vue et les patients retirés de l'étude ont été assimilés à des non-répondeurs.

Dans les études I et IV, un pourcentage plus élevé de patients traités par RINVOQ à 15 mg en monothérapie ou en association avec le MTX ont obtenu un score DAS28-CRP < 2,6 comparativement au MTX ou au placebo, au moment de la mesure du paramètre d'évaluation principal de l'efficacité (Tableau 29).

Tableau 29. Pourcentage de patients présentant un score DAS28-CRP < 2,6 et des articulations où la maladie est encore active au moment de la mesure du paramètre d'évaluation principal de l'efficacité

	Étude I Patients n'ayant jamais reçu de MTX		Étude IV Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante au MTX	
	Monothérapie		Traitement de fond par le MTX	
	MTX N = 314	RINVOQ 15 mg N = 317	MTX N = 651	RINVOQ 15 mg N = 651
Score DAS28-CRP < 2,6				
Pourcentage de répondeurs à la semaine 12 (n)	14 % (43)	36 % (113)	6 % (40)	29 % (187)
Pourcentage des répondeurs présentant 0 articulation où la maladie est encore évolutive (n)	51 % (22)	45 % (51)	60 % (24)	48 % (89)
Pourcentage des répondeurs présentant 1 articulation où la maladie est encore évolutive (n)	35 % (15)	23 % (26)	20 % (8)	23 % (43)
Pourcentage des répondeurs présentant 2 articulations où la maladie est encore évolutive (n)	9 % (4)	17 % (19)	15 % (6)	13 % (25)
Pourcentage des répondeurs présentant	5 % (2)	15 % (17)	5 % (2)	16 % (30)

	Étude I Patients n'ayant jamais reçu de MTX		Étude IV Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante au MTX	
	Monothérapie		Traitement de fond par le MTX	
Score DAS28-CRP < 2,6	MTX N = 314	RINVOQ 15 mg N = 317	MTX N = 651	RINVOQ 15 mg N = 651
≥ 3 articulations où la maladie est encore évolutive (n)				
Abréviations : DAS28 = <i>Disease Activity Score 28 joints</i> (score d'activité de la maladie dans 28 articulations); CRP = protéine C réactive; MTX = méthotrexate.				

Évaluation radiographique de la réponse

L'inhibition de l'évolution des lésions articulaires structurelles a été évaluée à l'aide de la cote globale de Sharp modifiée par van der Heijde et de ses composantes, soit la cote d'érosion et de la cote de pincement de l'interligne articulaire, à la semaine 26 dans le cadre de l'étude IV et à la semaine 24 dans le cadre de l'étude I. Le pourcentage de patients ne présentant aucune évolution radiographique (variation de la cote globale de Sharp modifiée par van der Heijde par rapport au début de l'étude ≤ 0) a également été évalué.

Dans le cadre de l'étude IV, le traitement par RINVOQ à 15 mg s'est traduit par une inhibition significativement plus marquée de l'évolution des lésions articulaires structurelles comparativement au placebo, à la semaine 26 (**Tableau 30**). Les résultats des analyses de la cote d'érosion et de la cote de pincement de l'interligne articulaire concordent avec les résultats globaux. Dans cette étude, 76 % des patients du groupe ayant reçu le placebo avec du MTX n'ont présenté aucune évolution radiographique à la semaine 26, comparativement à 84 % des patients traités par RINVOQ à 15 mg.

Dans le cadre de l'étude I, le traitement par RINVOQ à 15 mg en monothérapie s'est traduit par une inhibition significativement plus importante de l'évolution des lésions articulaires structurelles, comparativement au MTX en monothérapie, à la semaine 24 (**Tableau 30**). Les résultats des analyses de la cote d'érosion et de la cote de pincement de l'interligne articulaire concordent avec les résultats globaux. Dans cette étude, 78 % des patients ayant reçu du MTX en monothérapie n'ont présenté aucune évolution radiographique à la semaine 24, comparativement à 88 % des patients traités par RINVOQ à 15 mg en monothérapie.

Tableau 30. Changements à la radiographie

Outil d'évaluation	Étude	Étude I Patients n'ayant jamais reçu de MTX		Étude IV Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante au MTX		
		Monothérapie		Traitement de fond par le MTX		
	Groupe de traitement	MTX	RINVOQ 15 mg Δ (IC à 95 %)	Placebo ^a	RINVOQ 15 mg Δ (IC à 95 %)	Adalimumab 40 mg
		Semaine				
Cote globale de Sharp modifiée par van der Heijde, variation moyenne par rapport au début de l'étude	24 ^b /26 ^c	0,7	0,1 ^f -0,5 (-0,9 à -0,2)	0,9	0,2 ^e -0,7 (-1,0 à -0,4)	0,1
Cote d'érosion, variation moyenne par rapport au début de l'étude	24 ^b /26 ^c	0,3	0,1 ^e -0,3 (-0,4 à -0,1)	0,4	0 ^e -0,4 (-0,6 à -0,2)	0
Cote de pincement de l'interligne articulaire, variation moyenne par rapport au début de l'étude	24 ^b /26 ^c	0,3	0,1 ^g -0,2 (-0,4 à -0,0)	0,6	0,2 ^e -0,4 (-0,6 à -0,2)	0,1
Pourcentage de patients sans évolution radiographique ^d	24 ^b /26 ^c	77,7	87,5 ^f 9,8 (3,5 à 16,2)	76,0	83,5 ^f 7,5 (3 à 12,1)	86,8

Abréviations : MTX = méthotrexate; IC = intervalle de confiance.

a. Les analyses sont basées sur des extrapolations linéaires.

b. Étude I.

c. Étude IV.

d. L'absence d'évolution se définit comme une variation ≤ 0 de la cote globale de Sharp modifiée par van der Heijde.

e. $p \leq 0,001$ pour la comparaison entre RINVOQ à 15 mg et le placebo ou le MTX.

f. $p \leq 0,01$ pour la comparaison entre RINVOQ à 15 mg et le placebo ou le MTX.

g. $p \leq 0,05$ pour la comparaison entre RINVOQ à 15 mg et le placebo ou le MTX.

Réponse relative aux capacités physiques fonctionnelles et résultats liés à la santé

Le traitement par RINVOQ à 15 mg, seul ou en association avec des ARMM synthétiques classiques, a significativement amélioré les capacités physiques fonctionnelles telles que mesurées à l'aide du score HAQ-DI, comparativement à tous les comparateurs (placebo, MTX ou adalimumab), aux semaines 12 et 14 (**Tableau 31**).

Dans les études II, III et IV, le traitement par RINVOQ à 15 mg s'est traduit par une amélioration significativement plus importante de la durée moyenne des raideurs articulaires matinales, comparativement au placebo ou au MTX, aux semaines 12 et 14.

Autres résultats liés à la santé

Dans toutes les études, les patients traités par RINVOQ à 15 mg ont bénéficié d'une amélioration significativement plus importante, par rapport au début de l'étude, du score au sommaire des aspects physiques, du score au sommaire des aspects mentaux et du score dans les 8 domaines du

questionnaire SF-36 (*Short Form Health Survey SF-36* – questionnaire abrégé sur la santé à 36 questions), comparativement au placebo en association avec des ARMM synthétiques classiques ou au MTX en monothérapie aux semaines 12 et 14.

La fatigue a été évaluée à l'aide du score FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* – questionnaire d'évaluation des capacités fonctionnelles dans le cadre du traitement des maladies chroniques – fatigue) dans le cadre des études I, III et IV. Une atténuation de la fatigue (amélioration du score FACIT-F) a été observée à la semaine 12 chez les patients traités par RINVOQ à 15 mg, comparativement au placebo en association avec des ARMM synthétiques classiques ou au MTX en monothérapie.

Tableau 31. Réponse relative aux capacités physiques fonctionnelles pour ce qui est du score à l'indice HAQ-DI, différence minimale cliniquement significative aux semaines 12^b et 14^c

Étude	Étude I Patients n'ayant jamais reçu de MTX		Étude II Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante au MTX		Étude III Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un ARMM synthétique classique		Étude IV Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante au MTX			Étude V Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un ARMM biologique	
	MTX	RINVOQ 15 mg	MTX	RINVOQ 15 mg	Placebo	RINVOQ 15 mg	Placebo	RINVOQ 15 mg	Adalimumab 40 mg	Placebo	RINVOQ 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Variation par rapport au début de l'étude ^a Δ (IC à 95 %)	-0,49	-0,83 ^d -0,34 (-0,44 à -0,25)	-0,32	-0,65 ^d -0,33 (-0,43 à -0,22)	-0,25	-0,59 ^d -0,33 (-0,43 à -0,24)	-0,28	-0,60 ^d -0,31 (-0,37 à -0,25)	-0,49	-0,17	-0,39 ^d -0,22 (-0,34 à -0,10)
Taux de répondeurs selon le score HAQ-DI ^e (%)	54	77 ^d	39	62 ^d	43	67 ^d	44	64 ^d	64	27	56 ^d

Abréviations : HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (indice d'invalité du questionnaire d'évaluation de l'état de santé); MTX = méthotrexate; ARMM = antirhumatismal modificateur de la maladie; IC = intervalle de confiance.

a. Les données illustrées sont une moyenne des moindres carrés.
b. Études I, III, IV et V.
c. Étude II.
d. $p \leq 0,001$ pour la comparaison entre RINVOQ à 15 mg et le placebo ou le MTX.
e. Pourcentage de patients ayant présenté une amélioration $\geq 0,30$ par rapport au début de l'étude.

Rhumatisme psoriasique

L'efficacité et l'innocuité de RINVOQ administré à raison de 15 mg 1 f.p.j. ont été évaluées dans le cadre de 2 études de phase III multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et comparatives avec placebo, menées chez des patients âgés de 18 ans ou plus atteints de rhumatisme psoriasique modérément à fortement évolutif (**Tableau 32**). Tous les patients étaient atteints de rhumatisme psoriasique évolutif depuis au moins 6 mois répondant aux critères de classification CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* – critères de classification du rhumatisme psoriasique) et présentaient au moins 3 articulations sensibles et au moins 3 articulations enflées, ainsi qu'un psoriasis en plaques évolutif ou des antécédents de psoriasis en plaques. Dans les 2 études, le paramètre d'évaluation principal était le pourcentage de patients à obtenir une réponse ACR 20 à la semaine 12. Les études comprenaient une phase de prolongation à long terme d'une durée maximale de 5 ans (étude SELECT-PsA 1) et de 3 ans (étude SELECT-PsA 2).

Tableau 32. Résumé des données démographiques des participants aux études cliniques sur le rhumatisme psoriasique

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets, N ^c	Âge moyen, ans (É.-T.)	Femmes, %	Antériorité moyenne de la maladie, ans (É.-T.) ^d
Étude PsA I SELECT-PsA 1 (M15-572)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, comparative avec placebo et traitement de référence, menée chez des patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un ARMM non biologique ^a	RINVOQ à 15 mg Upadacitinib à 30 mg Placebo, voie orale, 1 f.p.j. Adalimumab à 40 mg q 2 sem. Principale période de traitement : 24 semaines	1 704	50,8 (12,22)	53,2	6,1 (6,97)
Étude PsA II SELECT-PsA 2 (M15-554)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo, menée chez des patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un ARMM biologique ^b	RINVOQ à 15 mg Upadacitinib à 30 mg Placebo, voie orale, 1 f.p.j. Principale période de traitement : 24 semaines	641	53,4 (11,83)	54,3	10,1 (9,18)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets, N ^c	Âge moyen, ans (É.-T.)	Femmes, %	Antériorité moyenne de la maladie, ans (É.-T.) ^d
Abréviations : É.-T. = écart-type; ARMM = antirhumatismal modificateur de la maladie; 1 f.p.j. = 1 fois par jour; q 2 sem. = toutes les 2 semaines.						
a. Patients qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante à au moins 1 ARMM non biologique ou qui n'avaient pas toléré ce médicament.						
b. Patients qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante à au moins 1 ARMM biologique ou qui n'avaient pas toléré ce médicament.						
c. Comprend tous les patients répartis aléatoirement qui ont reçu au moins 1 dose de médicament à l'étude.						
d. Années depuis le diagnostic de rhumatisme psoriasique.						

L'étude PsA I (M15-572) était une étude de 24 semaines menée chez 1 705 patients qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante ou qui avaient présenté une intolérance à au moins 1 ARMM non biologique. Au départ, 1 393 (82 %) patients prenaient au moins 1 ARMM non biologique en concomitance, 1 084 (64 %) patients recevaient uniquement le MTX en concomitance et 311 (18 %) patients recevaient une monothérapie. Les patients ont reçu RINVOQ à 15 mg ou l'upadacitinib à 30 mg 1 f.p.j., l'adalimumab à 40 mg toutes les 2 semaines ou le placebo. À compter de la semaine 16, les patients qui ne répondaient pas au traitement de l'étude pouvaient recevoir un traitement de secours (ajout ou modification du traitement standard). À la semaine 24, tous les patients affectés aléatoirement au groupe placebo sont passés à RINVOQ à 15 mg ou à l'upadacitinib à 30 mg 1 f.p.j. à l'insu, conformément à la règle d'affectation préétablie au début de l'étude.

L'étude PsA II (M15-554) était une étude de 24 semaines menée chez 642 patients qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante ou qui avaient présenté une intolérance à au moins 1 ARMM biologique. Au départ, 296 (46 %) patients prenaient au moins 1 ARMM non biologique en concomitance, 222 (35 %) patients recevaient uniquement le MTX en concomitance et 345 (54 %) patients recevaient une monothérapie. Les patients ont reçu RINVOQ à 15 mg ou l'upadacitinib à 30 mg 1 f.p.j. ou le placebo. À compter de la semaine 16, les patients qui ne répondaient pas au traitement de l'étude pouvaient recevoir un traitement de secours (ajout ou modification du traitement standard). À la semaine 24, tous les patients affectés aléatoirement au groupe placebo sont passés à RINVOQ à 15 mg ou à l'upadacitinib à 30 mg 1 f.p.j. à l'insu, conformément à la règle d'affectation préétablie au début de l'étude.

Résultats des études

Dans les 2 études, un pourcentage significativement plus élevé de patients traités par RINVOQ à 15 mg ont obtenu une réponse ACR 20 à la semaine 12, comparativement au placebo (**Tableau 33, Figure 2** pour l'étude PsA I). Le début d'efficacité a été observé dès la semaine 2 pour ce qui est de la réponse ACR 20.

À la semaine 12, le traitement par RINVOQ à 15 mg s'est traduit par des améliorations pour ce qui est des critères de réponse ACR, notamment du nombre d'articulations sensibles/douloureuses et enflées, de l'évaluation globale par le patient et par le médecin, du score HAQ-DI, de l'évaluation de la douleur et du taux de CRP hautement sensible, comparativement au placebo (**Tableau 34**).

Dans le cadre de l'étude PsA I, RINVOQ à 15 mg s'est avéré non inférieur à l'adalimumab pour ce qui est du pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 à la semaine 12 (71 % et 65 %, respectivement); la supériorité à l'adalimumab n'a pas pu être démontrée.

Un pourcentage plus élevé de patients traités par RINVOQ à 15 mg ont obtenu une réponse ACR 50 et ACR 70 à la semaine 12, comparativement au placebo.

L'efficacité de RINVOQ à 15 mg, évaluée au moyen de la réponse ACR 20, a été démontrée, peu importe les sous-groupes évalués, y compris ceux constitués selon l'indice de masse corporelle initial, le taux de CRP hautement sensible initial et le nombre d'ARMM non biologiques reçus antérieurement (≤ 1 ou > 1).

Dans chaque étude, les réponses observées avec RINVOQ à 15 mg en monothérapie ou en association avec des ARMM non biologiques ont été uniformes, tant au regard du paramètre d'évaluation principal que des paramètres d'évaluation secondaires clés.

Figure 2. Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 dans le cadre de l'étude PsA I

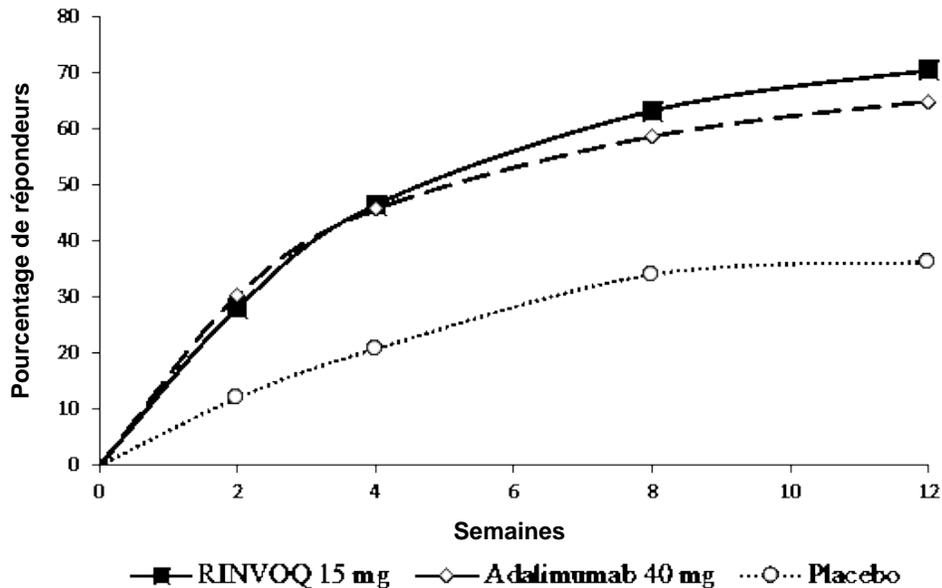


Tableau 33. Résumé des études cliniques

Mesure d'efficacité	Étude	PsA I			PsA II		
		Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un ARMM non biologique			Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un ARMM biologique		
		Groupe de traitement	Placebo	RINVOQ 15 mg	Adalimumab 40 mg	Placebo	RINVOQ 15 mg
		N	423	429	429	212	211
Réponse ACR 20 (% de patients)	Semaine 12		36	71 ^e	65	24	57 ^e
	Semaine 24		45	73 ^f	67	20	59 ^f
	Semaine 12		13	38 ^f	38	5	32 ^f

Mesure d'efficacité	Étude	PsA I Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un ARMM non biologique			PsA II Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un ARMM biologique		
		Groupe de traitement	Placebo	RINVOQ 15 mg	Adalimumab 40 mg	Placebo	RINVOQ 15 mg
		N	423	429	429	212	211
Réponse ACR 50 (% de patients)	Semaine 24	19	52 ^f	44	9	38 ^f	
Réponse ACR 70 (% de patients)	Semaine 12	2	16 ^f	14	1	9 ^f	
	Semaine 24	5	29 ^f	23	1	19 ^f	
Activité minimale de la maladie (% de patients)	Semaine 24	12	37 ^e	33	3	25 ^e	
Résolution de l'enthésite (score à l'indice LEI = 0; % de patients) ^a	Semaine 24	32	54 ^e	47			
Résolution de la dactylite (score à l'indice LDI = 0; % de patients) ^b	Semaine 24	40	77 ^b	74			
Réponse PASI 75 (% de patients) ^c	Semaine 16	21	63 ^e	53	16	52 ^e	
	Semaine 24	27	64 ^f	59	19	54 ^f	
Score ÉGMs de 0 ou 1 (% de patients) ^d	Semaine 16	11	42 ^e	39	9	37 ^e	
Cote de Sharp modifiée par van der Heijde	Début de l'étude	13,05	13,44	14,89			
	Semaine 24	13,31	13,42 ^e	14,92			

Abréviations : ARMM = antirhumatismal modificateur de la maladie; ACR 20/50/70 = amélioration $\geq 20\%$, $\geq 50\%$ ou $\geq 70\%$ d'après les critères de réponse de l'American College of Rheumatology (ACR); LEI = *Leeds Enthesitis Index* (indice d'enthésite de Leeds); LDI = *Leeds Dactylitis Index* (indice de dactylite de Leeds); PASI 75 = amélioration $\geq 75\%$ du score à l'indice PASI (*Psoriasis Area and Severity Index* – indice de l'étendue et de la gravité du psoriasis); ÉGMs = évaluation globale statique par le médecin .

Les patients ayant abandonné le traitement qui leur avait été attribué aléatoirement et ceux pour qui les données recueillies lors de la semaine de l'évaluation étaient manquantes ont été assimilés à des non-répondeurs dans les analyses. Pour l'activité minimale de la maladie, la résolution de l'enthésite et la résolution de la dactylite à la semaine 24, les sujets qui ont reçu le médicament de secours à la semaine 16 ont été assimilés à des non-répondeurs dans les analyses.

a. Chez les patients présentant une enthésite au début de l'étude (n = 241, 270 et 265, respectivement).

b. Chez les patients présentant une dactylite au début de l'étude (n = 126, 136 et 127, respectivement). On ne peut pas déclarer que les résultats sont statistiquement significatifs pour ce paramètre d'évaluation en raison de l'application de la procédure d'évaluation séquentielle.

c. Chez les patients dont la surface corporelle atteinte par le psoriasis était $\geq 3\%$ au début de l'étude (n = 211, 214 et 211, respectivement, pour l'étude PsA I; n = 131 et 130, respectivement, pour l'étude PsA II).

d. Chez les patients dont le score ÉGMs était ≥ 2 au début de l'étude (n = 313, 322 et 330, respectivement, pour l'étude PsA I; n = 163 et 171, respectivement, pour l'étude PsA II).

e. Valeur de p corrigée pour la multiplicité $\leq 0,001$ pour la comparaison entre RINVOQ et le placebo. Pour ce qui est de la cote de Sharp modifiée par van der Heijde, la comparaison est fondée sur un modèle d'analyse de covariance pour la variation par rapport au début de l'étude et sur des extrapolations linéaires pour les données manquantes.

f. Valeur de p nominale $\leq 0,001$ pour la comparaison entre RINVOQ et le placebo.

Évaluation radiographique de la réponse

Dans le cadre de l'étude PsA I, l'inhibition de l'évolution des lésions articulaires structurelles a été évaluée par radiographie et exprimée en variation de la cote de Sharp modifiée par van der Heijde. Le traitement par RINVOQ à 15 mg s'est traduit par une inhibition significativement plus marquée de l'évolution des lésions articulaires structurelles telle que mesurée à l'aide de la cote de Sharp modifiée par van der Heijde, comparativement au placebo, à la semaine 24 (**Tableau 34**). Des résultats similaires ont été observés pour ce qui est des 2 composantes de cette cote, soit la cote d'érosion et la cote de pincement de l'interligne articulaire.

Tableau 34. Résumé des études cliniques

Critère de réponse ACR	Étude	PsA I Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un ARMM non biologique			PsA II Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un ARMM biologique	
		Groupe de traitement	Placebo	RINVOQ 15 mg	Adalimumab 40 mg	Placebo
	N	423	429	429	212	211
Nombre d'articulations sensibles/douloureuses (0 à 68)	Début de l'étude	19,6	20,4	19,9	25,4	24,8
	Semaine 12	12,4	8,7 ^d	9,3	19,3	12,2 ^d
Nombre d'articulations enflées (0 à 66)	Début de l'étude	10,9	11,5	11,6	11,8	11,2
	Semaine 12	5,6	3,4 ^d	3,7	7,2	4,4 ^d
Évaluation de la douleur par le patient ^a	Début de l'étude	6,1	6,2	5,9	6,6	6,3
	Semaine 12	5,1	3,8 ^d	3,6	6,0	4,4 ^d
Évaluation globale par le patient ^a	Début de l'étude	6,3	6,6	6,3	6,9	6,8
	Semaine 12	5,2	3,8 ^d	3,7	6,1	4,5 ^d
Score à l'indice HAQ-DI ^b	Début de l'étude	1,11	1,15	1,11	1,23	1,08
	Semaine 12	0,98	0,72 ^c	0,78	1,12	0,79 ^c
Évaluation globale par le médecin ^a	Début de l'étude	6,5	6,7	6,6	6,4	6,5
	Semaine 12	4,3	3,0 ^d	3,1	5,0	3,3 ^d
Taux de CRP hautement sensible (mg/L)	Début de l'étude	11,3	11,3	11,0	9,0	11,2
	Semaine 12	10,2	4,2 ^d	3,7	9,6	3,9 ^d

Abréviations : ACR = American College of Rheumatology; ARMM = antirhumatismal modificateur de la maladie; HAQ DI = *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (indice d'invalidité du questionnaire d'évaluation de l'état de santé); CRP = protéine C réactive.

- Échelle d'évaluation numérique : 0 = meilleurs résultats; 10 = pires résultats.
- Score HAQ-DI : 0 = aucune difficulté, 3 = impossible; 20 questions; 8 catégories : s'habiller et faire sa toilette, se lever, manger, marcher, maintenir une bonne hygiène, atteindre un objet, saisir un objet et accomplir des activités quotidiennes courantes.
- Valeur de *p* corrigée pour la multiplicité $\leq 0,001$ pour la comparaison entre RINVOQ et le placebo fondée sur un modèle à effets mixtes pour valeurs répétées appliqué à la variation par rapport au départ.
- Valeur de *p* nominale $\leq 0,001$ pour la comparaison entre RINVOQ et le placebo fondée sur un modèle à effets mixtes pour valeurs répétées appliqué à la variation par rapport au départ.

Le taux de réponse ACR 20/50/70, l'activité minimale de la maladie, le taux de réponse PASI 75, le score ÉGMs ainsi que la résolution de l'enthésite et de la dactylite se sont maintenus chez les patients traités par RINVOQ à 15 mg jusqu'à la semaine 56.

Réponse relative aux capacités physiques fonctionnelles et résultats liés à la santé

Dans les 2 études, le traitement par RINVOQ à 15 mg a significativement amélioré les capacités physiques fonctionnelles par rapport au début de l'étude telles que mesurées à l'aide du score HAQ-DI

à la semaine 12, comparativement au placebo (**Tableau 34**). Cette amélioration s'est maintenue jusqu'à la semaine 56.

La qualité de vie liée à la santé a été évaluée à l'aide du questionnaire SF-36. Dans les 2 études, les patients traités par RINVOQ à 15 mg ont obtenu une amélioration significativement plus importante du score au sommaire des aspects physiques, comparativement au placebo, à la semaine 12, par rapport au début de l'étude. Ces améliorations se sont maintenues jusqu'à la semaine 56 dans les 2 études.

Dans les 2 études, les patients traités par RINVOQ à 15 mg ont obtenu une atténuation significativement plus importante de la fatigue, qui s'est traduite par une amélioration du score FACIT-F, comparativement au placebo, à la semaine 12, par rapport au début de l'étude. Cette amélioration s'est maintenue jusqu'à la semaine 56 dans les 2 études.

Spondylarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante

L'efficacité et l'innocuité de RINVOQ administré à raison de 15 mg 1 f.p.j. ont été évaluées dans le cadre de 2 études multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et comparatives avec placebo menées chez des patients âgés de 18 ans ou plus atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive d'après un score à l'indice BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – indice de Bath d'activité de la spondylarthrite ankylosante) ≥ 4 et un score pour l'ensemble des dorsalgies ≥ 4 selon l'évaluation du patient. Le paramètre d'évaluation principal des 2 études était le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ASAS 40 (amélioration ≥ 40 % aux critères de réponse ASAS [Assessment of SpondyloArthritis international Society]) à la semaine 14. Les 2 études comprenaient une phase de prolongation à long terme d'une durée maximale de 2 ans (**Tableau 35**).

Tableau 35. Résumé des données démographiques des participants aux études cliniques sur la spondylarthrite ankylosante

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (N) ^b	Âge moyen (É.-T.)	Femmes (%)	Antériorité moyenne de la maladie, ans (É.-T.)
ÉTUDE AS-I SELECT- AXIS 1 (M16-098)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo, menée chez des patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante aux AINS ^a et n'ayant jamais reçu d'ARMM biologiques	RINVOQ à 15 mg Placebo Voie orale, 1 f.p.j. Principale période de traitement : 14 semaines	187	45,4 (12,50)	29	6,9 (8,94)
ÉTUDE AS-II SELECT- AXIS 2 (M19-944 – étude 1)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo, menée chez des patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante aux ARMM biologiques ^c	RINVOQ à 15 mg Placebo Voie orale, 1 f.p.j. Principale période de traitement : 14 semaines	420	42,4 (12,08)	26	7,7 (8,52)

Abréviations : É.-T. = écart-type; AINS = antiinflammatoire non stéroïdien; ARMM = antirhumatismaux modificateurs de la maladie; 1 f.p.j. = 1 fois par jour.

- Patients qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante à au moins 2 AINS, qui présentaient une intolérance à ces médicaments ou chez qui ils étaient contre-indiqués.
- Comprend tous les patients répartis aléatoirement qui ont reçu au moins 1 dose de médicament à l'étude.
- Patients qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante à 1 ou 2 ARMM biologiques ou qui présentaient une intolérance à ces médicaments.

L'étude AS-I (M16-098) était une étude de 14 semaines menée chez 187 patients atteints de spondylarthrite ankylosante qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante à au moins 2 antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui présentaient une intolérance à ces médicaments ou chez qui ils étaient contre-indiqués, et qui n'avaient jamais été exposés aux ARMM biologiques. Au

début de l'étude, les symptômes de spondylarthrite ankylosante étaient présents depuis 14,4 ans en moyenne; environ 81 % des patients prenaient un ou des AINS en concomitance, et environ 16 % des patients, un ARMM synthétique classique. Les patients ont reçu RINVOQ à 15 mg 1 f.p.j. ou un placebo. À la semaine 14, tous les patients affectés aléatoirement au groupe placebo sont passés à RINVOQ à 15 mg 1 f.p.j.

L'étude AS-II (M19-944) était une étude de 14 semaines menée chez 420 patients atteints de spondylarthrite ankylosante qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante à 1 ou 2 ARMM biologiques. Au début de l'étude, les symptômes de spondylarthrite ankylosante étaient présents depuis 12,8 ans en moyenne; environ 78 % des patients prenaient un ou des AINS en concomitance, et environ 31 %, un ARMM synthétique classique. Les patients ont reçu RINVOQ à 15 mg 1 f.p.j. ou un placebo. À la semaine 14, tous les patients affectés aléatoirement au groupe placebo sont passés à RINVOQ à 15 mg 1 f.p.j.

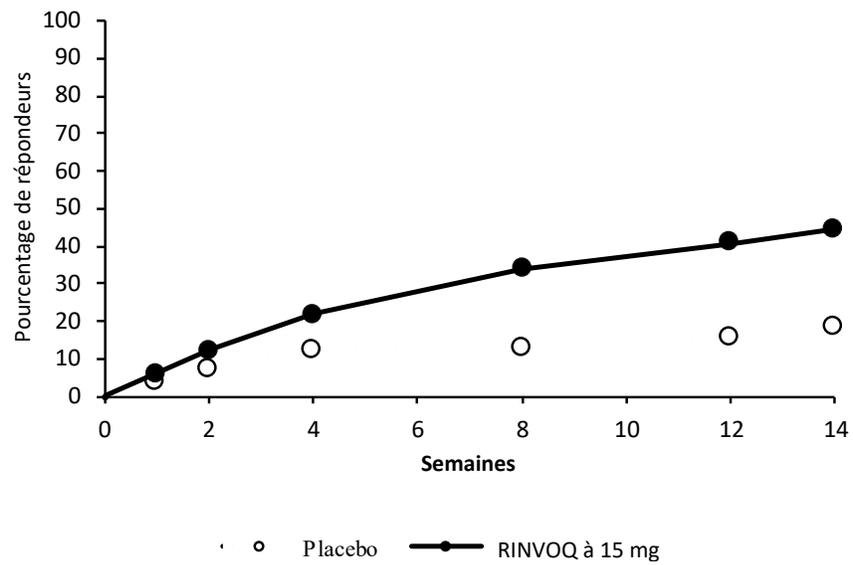
Résultats des études

Dans les 2 études, un pourcentage significativement plus élevé de patients traités par RINVOQ à 15 mg ont obtenu une réponse ASAS 40 comparativement aux patients ayant reçu le placebo à la semaine 14 (**Figure 3** et **Tableau 36**). Le début d'action a été observé dès la semaine 2 dans l'étude AS-I et dès la semaine 4 dans l'étude AS-II. Dans l'étude AS-I, l'efficacité a été maintenue jusqu'à la semaine 104 selon l'évaluation des paramètres présentés au **Tableau 36**.

À la semaine 14, une amélioration aux critères de réponse ASAS (**Tableau 37**) et d'autres mesures de l'activité de la maladie, y compris le score BASDAI et le taux de CRP hautement sensible, a été observée chez les patients traités par RINVOQ à 15 mg comparativement à ceux ayant reçu le placebo (**Tableau 36**).

À la semaine 14, aucune différence dans la réponse au traitement par RINVOQ n'a été constatée dans les sous-groupes constitués selon l'indice de masse corporelle (IMC) initial, l'antériorité des symptômes de spondylarthrite ankylosante et le taux initial de CRP hautement sensible.

Figure 3. Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ASAS 40 dans l'étude AS-II*



* Les résultats reposent sur une analyse faisant appel à une imputation des valeurs aux non-répondeurs et à des imputations multiples.

Tableau 36. Résultats relatifs à l'efficacité de RINVOQ à la semaine 14

Mesure d'efficacité	Étude	Étude AS-I Patients n'ayant jamais reçu d'ARMM biologiques		Étude AS-II Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante aux ARMM biologiques	
		Groupe de traitement	Placebo	RINVOQ à 15 mg	Placebo
	N	94	93	209	211
Réponse ASAS 40 (% de patients)	Semaine 14	25,5	51,6 ^a	18,2	44,5 ^a
Réponse ASAS 20 (% de patients)	Semaine 14	40,4	64,5 ^c	38,3	65,4 ^a
Rémission partielle selon les critères de réponse ASAS (% de patients)	Semaine 14	1,1	19,4 ^a	4,3	17,5 ^a
Réponse BASDAI 50 (% de patients)	Semaine 14	23,4	45,2 ^b	16,7	43,1 ^a
Score ASDAS-CRP	Début de l'étude	3,69	3,52	3,87	3,86
	Semaine 14	3,07	2,06 ^a	3,36	2,32 ^a
Maladie inactive selon le score ASDAS (% de patients)	Semaine 14	0	16,1 ^c	1,9	12,8 ^a
Faible niveau d'activité de la maladie d'après le score ASDAS (% de patients)	Semaine 14	-	-	10,1	44,1 ^a
Score SPARCC selon l'IRM de la colonne vertébrale	Début de l'étude	12,54	11,24	8,76	11,20
	Semaine 14	10,06	3,25 ^a	9,16	6,80 ^a
Dorsalgies nocturnes	Début de l'étude	6,37	6,43	7,20	7,10
	Semaine 14	4,56	2,95 ^c	5,63	3,88 ^a
<p>Abréviations : ARMM = antirhumatismaux modificateurs de la maladie; ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASAS 20/40 = amélioration $\geq 20\%$/$\geq 40\%$ aux critères de réponse ASAS; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (indice de Bath d'activité de la spondylarthrite ankylosante); BASDAI 50 = amélioration de 50 % du score à l'indice BASDAI; ASDAS-CRP = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein (score d'activité de la spondylarthrite ankylosante fondé sur le dosage de la protéine C réactive); SPARCC : Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (Consortium canadien de recherche sur les spondylarthropathies); IRM : imagerie par résonance magnétique.</p> <p>a. Valeur de p corrigée pour la multiplicité $\leq 0,001$ pour la comparaison entre RINVOQ et le placebo.</p> <p>b. Valeur de p corrigée pour la multiplicité $\leq 0,01$ pour la comparaison entre RINVOQ et le placebo.</p> <p>c. Valeur de p nominale $\leq 0,001$ pour la comparaison entre RINVOQ et le placebo.</p> <p>Dans le cas des paramètres d'évaluation binaires, les résultats à la semaine 14 reposent sur une analyse faisant appel à une imputation des valeurs aux non-répondeurs (étude AS-I) et sur une analyse faisant appel à une imputation des valeurs aux non-répondeurs et à des imputations multiples (étude AS-II).</p>					

Tableau 37. Résultats relatifs aux critères de réponse ASAS

Mesure d'efficacité	Étude	Étude AS-I Patients n'ayant jamais reçu d'ARMM biologiques		Étude AS-II Patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante aux ARMM biologiques	
		Groupe de traitement	Placebo	RINVOQ à 15 mg	Placebo
	N	94	93	209	211
Évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient ^a	Début de l'étude	6,8	6,7	7,3	7,4
	Semaine 14	5,4	3,7 ^d	5,9	4,3 ^d
Ensemble des dorsalgies ^a	Début de l'étude	6,7	6,9	7,4	7,5
	Semaine 14	5,0	3,6 ^d	5,9	4,4 ^c
Score à l'indice BASFI ^a	Début de l'étude	5,64	5,41	6,20	6,25
	Semaine 14	4,18	3,07 ^d	5,09	3,98 ^c
Inflammation ^b	Début de l'étude	6,65	6,63	6,73	6,85
	Semaine 14	4,59	3,37 ^d	5,11	3,87 ^d

Abréviations : ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society; ARMM = antirhumatismaux modificateurs de la maladie; BASFI = *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (indice de Bath de capacité fonctionnelle des patients atteints de spondylarthrite ankylosante).

a. Échelle d'évaluation numérique : 0 = meilleurs résultats; 10 = pires résultats.

b. Moyenne des scores aux questions 5 et 6 de l'indice BASDAI évaluant la gravité et la durée des raideurs matinales : 0 = meilleurs résultats; 10 = pires résultats.

c. Valeur de *p* corrigée pour la multiplicité $\leq 0,001$ pour la comparaison entre RINVOQ et le placebo.

d. Valeur de *p* nominale $\leq 0,001$ pour la comparaison entre RINVOQ et le placebo.

Résultats liés à la santé

Dans l'étude AS-II, des patients ont présenté une atténuation de l'ensemble des dorsalgies dès la semaine 1 et une atténuation des dorsalgies nocturnes dès la semaine 2.

Dans l'étude AS-II, les patients traités par RINVOQ à 15 mg ont présenté des améliorations significatives de la qualité de vie liée à la santé mesurée à l'aide du score ASQoL (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire* – questionnaire sur la qualité de vie des patients atteints de spondylarthrite ankylosante) et de la santé globale évaluée à l'aide du score à l'indice ASAS-HI (*Assessment of SpondyloArthritis international Society Health Index* – indice de santé de l'Assessment of SpondyloArthritis international Society), comparativement aux patients ayant reçu le placebo à la semaine 14. Des améliorations du score ASQoL et du score ASAS-HI ont également été observées comparativement au groupe placebo à la semaine 14 dans l'étude AS-I.

Enthésite

Dans l'étude AS-II, les patients atteints d'une enthésite préexistante et traités par RINVOQ à 15 mg ont présenté une atténuation significative de l'enthésite mesurée par la variation du score MASES (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score* – score de Maastricht d'enthésite des patients atteints de spondylarthrite ankylosante) entre le début de l'étude et la semaine 14, comparativement aux patients ayant reçu le placebo. Des améliorations du score MASES ont également été observées comparativement au groupe placebo à la semaine 14 dans l'étude AS-I.

Mobilité rachidienne

Dans l'étude AS-II, les patients traités par RINVOQ à 15 mg ont présenté une amélioration significative de la mobilité rachidienne mesurée par la variation du score à l'indice BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* – indice de Bath de mobilité rachidienne des patients atteints de spondylarthrite ankylosante) entre le début de l'étude et la semaine 14, comparativement aux patients ayant reçu le placebo. Des améliorations du score BASMI ont également été observées comparativement au groupe placebo à la semaine 14 dans l'étude AS-I.

Spondylarthrite axiale non radiographique

L'efficacité et l'innocuité de RINVOQ à 15 mg 1 fois par jour ont été évaluées dans le cadre de 1 étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo menée chez des patients âgés de 18 ans ou plus atteints de spondylarthrite axiale non radiographique évolutive (**Tableau 38**). L'étude SELECT-AXIS 2 (étude 2) était une étude de 52 semaines comparative avec placebo menée chez 313 patients atteints de spondylarthrite axiale non radiographique évolutive qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante à au moins 2 AINS, qui présentaient une intolérance à ces médicaments ou chez qui ils étaient contre-indiqués. Les patients devaient avoir présenté des signes objectifs d'inflammation, soit un taux élevé de CRP (défini comme étant plus élevé que la limite supérieure de la normale) et (ou) une sacro-iliite à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), et ne devaient pas avoir présenté de signe radiographique définitif de lésions structurelles aux articulations sacro-iliaques. Les patients étaient atteints d'une maladie évolutive, telle que définie par un score ≥ 4 à l'indice BASDAI et par un score pour l'ensemble des dorsalgies ≥ 4 selon l'évaluation par le patient sur une échelle numérique de 0 à 10 à la visite de sélection et à la visite initiale.

Au début de l'étude, 74,8 % des patients prenaient un AINS en concomitance, et 29,1 % des patients, un ARMM synthétique classique. Au total, 32,9 % des patients n'avaient pas répondu de façon satisfaisante ou présentaient une intolérance au traitement par un ARMM biologique. Les patients ont reçu RINVOQ à 15 mg 1 fois par jour ou le placebo. Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ASAS 40 à la semaine 14.

Tableau 38. Résumé des données démographiques des participants à l'étude clinique sur la spondylarthrite axiale non radiographique

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets, N ^a	Âge moyen, ans (É.-T.)	Femmes, %	Antériorité moyenne de la maladie, ans (É.-T.)
SELECT-AXIS 2 (M19-944 – étude 2)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo, menée chez des patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante aux AINS	RINVOQ à 15 mg Placebo Voie orale, 1 f.p.j. Principale période de traitement : 52 semaines	313	42,1 (12,21)	58,5	4,4 (5,68)

Abréviations : É.-T. : écart-type; AINS : antiinflammatoires non stéroïdiens; 1 f.p.j. = 1 fois par jour.

a. Comprend tous les patients répartis aléatoirement qui ont reçu au moins 1 dose de médicament à l'étude.

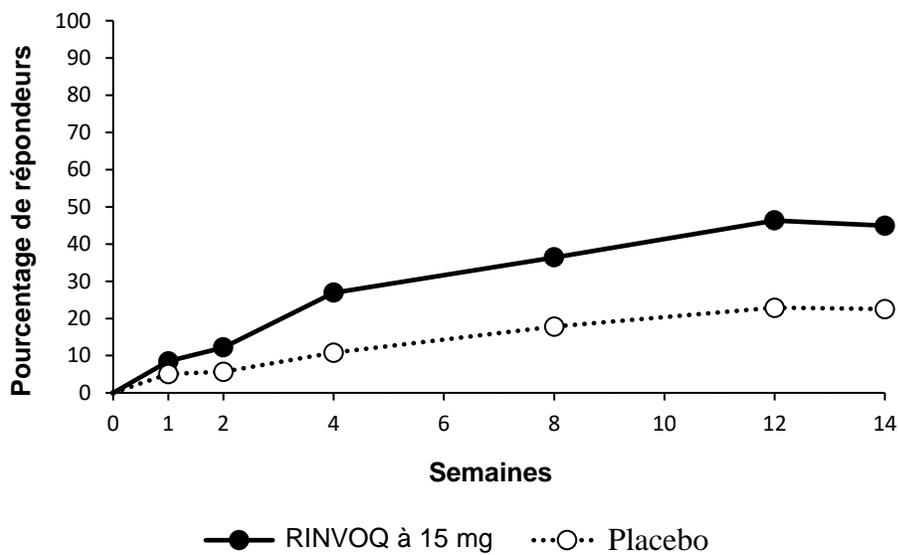
Résultats de l'étude

Dans l'étude SELECT-AXIS 2, un pourcentage significativement plus élevé de patients traités par RINVOQ à 15 mg ont obtenu une réponse ASAS 40, comparativement aux patients ayant reçu le placebo, à la semaine 14 (**Tableau 39, Figure 4**). Le début d'efficacité au regard du taux de réponse ASAS 40 a été observé dès la semaine 2.

À la semaine 14, une amélioration pour chacun des critères de réponse ASAS (**Tableau 40**) et d'autres mesures de l'activité de la maladie, y compris le score BASDAI et le taux de CRP hautement sensible, a été observée chez les patients traités par RINVOQ à 15 mg, comparativement à ceux ayant reçu le placebo.

À la semaine 14, aucune différence dans la réponse au traitement par RINVOQ n'a été constatée dans les sous-groupes constitués selon l'IMC initial, l'antériorité des symptômes de spondylarthrite axiale non radiographique, le taux initial de CRP hautement sensible, la présence d'une sacro-iliite à l'IRM et l'utilisation antérieure d'ARMM biologiques.

Figure 4. Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ASAS 40*



* Les résultats reposent sur une analyse faisant appel à une imputation des valeurs aux non-répondeurs et à des imputations multiples.

Tableau 39. Résultats relatifs à l'efficacité de RINVOQ à la semaine 14

Groupe de traitement		Placebo (N = 157)	RINVOQ à 15 mg (N = 156)
Réponse ASAS 40 (% de patients)	Semaine 14	22,5	44,9 ^a
Réponse ASAS 20 (% de patients)	Semaine 14	43,8	66,7 ^a
Rémission partielle selon les critères de réponse ASAS (% de patients)	Semaine 14	7,6	18,6 ^b
Réponse BASDAI 50 (% de patients)	Semaine 14	22,1	42,3 ^a
Score ASDAS-CRP	Début de l'étude	3,61	3,61
	Semaine 14	2,90	2,22 ^a
Maladie inactive selon le score ASDAS (% de patients)	Semaine 14	5,2	14,1 ^b
Faible niveau d'activité de la maladie selon le score ASDAS (% de patients)	Semaine 14	18,3	42,3 ^a
Score SPARCC selon l'IRM (articulations sacro-iliaques)	Début de l'étude	3,49	4,39
	Semaine 14	3,37	1,90 ^a
Dorsalgies nocturnes	Début de l'étude	6,98	6,68
	Semaine 14	5,05	3,74 ^a

Abréviations : ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASAS 20/40 = amélioration $\geq 20\%$ / $\geq 40\%$ aux critères de réponse ASAS; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (indice de Bath d'activité de la spondylarthrite ankylosante); BASDAI 50 = amélioration de 50 % du score à l'indice BASDAI; ASDAS-CRP = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein (score d'activité de la spondylarthrite ankylosante fondé sur le dosage de la protéine C réactive); SPARCC : Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (Consortium canadien de recherche sur les spondylarthropathies); IRM : imagerie par résonance magnétique.

a. Valeur de p corrigée pour la multiplicité $\leq 0,001$ pour la comparaison entre RINVOQ et le placebo.

b. Valeur de p corrigée pour la multiplicité $\leq 0,01$ pour la comparaison entre RINVOQ et le placebo.

Les résultats reposent sur une analyse faisant appel à l'imputation des valeurs aux non-répondeurs et aux imputations multiples dans le cas des paramètres d'évaluation binaires.

Tableau 40. Résultats relatifs aux critères de réponse ASAS

Groupe de traitement		Placebo (N = 157)	RINVOQ à 15 mg (N = 156)
Évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient ^a	Début de l'étude	7,30	7,03
	Semaine 14	5,35	4,16 ^d
Ensemble des dorsalgies ^a	Début de l'étude	7,32	7,26
	Semaine 14	5,27	4,29 ^c
Score à l'indice BASFI ^a	Début de l'étude	5,97	5,96
	Semaine 14	4,47	3,33 ^c
Inflammation ^b	Début de l'étude	6,68	6,60
	Semaine 14	4,69	3,48 ^d

Abréviations : ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society; BASFI = *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (indice de Bath de capacité fonctionnelle des patients atteints de spondylarthrite ankylosante).

a. Échelle d'évaluation numérique : 0 = meilleurs résultats; 10 = pires résultats.

b. Moyenne des scores aux questions 5 et 6 de l'indice BASDAI évaluant la gravité et la durée des raideurs matinales : 0 = meilleurs résultats; 10 = pires résultats.

c. Valeur de *p* corrigée pour la multiplicité $\leq 0,001$ pour la comparaison entre RINVOQ et le placebo.

d. Valeur de *p* nominale $\leq 0,001$ pour la comparaison entre RINVOQ et le placebo.

Résultats liés à la santé

À la semaine 14, les patients traités par RINVOQ à 15 mg ont présenté des améliorations significatives de la qualité de vie liée à la santé mesurée à l'aide du score ASQoL et de la santé globale évaluée à l'aide du score ASAS-HI, comparativement aux patients ayant reçu le placebo.

Dermatite atopique

L'efficacité et l'innocuité de RINVOQ administré à raison de 15 mg et de 30 mg 1 f.p.j. ont été évaluées chez 2 584 patients (âgés de 12 ans ou plus) dans le cadre de 3 études de phase III multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu (**Tableau 41**).

RINVOQ a été évalué chez 344 adolescents et 2 240 adultes atteints de dermatite atopique modérée à grave réfractaire dont la maladie n'était pas maîtrisée de façon adéquate par un ou plusieurs médicaments pour application topique. La majorité des participants à l'étude avaient reçu un traitement à action générale ou une photothérapie avant l'instauration du traitement par RINVOQ. Les patients devaient répondre à tous les critères suivants au début de l'étude : un score ≥ 3 à l'échelle vIGA-AD (*Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis* – échelle validée d'évaluation globale de la dermatite atopique par l'investigateur) dans l'évaluation globale de la gravité de la dermatite atopique (érythème, induration/papules et suintement/croûtes) (échelle de 0 à 4), un score à l'indice EASI (*Eczema Area and Severity Index* – indice de l'étendue et de la gravité de l'eczéma) ≥ 16 (un score composite évaluant l'étendue et la gravité de l'érythème, de l'œdème/des papules, des démangeaisons et de la lichénification dans 4 régions du corps différentes), une surface corporelle

atteinte minimale $\geq 10\%$ et un score hebdomadaire moyen ≥ 4 à l'échelle NRS évaluant le pire prurit (*Worst Pruritus Numeric Rating Scale* – échelle d'évaluation numérique du pire prurit).

Dans les 3 études, les patients ont reçu RINVOQ à raison d'une dose de 15 mg ou de 30 mg 1 f.p.j. ou le placebo correspondant pendant 16 semaines. Dans 2 des études (MEASURE UP 1 et MEASURE UP 2), RINVOQ était administré en monothérapie, tandis que dans la 3^e étude (AD UP), les patients recevaient des corticostéroïdes topiques en concomitance. À la fin de la période à double insu, les patients initialement répartis aléatoirement pour recevoir RINVOQ ont continué de recevoir la même dose jusqu'à la semaine 136. Les patients du groupe placebo ont été à nouveau répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir RINVOQ à 15 mg ou à 30 mg jusqu'à la semaine 136.

Les paramètres d'évaluation principaux conjoints, soit le pourcentage de sujets dont le score à l'échelle vIGA-AD était de 0 (disparition complète des lésions) ou de 1 (disparition quasi complète des lésions) avec une amélioration d'au moins 2 points, et le pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse EASI 75 (amélioration d'au moins 75 % du score EASI par rapport au début de l'étude) à la semaine 16, ont été évalués dans les 3 études.

Les paramètres d'évaluation secondaires clés comprenaient les réponses EASI 90 et EASI 100 à la semaine 16, et le pourcentage de sujets avec une diminution des démangeaisons (amélioration ≥ 4 points du score à l'échelle NRS évaluant le pire prurit depuis le début de l'étude) à la semaine 16 et à d'autres points dans le temps. Dans les études ayant évalué la monothérapie, les paramètres d'évaluation secondaires clés comprenaient l'aggravation de la maladie (augmentation du score EASI $\geq 6,6$ points durant la période à double insu) et le pourcentage de patients ayant présenté entre le début de l'étude et la semaine 16 une atténuation de la gravité des symptômes (amélioration ≥ 28 points du score total des symptômes obtenu à l'échelle Aderm-SS [*Atopic Dermatitis Symptoms Scale* – échelle d'évaluation des symptômes de la dermatite atopique] à 7 items ou Aderm-SS TSS-7), une réduction de la fréquence des symptômes (amélioration ≥ 12 points du score POEM [*Patient Oriented Eczema Measure* – questionnaire mesurant la gravité de l'eczéma évaluée par le patient]), une atténuation de la douleur cutanée (amélioration ≥ 4 points du score à l'échelle Aderm-SS évaluant la douleur cutanée), une amélioration de la qualité de vie liée à la santé (amélioration ≥ 4 points du score à l'indice DLQI [*Dermatology Life Quality Index* – indice dermatologique de la qualité de vie], score DLQI de 0/1), une diminution des répercussions de la dermatite atopique sur le sommeil (amélioration ≥ 12 points du score à l'échelle Aderm-IS [*Atopic Dermatitis Impact Scale* – échelle d'évaluation des répercussions de la dermatite atopique] évaluant le sommeil), sur les activités quotidiennes (amélioration ≥ 14 points du score à l'échelle Aderm-IS évaluant les activités quotidiennes) et sur l'état émotionnel (amélioration ≥ 11 points du score à l'échelle Aderm-IS évaluant l'état émotionnel), et une réduction des symptômes de l'anxiété et de la dépression (score à l'échelle HADS [*Hospital Anxiety and Depression Scale* – échelle d'évaluation de l'anxiété et de la dépression en milieu hospitalier] < 8 aux 2 sous-échelles).

Tableau 41. Résumé des données démographiques des participants aux études cliniques sur la dermatite atopique

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (N) ^a	Âge (ans), moyenne (plage)	Femmes (%)	Antériorité moyenne de la maladie, ans (É.-T.) ^b
Étude MEASURE UP 1 (M16-045)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo, menée chez des patients atteints de dermatite atopique modérée à grave Monothérapie	RINVOQ à 15 mg RINVOQ à 30 mg Placebo Comprimés, voie orale, 1 f.p.j. Principale période de traitement : 16 semaines	847	34,0 (12 à 75)	46,2	20,7 (15,14)
Étude MEASURE UP 2 (M18-891)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo, menée chez des patients atteints de dermatite atopique modérée à grave Monothérapie	RINVOQ à 15 mg RINVOQ à 30 mg Placebo Comprimés, voie orale, 1 f.p.j. Principale période de traitement : 16 semaines	836	33,6 (12 à 75)	43,7	20,2 (13,75)
Étude AD UP (M16-047)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo, menée chez des patients atteints de dermatite atopique modérée à grave	RINVOQ à 15 mg + corticostéroïde topique RINVOQ à 30 mg + corticostéroïde topique Placebo + corticostéroïde topique Comprimés, voie orale, 1 f.p.j.	901	34,1 (12 à 75)	39,3	23,4 (15,09)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (N) ^a	Âge (ans), moyenne (plage)	Femmes (%)	Antériorité moyenne de la maladie, ans (É.-T.) ^b
	Traitement concomitant par un corticostéroïde topique	Principale période de traitement : 16 semaines				

Abréviations : É.-T. = écart-type; 1 f.p.j. = 1 fois par jour.

a. Nombre de sujets répartis aléatoirement.

b. Nombre d'années depuis l'établissement du diagnostic de dermatite atopique.

Résultats des études

Réponse clinique

Le traitement par RINVOQ s'est traduit par des réponses constantes relativement aux paramètres d'évaluation principaux conjoints et aux paramètres d'évaluation secondaires clés dans les 3 études. Les paramètres d'évaluation principaux conjoints, ainsi que tous les paramètres d'évaluation secondaires clés, ont fait l'objet d'un ajustement en fonction de la multiplicité, et les résultats obtenus ont été significatifs sur le plan statistique par rapport au placebo ($p < 0,001$).

Études menées sur la monothérapie (MEASURE UP 1 ET MEASURE UP 2)

Dans les études MEASURE UP, un pourcentage nettement plus important de patients traités par RINVOQ à 15 mg ou à 30 mg ont obtenu un score de 0 ou de 1 à l'échelle vIGA-AD et une réponse EASI 75, comparativement à ceux ayant reçu le placebo, à la semaine 16 (Tableau 42).

Tableau 42. Résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 16 dans le cadre des études menées sur RINVOQ en monothérapie (paramètres d'évaluation principaux conjoints)

Étude	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	Placebo	RINVOQ à 15 mg	RINVOQ à 30 mg	Placebo	RINVOQ à 15 mg	RINVOQ à 30 mg
Nombre de sujets répartis aléatoirement	281	281	285	278	276	282
Pourcentage de répondeurs						
Score de 0 ou de 1 à l'échelle vIGA-AD ^{a,b}	8,4	48,1 ^c	62,0 ^c	4,7	38,8 ^c	52,0 ^c
Réponse EASI 75 ^a	16,3	69,6 ^c	79,7 ^c	13,3	60,1 ^c	72,9 ^c

Abréviations : vIGA-AD = Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (échelle validée d'évaluation globale de la dermatite atopique par l'investigateur); EASI 75 = amélioration de ≥ 75 % du score à l'indice EASI (Eczema Area and Severity Index – indice de l'étendue et de la gravité de l'eczéma).

a. D'après le nombre de sujets répartis aléatoirement.

b. Les patients étaient considérés comme des répondeurs lorsqu'ils avaient un score de 0 ou de 1 à l'échelle vIGA-AD (« disparition complète des lésions » ou « disparition quasi complète des lésions ») parallèlement à une réduction ≥ 2 points sur une échelle ordinale de 0 à 4.

c. Valeur de p corrigée pour la multiplicité $< 0,001$ pour la comparaison entre RINVOQ et le placebo.

Tableau 43. Résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 16 dans le cadre des études menées sur RINVOQ en monothérapie (paramètres d'évaluation secondaires clés)

Étude	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	Placebo	RINVOQ à 15 mg	RINVOQ à 30 mg	Placebo	RINVOQ à 15 mg	RINVOQ à 30 mg
Nombre de sujets répartis aléatoirement	281	281	285	278	276	282
Pourcentage de répondeurs						
Réponse EASI 90 ^a	8,1	53,1 ^d	65,8 ^d	5,4	42,4 ^d	58,5 ^d
Réponse EASI 100 ^a	1,8	16,7 ^d	27,0 ^d	0,7	14,1 ^d	18,8 ^d
Score à l'échelle NRS évaluant le pire prurit ^b (amélioration ≥ 4 points)	11,8 (N = 272)	52,2 ^d (N = 274)	60,0 ^d (N = 280)	9,1 (N = 274)	41,9 ^d (N = 270)	59,6 ^d (N = 280)
Variation moyenne en pourcentage (écart-type)						
Score SCORAD ^c	-32,7 (2,33)	-65,7 ^d (1,78)	-73,1 ^d (1,73)	-28,4 (2,50)	-57,9 ^d (2,01)	-68,4 ^d (2,04)
Abréviations : EASI 90/100 = amélioration de ≥ 90 %/100 % du score à l'indice EASI (<i>Eczema Area and Severity Index</i> – indice de l'étendue et de la gravité de l'eczéma); NRS = <i>Numeric Rating Scale</i> (échelle d'évaluation numérique); SCORAD = <i>SCORing Atopic Dermatitis</i> (outil d'évaluation de la gravité de la dermatite atopique). a. D'après le nombre de sujets répartis aléatoirement. b. N = nombre de patients dont le score à l'échelle NRS évaluant le pire prurit est ≥ 4 au début de l'étude. c. Pourcentage de variation = variation de la moyenne des moindres carrés exprimée en pourcentage par rapport au début de l'étude. d. Valeur de <i>p</i> corrigée pour la multiplicité < 0,001 pour la comparaison entre RINVOQ et le placebo.						

Une amélioration rapide au chapitre de la disparition des lésions cutanées (définie comme l'obtention d'une réponse EASI 75 dès la semaine 2) a aussi été observée avec les 2 doses de RINVOQ, comparativement au placebo. Un pourcentage nettement plus important de patients traités par RINVOQ à 15 mg ou à 30 mg ont présenté une amélioration cliniquement pertinente au chapitre des démangeaisons comparativement aux patients ayant reçu le placebo, à la semaine 16. Une amélioration rapide au chapitre des démangeaisons (définie comme une réduction ≥ 4 points du score à l'échelle NRS évaluant le pire prurit dès la semaine 1) a également été obtenue avec les 2 doses de RINVOQ, comparativement au placebo, une différence étant observée dès le lendemain de l'instauration du traitement par RINVOQ à 30 mg et 2 jours après l'instauration du traitement par RINVOQ à 15 mg. Un pourcentage nettement plus faible de patients traités par RINVOQ à 15 mg ou à 30 mg ont présenté une poussée de la maladie, définie comme une aggravation cliniquement pertinente de la maladie, durant les 16 premières semaines de traitement, comparativement au placebo.

La **Figure 5** et la **Figure 6** illustrent le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse EASI 75 et le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration ≥ 4 points du score à l'échelle NRS évaluant le pire prurit, respectivement, jusqu'à la semaine 16.

Figure 5. Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse EASI 75 dans le cadre des études sur RINVOQ en monothérapie

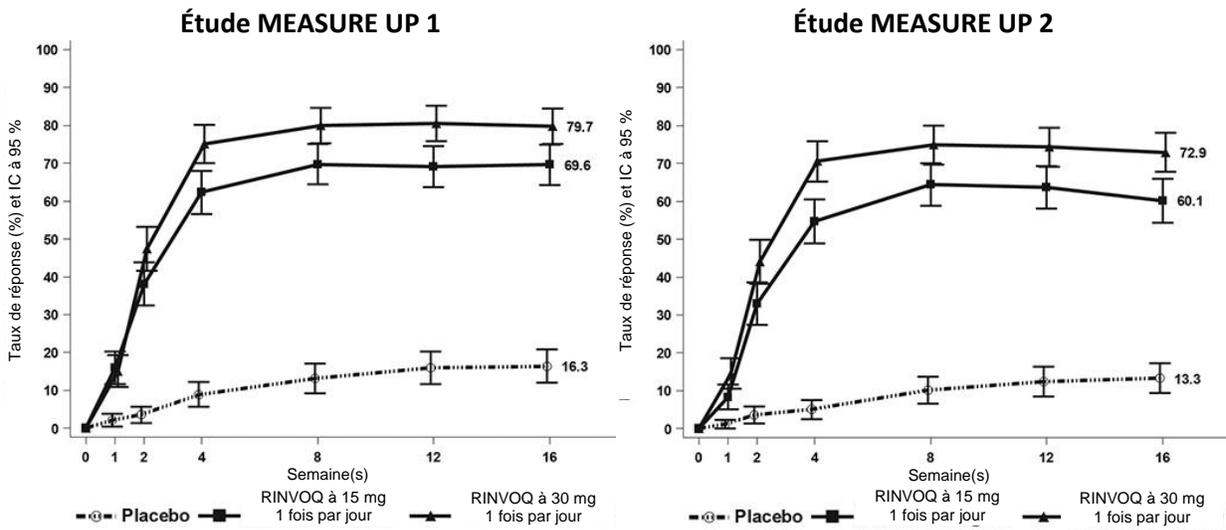
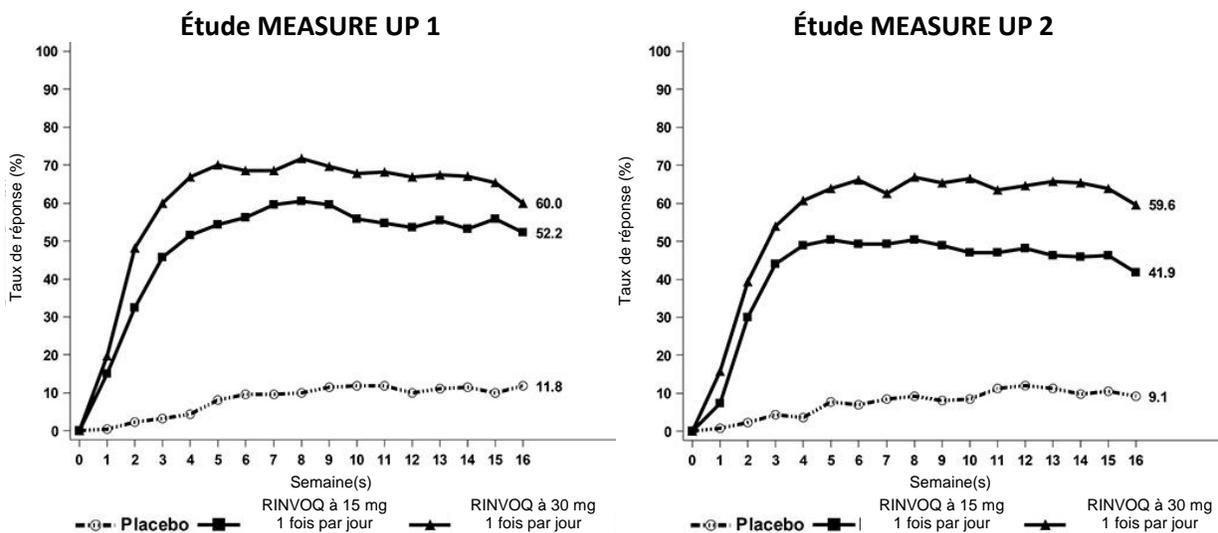


Figure 6. Pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration ≥ 4 points du score à l'échelle NRS évaluant le pire prurit dans le cadre des études sur RINVOQ en monothérapie



Dans les 2 études, l'efficacité de RINVOQ à 15 mg et à 30 mg a été maintenue jusqu'à la semaine 52.

Les effets du traitement dans les sous-groupes (poids, âge, sexe, race et traitement antérieur avec un immunosuppresseur à action générale) observés dans les 2 études concordent avec les résultats obtenus dans la population générale des études.

Étude menée sur le traitement concomitant par des corticostéroïdes topiques (AD UP)

Dans l'étude AD UP, un pourcentage nettement plus important de patients traités par RINVOQ à 15 mg en association avec des corticostéroïdes topiques ou à 30 mg en association avec des corticostéroïdes topiques ont obtenu un score de 0 ou de 1 à l'échelle vIGA-AD et une réponse EASI 75, comparativement à ceux ayant reçu le placebo en association avec des corticostéroïdes topiques, à la semaine 16 (Tableau 44).

Tableau 44. Résultats relatifs à l'efficacité de l'association RINVOQ + corticostéroïdes topiques à la semaine 16 (paramètres d'évaluation principaux conjoints)

Groupe de traitement	Placebo + corticostéroïdes topiques	RINVOQ à 15 mg + corticostéroïdes topiques	RINVOQ à 30 mg + corticostéroïdes topiques
Nombre de sujets répartis aléatoirement	304	300	297
Pourcentage de répondeurs			
Score de 0 ou de 1 à l'échelle vIGA-AD ^{a,b}	10,9	39,6 ^c	58,6 ^c
Réponse EASI 75 ^a	26,4	64,6 ^c	77,1 ^c
Abréviations : vIGA-AD = Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (échelle validée d'évaluation globale de la dermatite atopique par l'investigateur); EASI 75 = amélioration de ≥ 75 % du score à l'indice EASI (Eczema Area and Severity Index – indice de l'étendue et de la gravité de l'eczéma).			
a. D'après le nombre de sujets répartis aléatoirement.			

Groupe de traitement	Placebo + corticostéroïdes topiques	RINVOQ à 15 mg + corticostéroïdes topiques	RINVOQ à 30 mg + corticostéroïdes topiques
b. Les patients étaient considérés comme des répondeurs lorsqu'ils avaient un score de 0 ou de 1 à l'échelle vIGA-AD (« disparition complète des lésions » ou « disparition quasi complète des lésions ») parallèlement à une réduction ≥ 2 points sur une échelle ordinaire de 0 à 4. c. Valeur de p corrigée pour la multiplicité $< 0,001$ pour la comparaison entre l'association RINVOQ + corticostéroïdes topiques et l'association placebo + corticostéroïdes topiques.			

Tableau 45. Résultats relatifs à l'efficacité de l'association RINVOQ + corticostéroïdes topiques à la semaine 16 (paramètres d'évaluation secondaires clés)

Groupe de traitement	Placebo + corticostéroïdes topiques	RINVOQ à 15 mg + corticostéroïdes topiques	RINVOQ à 30 mg + corticostéroïdes topiques
Nombre de sujets répartis aléatoirement	304	300	297
Pourcentage de répondeurs			
Réponse EASI 90 ^a	13,2	42,8 ^d	63,1 ^d
Réponse EASI 100 ^a	1,3	12,0 ^e	22,6 ^d
Score à l'échelle NRS évaluant le pire prurit ^b (amélioration ≥ 4 points)	15,0 N = 294	51,7 ^d N = 288	63,9 ^d N = 291
Variation moyenne en pourcentage (écart-type)			
Score SCORAD ^c	-33,6 (1,90)	-61,2 ^e (1,70)	-71,0 ^e (1,71)
Abréviations : EASI 90/100 = amélioration de $\geq 90\%/100\%$ du score à l'indice EASI (<i>Eczema Area and Severity Index</i> – indice de l'étendue et de la gravité de l'eczéma); NRS = <i>Numeric Rating Scale</i> (échelle d'évaluation numérique); SCORAD = <i>SCORing Atopic Dermatitis</i> (outil d'évaluation de la gravité de la dermatite atopique). a. D'après le nombre de sujets répartis aléatoirement. b. N = nombre de patients dont le score à l'échelle NRS évaluant le pire prurit est ≥ 4 au début de l'étude. c. Pourcentage de variation = variation de la moyenne des moindres carrés exprimée en pourcentage par rapport au début de l'étude. d. Valeur de p corrigée pour la multiplicité $< 0,001$ pour la comparaison entre l'association RINVOQ + corticostéroïdes topiques et l'association placebo + corticostéroïdes topiques. e. Valeur de p nominale non corrigée pour la multiplicité $< 0,001$ pour la comparaison entre l'association RINVOQ + corticostéroïdes topiques et l'association placebo + corticostéroïdes topiques.			

Une amélioration rapide au chapitre de la disparition des lésions cutanées a aussi été observée avec les 2 doses de RINVOQ administré en association avec des corticostéroïdes topiques, comparativement au placebo administré en association avec des corticostéroïdes topiques. Un taux de réponse EASI 90 plus élevé a également été atteint à la semaine 4 avec les 2 doses de RINVOQ administré en association avec des corticostéroïdes topiques, comparativement au placebo administré en association avec des corticostéroïdes topiques.

Un pourcentage nettement plus important de patients traités par RINVOQ à 15 mg en association avec des corticostéroïdes topiques ou à 30 mg en association avec des corticostéroïdes topiques ont obtenu une amélioration rapide et cliniquement pertinente au chapitre des démangeaisons, comparativement aux patients ayant reçu le placebo en association avec des corticostéroïdes topiques.

La **Figure 7** et la **Figure 8** illustrent le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse EASI 75 et le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration ≥ 4 points du score à l'échelle NRS évaluant le pire prurit, respectivement, jusqu'à la semaine 16.

Figure 7. Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse EASI 75 dans le cadre de l'étude AD UP

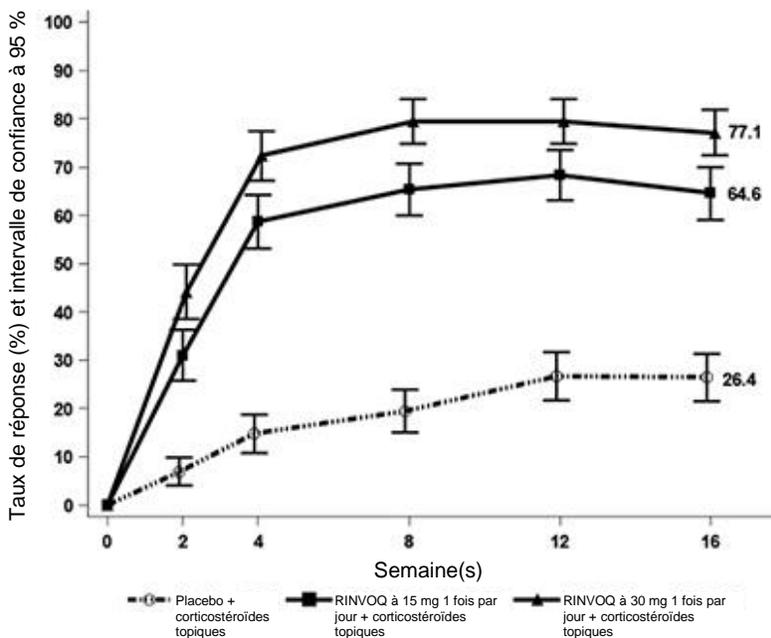
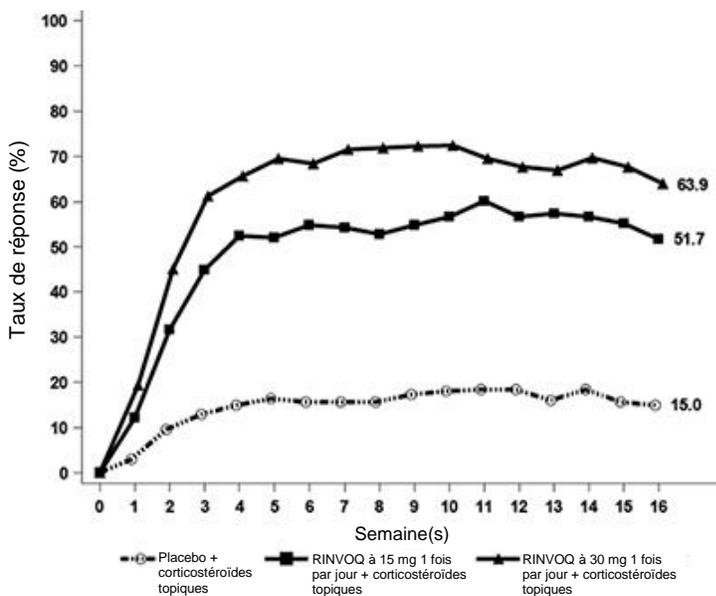


Figure 8. Pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration ≥ 4 points du score à l'échelle NRS évaluant le pire prurit dans le cadre de l'étude AD UP



Les effets du traitement dans les sous-groupes (poids, âge, sexe, race et traitement immunosuppresseur à action générale antérieur) observés dans l'étude AD UP concordent avec les résultats obtenus dans la population générale des études.

Les résultats obtenus à la semaine 16 ont continué d'être observés jusqu'à la semaine 52 chez les patients traités par RINVOQ à 15 mg ou à 30 mg en association avec des corticostéroïdes topiques.

Qualité de vie et résultats signalés par les patients

Dans les études MEASURE UP, un pourcentage nettement plus important de patients traités par RINVOQ à 15 mg ou à 30 mg ont obtenu une réduction de la gravité des symptômes de la dermatite atopique, une réduction de la fréquence des symptômes, une atténuation de la douleur cutanée, une amélioration de la qualité de vie liée à la santé et une réduction des répercussions de la dermatite atopique signalées par les patients sur le sommeil, les activités quotidiennes et l'état émotionnel pertinentes sur le plan clinique, comparativement aux patients ayant reçu le placebo. Une réduction a été observée au chapitre des symptômes de l'anxiété et de la dépression. Toutes les comparaisons des résultats signalés par les patients à la semaine 16 avec RINVOQ à 15 mg et à 30 mg, par rapport au placebo, ont été significatives sur le plan statistique (valeur de *p* corrigée pour la multiplicité < 0,001).

Adolescents

Au total, 344 adolescents atteints de dermatite atopique modérée à grave âgés de 12 à 17 ans ont été répartis aléatoirement dans le cadre des 3 études de phase III pour recevoir RINVOQ à 15 mg (N = 114) ou à 30 mg (N = 114) ou le placebo correspondant (N = 116), en monothérapie ou en association avec des corticostéroïdes topiques. L'efficacité chez les adolescents concordait avec l'efficacité chez les adultes (**Tableau 46**). L'innocuité et l'efficacité de RINVOQ chez les adolescents pesant moins de 40 kg et chez les enfants âgés de moins de 12 ans atteints de dermatite atopique n'ont pas été établies.

Tableau 46. Résultats relatifs à l'efficacité de RINVOQ à la semaine 16 chez les adolescents (résultats des sous-groupes relatifs aux paramètres d'évaluation principaux conjoints)

Étude	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	Placebo	RINVOQ à 15 mg	Placebo	RINVOQ à 15 mg	Placebo + corticostéroïdes topiques	RINVOQ à 15 mg + corticostéroïdes topiques
Nombre d'adolescents répartis aléatoirement	40	42	36	33	40	39
Pourcentage de répondeurs						
Score de 0 ou de 1 à l'échelle vIGA-AD ^{a,b}	7,5	38,1	2,8	42,4	7,5	30,8
Réponse EASI 75 ^a	8,3	71,4	13,9	66,7	30,0	56,4
Abréviations : vIGA-AD = Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (échelle validée d'évaluation globale de la dermatite atopique par l'investigateur); EASI 75 = amélioration de ≥ 75 % du score à l'indice EASI (Eczema Area and Severity Index – indice de l'étendue et de la gravité de l'eczéma).						
a. D'après le nombre de sujets répartis aléatoirement.						

Étude	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	Placebo	RINVOQ à 15 mg	Placebo	RINVOQ à 15 mg	Placebo + corticostéroïdes topiques	RINVOQ à 15 mg + corticostéroïdes topiques
b. Les patients étaient considérés comme des répondeurs lorsqu'ils avaient un score de 0 ou de 1 à l'échelle vIGA-AD (« disparition complète des lésions » ou « disparition quasi complète des lésions ») parallèlement à une réduction ≥ 2 points sur une échelle ordinale de 0 à 4.						

Tableau 47. Résultats relatifs à l'efficacité de RINVOQ à la semaine 16 chez les adolescents

Étude	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	Placebo	RINVOQ à 15 mg	Placebo	RINVOQ à 15 mg	Placebo + corticostéroïdes topiques	RINVOQ à 15 mg + corticostéroïdes topiques
Nombre d'adolescents répartis aléatoirement	40	42	36	33	40	39
Pourcentage de répondeurs						
Score à l'échelle NRS évaluant le pire prurit ^{a,b} (amélioration ≥ 4 points)	15,4 N = 39	45,0 N = 40	2,8 N = 36	33,3 N = 30	13,2 N = 38	41,7 N = 36
Abréviations : NRS = <i>Numeric Rating Scale</i> (échelle d'évaluation numérique).						
a. N = nombre de patients dont le score à l'échelle NRS évaluant le pire prurit est ≥ 4 au début de l'étude.						
b. Obtention d'une amélioration ≥ 4 points du score à l'échelle NRS évaluant le pire prurit dans les sous-groupes.						

Colite ulcéreuse

L'efficacité et l'innocuité de RINVOQ ont été évaluées dans le cadre de 3 études cliniques de phase III multicentriques, à double insu, à répartition aléatoire et comparatives avec placebo, menées chez des patients atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive qui ont connu un échec thérapeutique antérieur, c.-à-d. qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante, qui ont cessé de répondre ou qui présentent une intolérance à au moins un traitement classique (aminosalicylates à administration orale, corticostéroïdes, immunosuppresseurs) et (ou) un médicament biologique (antagonistes du facteur de nécrose tumorale alpha [TNF alpha], inhibiteur des interleukines 12/23 [IL-12/23] ou antagoniste des récepteurs de l'intégrine). Celles-ci comprenaient 2 études identiques sur le traitement d'induction, UC-1 et UC-2, et 1 étude sur le traitement d'entretien, UC-3.

La population des études pivots était constituée de patients âgés entre 18 et 75 ans atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive. L'activité de la maladie était fondée sur le score Mayo modifié. Ce score repose sur le système de notation Mayo, mais exclut l'évaluation globale par le médecin. Il va de 0 à 9 et comprend 3 sous-scores, chacun allant de 0 (état normal) à 3 (état le plus grave) : le sous-score de fréquence des selles, le sous-score de rectorragie et le sous-score endoscopique confirmé par un examinateur central. Les patients admissibles avaient un score Mayo

modifié compris entre 5 et 9, et un sous-score endoscopique de 2 ou 3 (confirmé par un examinateur central) au début de l'étude; un sous-score endoscopique de 2 se définit par la présence d'un érythème marqué, d'une friabilité et d'érosions, et par l'absence de réseau vasculaire, tandis qu'un sous-score de 3 se définit par la présence d'hémorragies spontanées et d'une ulcération. Les patients dont la maladie était modérément évolutive avaient un score Mayo modifié ≤ 7 , et ceux dont la maladie était fortement évolutive, un score Mayo modifié > 7 .

Tableau 48. Résumé des données démographiques des participants aux études cliniques sur la colite ulcéreuse

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets, N	Âge moyen, ans (É.-T.)	Femmes, %	Antériorité moyenne de la maladie, ans (É.-T.)
Traitement d'induction						
UC-1 U-ACHIEVE Traitement d'induction M14-234 (sous-étude 2)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo, menée chez des patients avec ^a ou sans antécédents ^b d'échec d'un traitement par un médicament biologique	RINVOQ à 45 mg Placebo, voie orale, 1 f.p.j. Principale période de traitement : 8 semaines	473	43,8 (14,22)	37,6	8,8 (7,71)
UC-2 U-ACCOMPLISH M14-675	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo, menée chez des patients avec ^a ou sans antécédents ^b d'échec d'un traitement par un médicament biologique	RINVOQ à 45 mg Placebo, voie orale, 1 f.p.j. Principale période de traitement : 8 semaines	515	42,2 (14,59)	37,7	7,3 (6,71)
Traitement d'entretien						
UC-3 U-ACHIEVE Traitement d'entretien M14-234 (sous-étude 3)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo, menée chez des patients avec ^a ou sans antécédents ^b d'échec d'un traitement par un médicament biologique	RINVOQ à 15 mg RINVOQ à 30 mg Placebo, voie orale, 1 f.p.j. Principale période de traitement : 52 semaines	451	42,8 (14,38)	41,0	8,6 (7,89)
<p>Abréviations : É.-T. = écart-type; 1 f.p.j. = 1 fois par jour.</p> <p>a. Avec antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique : réponse insatisfaisante, perte de réponse ou intolérance à un traitement antérieur par un médicament biologique.</p> <p>b. Sans antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique : réponse insatisfaisante, perte de réponse ou intolérance à un traitement classique, mais pas à un traitement par un médicament biologique.</p>						

Résultats des études

Études sur le traitement d'induction (UC-1 et UC-2)

Dans le cadre des études UC-1 et UC-2, 988 patients (473 et 515 patients, respectivement) atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive ont été répartis aléatoirement pour recevoir RINVOQ à 45 mg ou un placebo pendant 8 semaines, selon un rapport de 2:1. La maladie était modérément évolutive chez 61 % et 60 % des participants aux études UC-1 et UC-2, respectivement.

Tous les patients inscrits avaient connu un échec thérapeutique antérieur (traitement classique et [ou] médicament biologique). L'échec d'un traitement antérieur par au moins 1 médicament biologique a été observé chez 52 % et 51 % des participants aux études UC-1 et UC-2, respectivement. L'échec d'un traitement classique, mais pas d'un traitement par un médicament biologique, a été observé chez 48 % et 49 % des participants aux études UC-1 et UC-2, respectivement.

Au début des études UC-1 et UC-2, 39 % et 37 % des patients recevaient des corticostéroïdes, 1,1 % et 0,8 % des patients recevaient des immunomodulateurs, et 68 % et 69 % des patients recevaient des aminosalicylates, respectivement. Les patients inscrits étaient autorisés à prendre des aminosalicylates à administration orale, du méthotrexate, des antibiotiques pour la colite ulcéreuse et (ou) des corticostéroïdes à administration orale (jusqu'à 30 mg/jour de prednisone ou l'équivalent) à des doses stables. La prise concomitante de corticostéroïdes par voie intraveineuse ou rectale, de médicaments biologiques, d'azathioprine et de 6-mercaptopurine était interdite.

Le paramètre d'évaluation principal des 2 études était la rémission clinique d'après le score Mayo modifié, définie comme un sous-score de fréquence des selles ≤ 1 et non supérieur à la valeur initiale, un sous-score de rectorragie de 0 et un sous-score endoscopique ≤ 1 à la semaine 8. Les paramètres d'évaluation secondaires corrigés pour la multiplicité comprenaient la réponse clinique, l'amélioration des résultats à l'évaluation endoscopique et histologique, les douleurs abdominales et le besoin urgent d'aller à la selle, et d'autres résultats liés à la santé.

Le paramètre d'évaluation principal a été atteint dans les 2 études sur le traitement d'induction. Le pourcentage de patients du groupe traité par RINVOQ à 45 mg qui avaient obtenu une rémission clinique d'après le score Mayo modifié à la semaine 8 était significativement supérieur sur le plan statistique, comparativement au groupe placebo (**Tableau 49**).

Tableau 49. Pourcentage de patients ayant atteint le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité, la rémission clinique à la semaine 8, dans le cadre des études UC-1 et UC-2 sur le traitement d'induction

UC-1			UC-2		
Placebo N = 154	RINVOQ à 45 mg N = 319	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Placebo N = 174	RINVOQ à 45 mg N = 341	Différence entre les traitements (IC à 95 %)
4,8 %	26,1 %	21,6 %* (15,8 à 27,4)	4,1 %	33,5 %	29,0 %* (23,2 à 34,7)

Abréviation : IC = intervalle de confiance.
* $p < 0,001$, différence ajustée entre les traitements (IC à 95 %).

Le pourcentage de patients ayant atteint le paramètre d'évaluation principal a été plus élevé dans le groupe RINVOQ à 45 mg que dans le groupe placebo, tant chez les patients qui avaient des antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique (UC-1 : 17,9 % vs 0,4 %; UC-2 : 29,6 % vs 2,4 %) que chez ceux qui n'en avaient pas (UC-1 : 35,2 % vs 9,2 %; UC-2 : 37,5 % vs 5,9 %).

RINVOQ à 45 mg s'est avéré significativement supérieur au placebo sur le plan statistique au regard de tous les paramètres d'évaluation secondaires corrigés pour la multiplicité.

Tableau 50. Pourcentage de patients ayant atteint les paramètres d'évaluation de l'efficacité secondaires clés choisis à la semaine 8 dans le cadre des études UC-1 et UC-2 sur le traitement d'induction

Paramètre d'évaluation	UC-1			UC-2		
	Placebo N = 154	RINVOQ à 45 mg N = 319	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Placebo N = 174	RINVOQ à 45 mg N = 341	Différence entre les traitements (IC à 95 %)
Réponse clinique^a	27,3 %	72,6 %	46,3 %* (38,4 à 54,2)	25,4 %	74,5 %	49,4 %* (41,7 à 57,1)
Avec antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique ⁺	12,8 %	64,4 %	51,6 %	19,3 %	69,4 %	50,1 %
Sans antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique ⁺	42,1 %	81,8 %	39,7 %	31,8 %	79,8 %	48,0 %
Rémission endoscopique^b	1,3 %	13,7 %	12,7 %* (8,4 à 17,0)	1,7 %	18,2 %	15,9 %* (11,4 à 20,3)
Avec antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique ⁺	0	8,9 %	8,9 %	1,2 %	12,7 %	11,6 %
Sans antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique ⁺	2,6 %	19,1 %	16,4 %	2,4 %	23,8 %	21,5 %
Amélioration à l'endoscopie^c	7,4 %	36,3 %	29,3 %* (22,6 à 35,9)	8,3 %	44,0 %	35,1 %* (28,6 à 41,6)
Avec antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique ⁺	1,7 %	27,0 %	25,3 %	4,8 %	37,1 %	32,3 %
Sans antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique ⁺	13,2 %	46,8 %	33,6 %	12,0 %	51,2 %	39,2 %
Amélioration de la muqueuse à l'examen histologique et à l'endoscopie^d	6,6 %	30,1 %	23,7 %* (17,5 à 30,0)	5,9 %	36,7 %	30,1 %* (24,1 à 36,2)
Avec antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique ⁺	1,4 %	22,7 %	21,3 %	4,6 %	30,7 %	26,1 %

Paramètre d'évaluation	UC-1			UC-2		
	Placebo N = 154	RINVOQ à 45 mg N = 319	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Placebo N = 174	RINVOQ à 45 mg N = 341	Différence entre les traitements (IC à 95 %)
Sans antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique ⁺	11,8 %	38,2 %	26,4 %	7,2 %	42,9 %	35,7 %

Abréviation : IC = intervalle de confiance.

⁺ Le nombre de patients « avec antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique » dans le cadre des études UC-1 et UC-2 est de 78 et 89 dans le groupe placebo, et de 168 et 173 dans le groupe traité par RINVOQ à 45 mg, respectivement; le nombre de patients « sans antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique » dans le cadre des études UC-1 et UC-2 est de 76 et 85 dans le groupe placebo, et de 151 et 168 dans le groupe traité par RINVOQ à 45 mg, respectivement.

* $p < 0,001$, différence ajustée entre les traitements (IC à 95 %).

- D'après le score Mayo modifié : diminution ≥ 2 points et ≥ 30 % par rapport au début de l'étude et diminution du sous-score de rectorragie ≥ 1 par rapport au début de l'étude ou sous-score de rectorragie absolu ≤ 1 .
- Normalisation de l'aspect de la muqueuse à l'endoscopie, définie comme un sous-score endoscopique de 0.
- Sous-score endoscopique ≤ 1 sans friabilité.
- Sous-score endoscopique ≤ 1 sans friabilité et score de Geboes $\leq 3,1$ (indiquant une infiltration de neutrophiles dans < 5 % des cryptes, l'absence de destruction des cryptes et l'absence d'érosions, d'ulcères ou de tissu de granulation).

Sous-scores de rectorragie et de fréquence des selles

Le début d'action a été évalué à l'aide du sous-score de fréquence des selles et du sous-score de rectorragie (score Mayo modifié partiel). La réponse initiale était définie comme une diminution ≥ 1 point et ≥ 30 % du score Mayo modifié partiel par rapport au début de l'étude, et comme une diminution du sous-score de rectorragie ≥ 1 ou un sous-score de rectorragie absolu ≤ 1 . Une réponse a été observée dès la semaine 2 chez un pourcentage plus important de patients traités par RINVOQ à 45 mg, que de patients ayant reçu le placebo.

Évaluation endoscopique et histologique

RINVOQ à 45 mg a procuré une amélioration à l'endoscopie, une rémission endoscopique et une amélioration de la muqueuse à l'examen histologique et à l'endoscopie à la semaine 8, tant chez les patients qui avaient des antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique que chez ceux qui n'en avaient pas (voir le **Tableau 50**).

Une rémission endoscopique (sous-score endoscopique de 0) avec un score histologique de Geboes $< 2,0$, indiquant l'absence de neutrophiles dans les cryptes ou la lamina propria et l'absence d'élévation du taux d'éosinophiles, l'absence de destruction des cryptes et l'absence d'érosions, d'ulcères ou de tissu de granulation, a été observée chez un pourcentage plus important de patients traités par RINVOQ à 45 mg, que de patients ayant reçu le placebo à la semaine 8 (UC-1 : 10,7 % vs 1,3 %; UC-2 : 13,5 % vs 1,7 %).

Douleurs abdominales et besoin urgent d'aller à la selle

Un pourcentage plus important de patients traités par RINVOQ à 45 mg, que de patients ayant reçu le placebo, n'ont présenté aucune douleur abdominale (UC-1 : 47 % vs 23 %; UC-2 : 54 % vs 24 %) ni aucun besoin urgent d'aller à la selle (UC-1 : 48 % vs 21 %; UC-2 : 54 % vs 26 %) à la semaine 8.

Autres résultats liés à la santé

Dans les 2 études sur le traitement d'induction, les patients traités par RINVOQ à 45 mg ont présenté une amélioration significativement plus importante par rapport au début de l'étude au niveau de la fatigue mesurée à l'aide du score FACIT-F et au niveau de la qualité de vie mesurée à l'aide du questionnaire IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* – questionnaire sur la maladie inflammatoire de l'intestin), à la semaine 8, comparativement au placebo.

Étude sur le traitement d'entretien (UC-3)

L'analyse de l'efficacité réalisée dans le cadre de l'étude UC-3 a porté sur 451 patients ayant obtenu une réponse clinique d'après le score Mayo modifié, définie comme une diminution ≥ 2 points et ≥ 30 % du score Mayo modifié par rapport au début de l'étude, et comme une diminution du sous-score de rectorragie ≥ 1 par rapport au début de l'étude ou un sous-score de rectorragie absolu ≤ 1 , après 8 semaines de traitement d'induction par RINVOQ à 45 mg. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1:1 pour recevoir RINVOQ à 15 mg, RINVOQ à 30 mg ou un placebo pendant une période maximale de 52 semaines.

Le paramètre d'évaluation principal était la rémission clinique d'après le score Mayo modifié à la semaine 52. Les paramètres d'évaluation secondaires corrigés pour la multiplicité comprenaient le maintien de la rémission clinique, la rémission clinique sans corticothérapie, l'amélioration à l'endoscopie, l'amélioration de la muqueuse à l'examen histologique et à l'endoscopie, et d'autres résultats liés à la santé.

Le paramètre d'évaluation principal a été atteint puisque le pourcentage de patients en rémission clinique à la semaine 52 a été significativement plus élevé sur le plan statistique parmi les patients traités par RINVOQ à 15 mg et à 30 mg, que parmi ceux ayant reçu le placebo (**Tableau 51**).

Tableau 51. Pourcentage de patients ayant atteint le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité, la rémission clinique à la semaine 8, dans le cadre des études UC-1 et UC-2 sur le traitement d'induction et à la semaine 52 dans le cadre de l'étude UC-3 sur le traitement d'entretien

Placebo N = 149	RINVOQ à 15 mg N = 148	RINVOQ à 30 mg N = 154	Différence entre les traitements RINVOQ à 15 mg vs placebo (IC à 95 %)	Différence entre les traitements RINVOQ à 30 mg vs placebo (IC à 95 %)
12,1 %	42,3 %	51,7 %	30,7 %* (21,7 à 39,8)	39,0 %* (29,7 à 48,2)

Abréviation : IC = intervalle de confiance.
* $p < 0,001$, différence ajustée entre les traitements (IC à 95 %).

Le taux de rémission clinique a été numériquement plus élevé chez les patients traités par RINVOQ à 30 mg, peu importe si les patients avaient ou non des antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique. Le pourcentage de patients qui avaient des antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique et qui ont atteint le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité a été de 40,5 % dans le groupe RINVOQ à 15 mg et de 49,1 % dans le groupe RINVOQ à 30 mg, comparativement à 7,5 % dans le groupe placebo. De façon similaire, le pourcentage de patients sans antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique traités par RINVOQ

qui ont obtenu une rémission clinique a été plus élevé (43,9 % dans le groupe RINVOQ à 15 mg et 54,0 % dans le groupe RINVOQ à 30 mg, comparativement à 17,6 % dans le groupe placebo).

RINVOQ à 15 mg et RINVOQ à 30 mg se sont avérés significativement supérieurs au placebo sur le plan statistique au regard de tous les paramètres d'évaluation secondaires ordonnés corrigés pour la multiplicité.

Tableau 52. Pourcentage de patients ayant atteint les paramètres d'évaluation de l'efficacité secondaires choisis à la semaine 52 dans le cadre de l'étude UC-3 sur le traitement d'entretien

Paramètre d'évaluation	Placebo N = 149	RINVOQ à 15 mg N = 148	RINVOQ à 30 mg N = 154	Différence entre les traitements RINVOQ à 15 mg vs placebo (IC à 95 %)	Différence entre les traitements RINVOQ à 30 mg vs placebo (IC à 95 %)
Maintien de la rémission clinique^a	N = 54 22,2 %	N = 47 59,2 %	N = 58 69,7 %	37,4 %* (20,3 à 54,6)	47,0 %* (30,7 à 63,3)
Avec antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique	N = 22 13,6 %	N = 17 76,5 %	N = 20 73,0 %	62,8 %	59,4 %
Sans antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique	N = 32 28,1 %	N = 30 49,4 %	N = 38 68,0 %	21,3 %	39,9 %
Rémission clinique sans corticothérapie^b	N = 54 22,2 %	N = 47 57,1 %	N = 58 68,0 %	35,4 %* (18,2 à 52,7)	45,1 %* (28,7 à 61,6)
Avec antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique	N = 22 13,6 %	N = 17 70,6 %	N = 20 73,0 %	57,0 %	59,4 %
Sans antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique	N = 32 28,1 %	N = 30 49,4 %	N = 38 65,4 %	21,3 %	37,2 %
Rémission endoscopique^c	5,6 %	24,2 %	25,9 %	18,7 %* (11,0 à 26,4)	19,4 %* (11,7 à 27,2)
Avec antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique ⁺	2,5 %	21,5 %	20,0 %	19,0 %	17,5 %
Sans antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique ⁺	9,3 %	26,8 %	31,2 %	17,5 %	21,9 %
Amélioration à l'endoscopie^d	14,5 %	48,7 %	61,6 %	34,4 %* (25,1 à 43,7)	46,3 %* (36,7 à 55,8)
Avec antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique ⁺	7,8 %	43,3 %	56,1 %	35,5 %	48,3 %
Sans antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique ⁺	22,5 %	53,6 %	66,6 %	31,1 %	44,1 %
Amélioration de la muqueuse à l'examen histologique et à l'endoscopie^e	11,9 %	35,0 %	49,8 %	23,8 %* (14,8 à 32,8)	37,3 %* (27,8 à 46,8)
Avec antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique ⁺	5,2 %	32,9 %	47,6 %	27,7 %	42,4 %
Sans antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique ⁺	20,0 %	36,9 %	51,8 %	16,9 %	31,8 %

Abréviation : IC = intervalle de confiance.

* Le nombre de patients « avec antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique » est de 81 dans le groupe placebo, de 71 dans le groupe traité par RINVOQ à 15 mg et de 73 dans le groupe traité par RINVOQ à 30 mg; le nombre de patients « sans antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique » est de 68 dans le groupe placebo, de 77 dans le groupe traité par RINVOQ à 15 mg et de 81 dans le groupe traité par RINVOQ à 30 mg.

* $p < 0,001$, différence ajustée entre les traitements (IC à 95 %).

- a. Rémission clinique d'après le score Mayo modifié à la semaine 52 parmi les patients ayant obtenu une rémission clinique à la fin du traitement d'induction.
- b. Rémission clinique d'après le score Mayo modifié à la semaine 52 et absence de corticothérapie pendant ≥ 90 jours immédiatement avant la semaine 52 parmi les patients ayant obtenu une rémission clinique à la fin du traitement d'induction.
- c. Sous-score endoscopique de 0.
- d. Sous-score endoscopique ≤ 1 sans friabilité.
- e. Sous-score endoscopique ≤ 1 sans friabilité et score de Geboes $\leq 3,1$ (indiquant une infiltration de neutrophiles dans < 5 % des cryptes, l'absence de destruction des cryptes et l'absence d'érosions, d'ulcères ou de tissu de granulation).

Activité de la maladie et symptômes

Parmi les patients qui ont obtenu une rémission clinique d'après le score Mayo modifié durant le traitement d'induction, cette rémission s'est maintenue jusqu'à la semaine 52 chez un pourcentage significativement plus élevé de patients traités par RINVOQ à 15 mg et à 30 mg, que de patients ayant reçu le placebo (**Tableau 51**).

Évaluation endoscopique et histologique

RINVOQ à 15 mg et RINVOQ à 30 mg ont procuré une amélioration à l'endoscopie, une rémission endoscopique et une amélioration de la muqueuse à l'examen histologique et à l'endoscopie à la semaine 52, tant chez les patients ayant des antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique que chez ceux qui n'en avaient pas (**Tableau 52**). Une rémission endoscopique avec un score histologique de Geboes $< 2,0$ a été observée chez un pourcentage plus important de patients traités par RINVOQ à 15 mg et à 30 mg 1 fois par jour, que de patients ayant reçu le placebo, à la semaine 52 (18 % et 19 % vs 5 %).

Dans le cadre de l'étude UC-3, l'amélioration à l'endoscopie (sous-score endoscopique ≤ 1 sans friabilité) s'est maintenue à la semaine 52 chez un pourcentage significativement plus élevé de patients traités par RINVOQ à 15 mg et à 30 mg, que de patients ayant reçu le placebo (61,6 % dans le groupe RINVOQ à 15 mg et 69,5 % dans le groupe RINVOQ à 30 mg vs 19,2 % dans le groupe placebo), parmi les patients qui avaient obtenu une telle amélioration à la fin du traitement d'induction.

Douleurs abdominales et besoin urgent d'aller à la selle

À la semaine 52, un pourcentage plus important de patients traités par RINVOQ à 15 mg et à 30 mg, que de patients ayant reçu le placebo, n'avaient présenté aucune douleur abdominale (46 % dans le groupe RINVOQ à 15 mg et 55 % dans le groupe RINVOQ à 30 mg vs 21 % dans le groupe placebo) ni aucun besoin urgent d'aller à la selle (56 % dans le groupe RINVOQ à 15 mg et 64 % dans le groupe RINVOQ à 30 mg vs 17 % dans le groupe placebo).

Autres résultats liés à la santé

Dans le cadre de l'étude sur le traitement d'entretien, les patients traités par RINVOQ à 15 mg et à 30 mg ont obtenu une amélioration significativement plus importante au niveau de la fatigue mesurée à l'aide du score FACIT-F et de la qualité de vie mesurée à l'aide du questionnaire IBDQ, à la semaine 52 par rapport au début de l'étude, comparativement aux patients ayant reçu le placebo.

Maladie de Crohn

L'efficacité et l'innocuité de RINVOQ ont été évaluées dans le cadre de 3 études cliniques de phase III multicentriques, à double insu et comparatives avec placebo : 2 études sur le traitement d'induction, CD-1 (U-EXCEED) et CD-2 (U-EXCEL), suivies d'une étude comprenant une période de traitement d'entretien de 52 semaines et une période de prolongation à long terme (étude CD-3; U-ENDURE). Les paramètres d'évaluation principaux conjoints étaient la rémission clinique et la réponse endoscopique à la semaine 12 dans les études CD-1 et CD-2, et à la semaine 52 dans l'étude CD-3.

Les patients inscrits étaient âgés de 18 à 75 ans et atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive, définie comme une fréquence quotidienne moyenne des selles très molles ou liquides ≥ 4 et (ou) un score quotidien moyen des douleurs abdominales ≥ 2 , ainsi qu'un score SES-CD (*Simple Endoscopic Score for Crohn's disease* – score endoscopique simple pour la maladie de Crohn) évalué par un laboratoire central ≥ 6 , ou ≥ 4 chez les sujets présentant une atteinte iléale isolée, en excluant la composante concernant la sténose.

Tableau 53. Résumé des données démographiques des participants aux études cliniques sur la maladie de Crohn

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (N) ^a	Âge (ans), moyenne (plage)	Femmes (%)	Antériorité moyenne de la maladie (ans) (É.-T.) ^b
Traitement d'induction						
CD-1 U-EXCEED (M14-431)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo, menée chez des patients avec antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique ^c	RINVOQ à 45 mg Placebo Comprimés, voie orale, 1 f.p.j. Principale période de traitement : 12 semaines	495	38,1 (18 à 74)	46,5	11,7 (9,04)
CD-2 U-EXCEL (M14-433)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo, menée chez des patients avec antécédents d'échec d'un	RINVOQ à 45 mg Placebo Comprimés, voie orale, 1 f.p.j. Principale période de traitement : 12 semaines	526	39,6 (18 à 74)	46,2	8,9 (9,01)

	traitement par un médicament biologique ^c ou sans antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique ^d					
Traitement d'entretien						
CD-3 U-ENDURE (M14-430)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo, menée chez les patients ayant obtenu une réponse clinique dans le cadre de l'étude CD-1 ou CD-2	RINVOQ à 30 mg RINVOQ à 15 mg Placebo Comprimés, voie orale, 1 f.p.j. Principale période de traitement : 52 semaines	502	37,7 (18 à 72)	43,6	10,1 (8,77)
Abréviations : É.-T. = écart-type; 1 f.p.j. = 1 fois par jour.						
<p>a. Nombre de sujets répartis aléatoirement et ayant reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude; dans l'étude CD-3, les 502 premiers sujets ont été inclus dans l'analyse principale de l'efficacité.</p> <p>b. Années depuis le diagnostic de maladie de Crohn.</p> <p>c. Avec antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique : réponse insatisfaisante ou intolérance à un traitement antérieur par un médicament biologique.</p> <p>d. Sans antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique : réponse insatisfaisante ou intolérance à un traitement classique, mais pas à un traitement par un médicament biologique.</p>						

Études sur le traitement d'induction (CD-1 et CD-2)

Dans le cadre des études CD-1 et CD-2, 1 021 patients (495 et 526, respectivement) ont été répartis aléatoirement pour recevoir RINVOQ à 45 mg 1 fois par jour ou un placebo pendant 12 semaines, selon un rapport d'affectation au traitement de 2:1.

Dans le cadre de l'étude CD-1, tous les patients n'avaient pas répondu de façon satisfaisante ou avaient présenté une intolérance au traitement par au moins 1 médicament biologique (patients avec antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique); 61 % d'entre eux (301/495) n'avaient pas répondu de façon satisfaisante ou avaient présenté une intolérance à au moins 2 médicaments biologiques.

Dans le cadre de l'étude CD-2, 45 % des patients (239/526) n'avaient pas répondu de façon satisfaisante ou avaient présenté une intolérance au traitement par au moins 1 médicament biologique (patients avec antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique), tandis que 55 % (287/526) n'avaient pas répondu de façon satisfaisante ou avaient présenté une intolérance au traitement classique, mais avaient répondu au traitement par un médicament biologique ou l'avaient toléré (patients sans antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique).

Au début des études CD-1 et CD-2, 34 % et 36 % des patients recevaient des corticostéroïdes, 7 % et 3 % recevaient des immunomodulateurs, et 15 % et 25 % recevaient des aminosalicylates, respectivement.

Dans les 2 études, les patients qui recevaient des corticostéroïdes au départ ont entrepris l'arrêt graduel de la corticothérapie à compter de la semaine 4.

Les 2 études comprenaient une période de prolongation du traitement de 12 semaines avec RINVOQ à 30 mg 1 fois par jour chez les patients qui recevaient RINVOQ à 45 mg 1 fois par jour et qui n'avaient pas obtenu une réponse clinique d'après la fréquence des selles / le score des douleurs abdominales (réduction \geq 30 % de la fréquence quotidienne moyenne des selles très molles ou liquides et [ou] réduction \geq 30 % du score quotidien moyen des douleurs abdominales, sans augmentation par rapport au début de l'étude dans les 2 cas) à la semaine 12.

Résultats des études

Activité de la maladie et symptômes

Dans le cadre des études CD-1 et CD-2, un pourcentage significativement plus élevé de patients traités par RINVOQ à 45 mg ont atteint le paramètre d'évaluation principal conjoint, soit la rémission clinique à la semaine 12, comparativement au placebo (**Tableau 54**). Dans les 2 études, le début d'action a été rapide et le pourcentage de patients traités par RINVOQ à 45 mg ayant obtenu une réponse clinique RC-100 dès la semaine 2 a été significativement plus grand, comparativement au placebo (**Tableau 54**). Un pourcentage significativement plus élevé de patients traités par RINVOQ étaient en rémission clinique à la semaine 4, comparativement au placebo (**Tableau 54**).

Un pourcentage statistiquement plus important de patients traités par RINVOQ à 45 mg ont obtenu une rémission clinique sans corticothérapie à la semaine 12, comparativement au placebo, tant dans l'étude CD-1 que dans l'étude CD-2 (**Tableau 54**).

Évaluation endoscopique

Dans le cadre des études CD-1 et CD-2, un pourcentage significativement plus élevé de patients traités par RINVOQ à 45 mg ont obtenu une réponse endoscopique (paramètre d'évaluation principal conjoint) à la semaine 12, comparativement au placebo (**Tableau 54**). Des améliorations ont également été observées au niveau de l'absence d'ulcères à l'endoscopie (cicatrisation de la muqueuse) chez les patients traités par RINVOQ à 45 mg.

Tableau 54. Pourcentage de patients ayant atteint les paramètres d'évaluation de l'efficacité principaux et les autres paramètres d'évaluation de l'efficacité dans le cadre des études CD-1 et CD-2 sur le traitement d'induction

Étude	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	Placebo N = 171	UPA à 45 mg N = 324	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Placebo N = 176	UPA à 45 mg N = 350	Différence entre les traitements (IC à 95 %)
Paramètres d'évaluation principaux conjoints à la semaine 12						
Rémission clinique ^a	14 %	40 %	26 %	22 %	51 %	29 %

Étude	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	Placebo N = 171	UPA à 45 mg N = 324	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Placebo N = 176	UPA à 45 mg N = 350	Différence entre les traitements (IC à 95 %)
			(19 à 33)*			(21 à 36)*
Avec antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique				N = 78 14 %	N = 161 47 %	33 % (22 à 44)
Sans antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique				N = 98 29 %	N = 189 54 %	26 % (14 à 37)
Réponse endoscopique ^b	4 %	35 %	31 % (25 à 37)*	13 %	46 %	33 % (26 à 40)*
Avec antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique				N = 78 9 %	N = 161 38 %	29 % (19 à 39)
Sans antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique				N = 98 16 %	N = 189 52 %	36 % (25 à 46)
Autres paramètres d'évaluation à la semaine 12						
Rémission clinique d'après le score CDAI ^c	21 %	39 %	18 % (10 à 26)*	29 %	49 %	21 % (13 à 29)*
Réponse clinique (RC-100) ^d	27 %	51 %	23 % (14 à 31)*	37 %	57 %	20 % (11 à 28)*
Rémission clinique sans corticothérapie ^{a,e}	N = 60 7 %	N = 108 37 %	30 % (19 à 41)*	N = 64 13 %	N = 126 44 %	33 % (22 à 44)*
Rémission endoscopique ^f	2 %	19 %	17 % (12 à 22)*	7 %	29 %	22 % (16 à 28)*
Paramètres évaluant le début d'action rapide						
Rémission clinique à la semaine 4 ^a	9 %	32 %	23 % (17 à 30)*	15 %	36 %	21 % (14 à 28)*

Étude	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	Placebo N = 171	UPA à 45 mg N = 324	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Placebo N = 176	UPA à 45 mg N = 350	Différence entre les traitements (IC à 95 %)
RC-100 à la semaine 2 ^d	12 %	33 %	21 % (14 à 28)*	20 %	32 %	12 % (4 à 19)**

Abréviations : IC = intervalle de confiance; UPA = upadacitinib; CDAI = *Crohn's Disease Activity Index* (indice d'activité de la maladie de Crohn); RC-100 = réponse clinique 100 (diminution du score CDAI initial d'au moins 100 points); SES-CD = *Simple Endoscopic Score for Crohn's disease* (score endoscopique simple pour la maladie de Crohn).

* $p < 0,001$, différence ajustée entre les traitements (IC à 95 %).

** $p < 0,01$, différence ajustée entre les traitements (IC à 95 %).

*** Valeur de p nominale $< 0,001$ pour la comparaison entre l'upadacitinib et le placebo, différence ajustée entre les traitements (IC à 95 %).

- Fréquence quotidienne moyenne des selles très molles ou liquides $\leq 2,8$ et score quotidien moyen des douleurs abdominales $\leq 1,0$, sans augmentation par rapport au début de l'étude dans les 2 cas.
- Diminution $> 50\%$ du score SES-CD par rapport au début de l'étude sur le traitement d'induction (ou diminution ≥ 2 points par rapport au début de l'étude sur le traitement d'induction chez les patients présentant un score SES-CD de 4 au début de l'étude sur le traitement d'induction).
- Score CDAI < 150 .
- Diminution ≥ 100 points du score CDAI par rapport au début de l'étude.
- Arrêt de la corticothérapie et obtention d'une rémission clinique parmi les patients qui prenaient des corticostéroïdes au début de l'étude.
- Score SES-CD ≤ 4 et diminution ≥ 2 points par rapport au début de l'étude, sans sous-score > 1 à aucune des variables individuelles.

Autres résultats liés à la santé

Dans le cadre des études CD-1 et CD-2, les patients traités par RINVOQ à 45 mg ont présenté une amélioration significativement plus importante par rapport au début de l'étude au niveau de la fatigue mesurée à l'aide du score FACIT-F et au niveau de la qualité de vie mesurée à l'aide du questionnaire IBDQ, à la semaine 12, comparativement au placebo.

Étude sur le traitement d'entretien (CD-3)

L'analyse de l'efficacité réalisée dans le cadre de l'étude CD-3 a porté sur 502 patients qui avaient obtenu une réponse clinique d'après la fréquence des selles / le score des douleurs abdominales avec le traitement d'induction de 12 semaines par RINVOQ à 45 mg 1 fois par jour. Les patients ont été de nouveau répartis aléatoirement pour recevoir un traitement d'entretien par RINVOQ à 15 mg ou à 30 mg 1 fois par jour ou un placebo pendant 52 semaines, ce qui représente un total d'au moins 64 semaines de traitement.

Activité de la maladie et symptômes

Un pourcentage significativement plus élevé de patients traités par RINVOQ à 15 mg et à 30 mg ont obtenu une rémission clinique, un paramètre d'évaluation principal conjoint, à la semaine 52, comparativement au placebo (**Tableau 55**).

Chez les patients qui ont obtenu une rémission clinique avec le traitement d'induction, celle-ci s'est maintenue à la semaine 52 chez un pourcentage plus important de patients traités par RINVOQ à 15 mg et à 30 mg que de patients ayant reçu le placebo, dans le cadre de l'étude sur le traitement d'entretien. Des différences au niveau des taux de rémission clinique ont été observées dès la semaine 4 de l'étude sur le traitement d'entretien chez les patients ayant reçu RINVOQ à 15 mg et à 30 mg, comparativement au placebo.

Tableau 55. Pourcentage de patients ayant atteint les paramètres d'évaluation de l'efficacité principaux et les autres paramètres d'évaluation de l'efficacité à la semaine 52 dans le cadre de l'étude CD-3 sur le traitement d'entretien

Groupe de traitement	Placebo ⁺ N = 165	UPA à 15 mg N = 169	UPA à 30 mg N = 168	Différence entre les traitements UPA à 15 mg vs placebo (IC à 95 %)	Différence entre les traitements UPA à 30 mg vs placebo (IC à 95 %)
Paramètres d'évaluation principaux conjoints					
Rémission clinique ^a	14 %	36 %	46 %	22 % (14 à 30)*	32 % (23 à 40)*
Avec antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique	N = 126 9 %	N = 124 32 %	N = 127 43 %	24 % (14 à 33)	34 % (24 à 44)
Sans antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique	N = 39 33 %	N = 45 44 %	N = 41 59 %	12 % (9 à 33)	26 % (5 à 47)
Réponse endoscopique ^b	7 %	28 %	40 %	21 % (14 à 28)*	34 % (26 à 41)*
Avec antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique	N = 126 4 %	N = 124 23 %	N = 127 39 %	19 % (11 à 27)	35 % (26 à 44)
Sans antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique	N = 39 18 %	N = 45 40 %	N = 41 44 %	22 % (3 à 41)	26 % (7 à 45)
Autres paramètres d'évaluation					
Rémission clinique d'après le score CDAI ^c	15 %	37 %	48 %	24 % (15 à 32)*	33 % (24 à 42)*
Réponse clinique (RC-100) ^d	15 %	41 %	51 %	27 % (18 à 36)*	36 % (28 à 45)*
Rémission clinique sans corticothérapie ^{e,e}	N = 61 5 %	N = 63 38 %	N = 63 38 %	33 % (20 à 46)*	34 % (21 à 46)*
Maintien de la rémission clinique ^{a,f}	N = 101 20 %	N = 105 50 %	N = 105 60 %	32 % (20 à 44)*	40 % (28 à 52)*
Rémission endoscopique ^g	5 %	19 %	29 %	14 % (8 à 21)*	24 % (16 à 31)*
Rémission clinique et rémission endoscopique	4 %	14 %	23 %	10 % (4 à 16)**	18 % (11 à 25)*
<p>Abréviations : UPA = upadacitinib; IC = intervalle de confiance; CDAI = <i>Crohn's Disease Activity Index</i> (indice d'activité de la maladie de Crohn); RC-100 = réponse clinique 100 (diminution du score CDAI initial d'au moins 100 points); SES-CD = <i>Simple Endoscopic Score for Crohn's disease</i> (score endoscopique simple pour la maladie de Crohn).</p> <p>Note : L'étude avait la puissance nécessaire pour déterminer la signification statistique dans la population globale, mais pas dans les sous-groupes de sujets qui avaient des antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique ou qui n'avaient pas d'antécédents d'échec d'un traitement par un médicament biologique.</p> <p>* Le groupe placebo comprenait les patients qui avaient obtenu une réponse clinique d'après la fréquence des selles / le score des douleurs abdominales avec RINVOQ à 45 mg à la fin de l'étude sur le traitement d'induction et qui ont été répartis aléatoirement pour recevoir le placebo au début de l'étude sur le traitement d'entretien.</p>					

Groupe de traitement	Placebo ⁺ N = 165	UPA à 15 mg N = 169	UPA à 30 mg N = 168	Différence entre les traitements UPA à 15 mg vs placebo (IC à 95 %)	Différence entre les traitements UPA à 30 mg vs placebo (IC à 95 %)
<p>* $p < 0,001$, différence ajustée entre les traitements (IC à 95 %). ** $p < 0,01$, différence ajustée entre les traitements (IC à 95 %). *** Valeur de p nominale $< 0,001$ pour la comparaison entre l'upadacitinib et le placebo, différence ajustée entre les traitements (IC à 95 %). **** Valeur de p nominale $< 0,01$ pour la comparaison entre l'upadacitinib et le placebo, différence ajustée entre les traitements (IC à 95 %).</p> <p>a. Fréquence quotidienne moyenne des selles très molles ou liquides $\leq 2,8$ et score quotidien moyen des douleurs abdominales $\leq 1,0$, sans augmentation par rapport au début de l'étude dans les 2 cas. b. Diminution $> 50\%$ du score SES-CD par rapport au début de l'étude sur le traitement d'induction (ou diminution ≥ 2 points par rapport au début de l'étude sur le traitement d'induction chez les patients présentant un score SES-CD de 4 au début de l'étude sur le traitement d'induction). c. Score CDAI < 150. d. Diminution ≥ 100 points du score CDAI par rapport au début de l'étude. e. Absence de corticothérapie pendant 90 jours avant la semaine 52 et obtention d'une rémission clinique parmi les patients qui prenaient des corticostéroïdes au début du traitement d'induction. Parmi tous les patients, 35 % des patients du groupe traité par RINVOQ à 15 mg, 45 % des patients du groupe traité par RINVOQ à 30 mg et 14 % des patients du groupe placebo ne prenaient plus de corticostéroïdes pendant 90 jours avant la semaine 52 et étaient en rémission clinique. f. Défini comme l'obtention d'une rémission clinique à la semaine 52 parmi les patients qui avaient obtenu une telle rémission au début de l'étude sur le traitement d'entretien. g. Score SES-CD ≤ 4 et diminution ≥ 2 points par rapport au début de l'étude, sans sous-score > 1 à aucune des variables individuelles.</p>					

Évaluation endoscopique

Dans le cadre de l'étude CD-3, un pourcentage significativement plus élevé de patients traités par RINVOQ à 15 mg et à 30 mg ont obtenu une réponse endoscopique (paramètre d'évaluation principal conjoint) à la semaine 52, comparativement au placebo (**Tableau 55**). Des améliorations ont également été observées au niveau de l'absence d'ulcères à l'endoscopie (cicatrisation de la muqueuse) chez les patients traités par RINVOQ à 15 mg ou à 30 mg.

Disparition des manifestations extra-intestinales

Une disparition des manifestations extra-intestinales (p. ex. affections articulaires, affections cutanées, anémie) a été observée à la semaine 52 chez un pourcentage plus important de patients traités par RINVOQ à 15 mg (25 %) et chez un pourcentage significativement plus élevé de patients traités par RINVOQ à 30 mg (36 %), comparativement à ceux ayant reçu le placebo (15 %).

Autres résultats liés à la santé

Dans le cadre de l'étude CD-3, les patients traités par RINVOQ à 30 mg ont obtenu une amélioration significativement plus importante par rapport au début de l'étude au niveau de la fatigue mesurée à l'aide du score FACIT-F, à la semaine 52, comparativement aux patients ayant reçu le placebo. Les patients traités par RINVOQ à 15 mg et à 30 mg ont présenté une amélioration significativement plus importante par rapport au début de l'étude au niveau de la qualité de vie mesurée à l'aide du questionnaire IBDQ, à la semaine 52, comparativement aux patients ayant reçu le placebo.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale (études à dose unique et à doses répétées)

Dans le cadre des études non cliniques, une diminution du taux de lymphocytes circulants et de la cellularité des tissus lymphoïdes a été observée chez le rat et chez le chien à des doses cliniquement pertinentes, parallèlement à une suppression de l'érythropoïèse. Dans le cadre de l'étude de 39 semaines chez le chien, des effets secondaires associés aux infections opportunistes induites par l'immunosuppression, comme la gale démodectique chez le chien, ont été observés lorsque l'exposition était environ 2 fois celle prévue (ASC) avec la dose clinique de 15 mg par jour, lorsque l'exposition était semblable à celle associée à la dose clinique de 30 mg par jour et lorsque l'exposition était 0,9 fois celle prévue avec la dose maximale recommandée chez l'être humain, soit 45 mg par jour, mais sans diminution du nombre de lymphocytes circulants ni de la cellularité des tissus lymphoïdes. Les évaluations de l'immunotoxicité chez des rats mâles et femelles ont mis en évidence une suppression complète de la production d'anticorps IgM et IgG en réponse à l'injection d'un antigène test (hémocyanine de patelle), à tous les paliers de dose d'upadacitinib (de 5 à 50 mg/kg/jour) chez les individus juvéniles, et une suppression dépendante de la dose de la production d'anticorps IgM et IgG à tous les paliers de dose (de 5 à 60 mg/kg/jour) chez les individus adultes. La diminution de la production d'anticorps a été plus importante que la diminution du nombre de lymphocytes chez le rat. Les résultats obtenus chez les rats juvéniles et les rats adultes indiquent une suppression de la production d'anticorps liée à l'upadacitinib, qui concorde avec l'inhibition des JAK.

Cancérogénicité

Le potentiel cancérogène de l'upadacitinib a été évalué sur des rats Sprague-Dawley et des souris Tg.rasH2. Aucun signe de tumorigénicité n'a été observé chez les rats mâles et femelles traités par l'upadacitinib pendant une période maximale de 101 semaines à des doses orales allant jusqu'à 15 et 20 mg/kg/jour, respectivement (environ 4 et 10 fois la dose clinique de 15 mg, 2 et 5 fois la dose clinique de 30 mg, et 1,7 et 4 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'être humain de 45 mg en fonction de l'ASC pour les mâles et les femelles, respectivement). Aucun signe de tumorigénicité n'a été observé chez les souris Tg.rasH2 mâles et femelles ayant reçu l'upadacitinib pendant 26 semaines à des doses orales allant jusqu'à 20 mg/kg/jour, avec lesquelles l'exposition générale à l'upadacitinib était semblable à celle prévue avec la dose maximale recommandée chez l'être humain de 45 mg par jour.

Génotoxicité

L'upadacitinib n'est ni mutagène ni génotoxique d'après les résultats des tests in vitro de mutagenicité bactérienne (test d'Ames), d'un test in vitro d'aberration chromosomique sur lymphocytes du sang périphérique humain et d'un test du micronoyau de la moelle osseuse effectué in vivo chez des rats mâles pour détecter les mutations génétiques et les aberrations chromosomiques.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

L'upadacitinib a été tératogène chez le rat et le lapin à des doses 1,6 et 15 fois la dose clinique quotidienne de 15 mg, 0,8 et 7,6 fois la dose clinique quotidienne de 30 mg, et 0,6 et 6 fois la dose

maximale recommandée chez l'être humain de 45 mg par jour (d'après l'ASC à des doses orales maternelles de 4 mg/kg/jour et de 25 mg/kg/jour, respectivement).

L'upadacitinib a été administré par voie orale à des rates gravides pendant la période d'organogenèse, du jour 6 au jour 17 de la gestation, dans le cadre de 2 études sur le développement embryofœtal chez le rat, et s'est avéré tératogène à tous les paliers de dose étudiés chez le rat, sauf à la dose la plus faible, soit 1,5 mg/kg/jour, avec laquelle l'exposition générale à l'upadacitinib a été environ 0,3 fois celle associée à la dose de 15 mg, 0,15 fois celle associée à la dose de 30 mg et 0,10 fois celle associée à la dose maximale recommandée chez l'être humain selon l'ASC, soit 45 mg par jour.

L'administration d'une dose orale d'upadacitinib de 4, 5, 25 et 75 mg/kg/jour à la mère s'est traduite par une augmentation de la fréquence de 2 malformations squelettiques particulières (déformation de l'humérus et des omoplates); à la dose de 75 mg/kg/jour (exposition environ 84 fois celle associée à la dose de 15 mg, 43 fois celle associée à la dose de 30 mg et 31 fois celle associée à la dose maximale recommandée chez l'être humain de 45 mg selon l'ASC), une augmentation de la fréquence des déformations osseuses au niveau des pattes avant et arrière a été observée en l'absence de toxicité maternelle. Aux doses de 25 et 75 mg/kg/jour, une augmentation du nombre de côtes déformées, une variation squelettique, a également été attribuée à l'upadacitinib.

L'upadacitinib a été administré par voie orale à des lapines gravides pendant la période d'organogenèse, du jour 7 au jour 19 de la gestation, dans le cadre d'une étude sur le développement embryofœtal chez le lapin. Il s'est avéré tératogène lorsqu'il a été administré à raison de 25 mg/kg/jour. Des effets sur le développement ont été observés chez le lapin avec la dose de 25 mg/kg/jour, notamment une augmentation du nombre de pertes post-implantation, de résorptions totales et précoces, et de fœtus de faible poids, et une augmentation dans la fréquence des malformations cardiaques. Une toxicité maternelle a également été observée dans le groupe ayant reçu la dose de 25 mg/kg/jour et s'est manifestée par une perte de poids, une diminution de la consommation de nourriture et une augmentation du nombre de gestations avortées. L'exposition générale à l'upadacitinib à la dose sans effet de 10 mg/kg/jour a été environ 2 fois celle associée à la dose clinique de 15 mg par jour, environ la même que celle associée à la dose de 30 mg par jour et 0,8 fois celle associée à la dose maximale recommandée chez l'être humain de 45 mg par jour.

Une étude sur le développement pré- et postnatal chez le rat a évalué le développement de la progéniture après l'exposition de la mère au médicament depuis l'implantation jusqu'à la lactation et le sevrage. Puisque les effets induits durant cette période peuvent prendre du temps avant de se manifester, l'observation s'est poursuivie jusqu'à la maturité sexuelle des petits. Les mères ont reçu le médicament par voie orale du jour 6 de la gestation au jour 20 de la lactation. L'upadacitinib n'a exercé aucun effet sur les paramètres évaluant le comportement et la reproduction chez la mère et les ratons à aucun des paliers de dose évalués (2,5, 5 et 10 mg/kg/jour).

Dans le cadre d'une étude ayant évalué la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez des rats, l'upadacitinib n'a exercé aucun effet sur la fertilité à des doses administrées par voie orale allant jusqu'à 50 mg/kg/jour chez le mâle et jusqu'à 75 mg/kg/jour chez la femelle. Toutefois, le maintien de la gestation a été compromis aux doses administrées par voie orale de 25 et 75 mg/kg/jour, comme l'a montré l'augmentation liée à la dose du nombre de résorptions fœtales ayant entraîné une perte post-implantation qui a été attribuée aux effets tératogènes/développementaux de l'upadacitinib chez le rat. La dose de 5 mg/kg/jour a été la dose sans effet sur le développement embryonnaire initial.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **RINVOQ**[®]

comprimés d'upadacitinib à libération prolongée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **RINVOQ** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **RINVOQ** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Infections graves

- Vous ne devez pas prendre RINVOQ si vous avez une infection, peu importe le type.
- RINVOQ est un médicament qui agit sur le système immunitaire. Il peut diminuer la capacité de votre corps à combattre les infections, comme la tuberculose, le zona ou la cryptococcose, et les infections causées par d'autres bactéries, champignons ou virus qui peuvent se propager dans tout le corps.
- Dans certains cas, ces infections peuvent nécessiter une hospitalisation ou entraîner la mort.
- La plupart des patients traités par RINVOQ qui ont contracté ces infections prenaient également d'autres médicaments, comme le méthotrexate ou des corticostéroïdes. Ces médicaments peuvent faire que l'organisme a plus de mal à combattre les infections.
- Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous présentez des signes ou des symptômes d'infection tels que :
 - fièvre, sueurs, frissons;
 - courbatures;
 - toux;
 - essoufflement;
 - présence de sang dans les expectorations;
 - perte de poids;
 - sensation de chaleur, rougeur ou douleur au niveau de la peau ou plaies sur le corps;
 - diarrhée ou maux d'estomac;
 - sensation de brûlure en urinant ou besoin plus fréquent d'uriner;
 - grande fatigue.
- Votre professionnel de la santé vous surveillera pendant et après votre traitement par RINVOQ pour déceler tout signe ou symptôme d'infection.

Cancers

- Des cas de lymphome, de cancer de la peau et d'autres cancers ont été signalés chez des patients traités par RINVOQ.
- Votre professionnel de la santé vous surveillera de près pour déceler tout signe ou symptôme de cancer ou d'autres affections graves pendant le traitement par RINVOQ.

Caillots de sang

- Une thrombose veineuse profonde (caillots de sang dans les veines des jambes), une embolie pulmonaire (caillots de sang dans les poumons) ou une thrombose artérielle (caillot de sang dans une artère) sont survenues chez des patients prenant RINVOQ et d'autres médicaments semblables. Ces caillots de sang peuvent mettre la vie en danger et entraîner la mort.
- Cessez de prendre RINVOQ et consultez immédiatement un médecin si vous présentez tout signe ou symptôme d'un caillot de sang dans :
 - une jambe (p. ex. enflure, douleur ou sensibilité dans une jambe);
 - les poumons (p. ex. douleur à la poitrine ou essoufflement soudains et inexplicables).

Problèmes cardiaques majeurs

- Des problèmes cardiaques majeurs ont été signalés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par d'autres médicaments similaires (inhibiteurs de Janus kinases).
- Discutez avec votre professionnel de la santé des facteurs de risque possibles de maladies du cœur avant de prendre RINVOQ.
- Cessez de prendre RINVOQ et consultez immédiatement un médecin si vous présentez les symptômes d'un problème cardiaque comme une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC). Voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour connaître les symptômes liés à ces affections.

Pourquoi utilise-t-on RINVOQ?

RINVOQ est utilisé pour traiter :

- les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, lorsque le méthotrexate n'a pas été efficace ou n'a pas été bien toléré. RINVOQ peut être pris seul ou en association avec d'autres médicaments;
- les adultes atteints de rhumatisme psoriasique, lorsque le traitement par d'autres médicaments n'a pas été efficace ou n'a pas été bien toléré. RINVOQ peut être pris seul ou en association avec le méthotrexate;
- les adultes atteints de spondylarthrite axiale évolutive (spondylarthrite ankylosante et spondylarthrite axiale non radiographique), lorsque le traitement par d'autres médicaments n'a pas été efficace ou n'est pas approprié. La spondylarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondylarthrite axiale non radiographique) est une maladie principalement caractérisée par une inflammation de la colonne vertébrale. RINVOQ peut être pris seul ou en association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS);
- les adultes et les adolescents âgés de 12 ans ou plus pesant au moins 40 kg atteints d'eczéma (aussi appelé dermatite atopique) modéré à grave réfractaire, lorsque le traitement par d'autres médicaments n'a pas été efficace ou n'a pas été bien toléré. RINVOQ peut être pris avec ou sans corticostéroïdes topiques;
- les adultes atteints de colite ulcéreuse, lorsque le traitement par d'autres médicaments n'a pas été efficace ou n'a pas été bien toléré;
- les adultes atteints de la maladie de Crohn, lorsque le traitement par d'autres médicaments n'a pas été efficace ou n'a pas été bien toléré.

Comment RINVOQ agit-il?

RINVOQ est un inhibiteur de « Janus kinases » (JAK), enzymes présentes dans le corps qui aident normalement à activer le système immunitaire au besoin. Toutefois, lorsque le système immunitaire est trop actif, cela peut causer de l'inflammation qui peut se traduire par de l'enflure, de la rougeur et (ou) des douleurs.

RINVOQ agit en se liant aux enzymes JAK pour en réduire l'activité.

Polyarthrite rhumatoïde

Chez les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, RINVOQ peut contribuer à réduire l'inflammation et à atténuer les signes et les symptômes de la maladie, comme la sensibilité et les douleurs au niveau des articulations. Il peut également aider à ralentir les dommages aux os et aux articulations.

Rhumatisme psoriasique

Chez les personnes atteintes de rhumatisme psoriasique, RINVOQ peut contribuer à réduire l'inflammation et à atténuer les signes et les symptômes de la maladie, comme les douleurs, les raideurs et l'enflure au niveau des articulations, les éruptions cutanées et la fatigue. Il peut également aider à ralentir les dommages aux os et aux articulations.

Spondylarthrite axiale

- Spondylarthrite ankylosante (spondylarthrite axiale radiographique)

Chez les personnes atteintes de spondylarthrite ankylosante, RINVOQ peut aider à réduire l'inflammation et à atténuer les signes et les symptômes comme le mal de dos, notamment la nuit, et les raideurs. Ces effets peuvent aider à améliorer votre qualité de vie liée à la santé.

- Spondylarthrite axiale non radiographique

Chez les personnes atteintes de spondylarthrite axiale non radiographique, RINVOQ peut aider à réduire l'inflammation et à atténuer les signes et les symptômes comme le mal de dos, notamment la nuit, et les raideurs. Ces effets peuvent aider à améliorer votre qualité de vie liée à la santé.

Eczéma (dermatite atopique)

Chez les personnes atteintes d'eczéma qui présentent de l'inflammation, RINVOQ peut améliorer l'état de la peau, atténuer les démangeaisons, et réduire les poussées, les symptômes globaux et les répercussions de la maladie sur la qualité de vie.

Colite ulcéreuse

Chez les personnes atteintes de colite ulcéreuse, RINVOQ peut contribuer à maîtriser l'inflammation dans le gros intestin. RINVOQ peut atténuer les signes et les symptômes de la maladie, comme les douleurs abdominales et les saignements rectaux, et réduire le besoin urgent d'aller aux toilettes et le nombre de visites aux toilettes. Il peut également vous aider à accomplir vos activités quotidiennes habituelles et améliorer votre qualité de vie liée à la santé.

Maladie de Crohn

Chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn, RINVOQ aide à maîtriser l'inflammation de la muqueuse intestinale. RINVOQ peut atténuer les signes et les symptômes de la maladie, comme les selles molles et fréquentes, et les douleurs abdominales. Il peut également vous aider à accomplir vos activités quotidiennes habituelles, réduire votre fatigue et améliorer votre qualité de vie liée à la santé.

Quels sont les ingrédients de RINVOQ?

Ingrédient médicamenteux : upadacitinib (sous forme d'upadacitinib hémihydraté)

Ingrédients non médicamenteux : oxyde de fer noir (E172)/oxyde ferrosferrique (comprimés à 15 mg seulement), hypromellose, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172) (comprimés à 45 mg seulement), macrogol/polyéthylène glycol, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique, silice (colloïdale anhydre)/dioxyde de silicium colloïdal, talc, acide tartrique et dioxyde de titane (E171). Les comprimés sont sans gluten.

RINVOQ se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés d'upadacitinib à libération prolongée à 15 mg, à 30 mg et à 45 mg

N'utilisez pas RINVOQ dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à l'upadacitinib ou à l'un des autres ingrédients composant RINVOQ.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir RINVOQ, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous avez ou avez eu la tuberculose.
 - Vous devrez peut-être subir des tests de dépistage de la tuberculose avant de prendre RINVOQ.
 - Si vous avez une toux persistante, de la fièvre ou des sueurs nocturnes ou si vous perdez du poids pendant le traitement par RINVOQ, signalez-le à votre professionnel de la santé. Il pourrait s'agir des signes d'une tuberculose.
- si vous avez eu le zona.
 - La prise de RINVOQ pourrait le faire revenir.
 - Si vous présentez une éruption cutanée douloureuse à cloques pendant le traitement par RINVOQ, signalez-le à votre professionnel de la santé. Il pourrait s'agir d'un signe de zona.
 - Si vous êtes d'origine asiatique, cela pourrait accroître votre risque de zona.
- si vous avez ou avez eu des problèmes de foie ou l'hépatite B ou C.
- si vous avez reçu récemment ou prévoyez recevoir prochainement un vaccin. Vous ne devez pas recevoir certains types de vaccins pendant le traitement par RINVOQ.
- si vous avez ou avez eu un cancer, ou si vous fumez ou avez fumé par le passé. Votre professionnel de la santé décidera si vous pouvez quand même recevoir RINVOQ.
- si vous présentez un risque élevé de cancer de la peau, si vous remarquez une nouvelle lésion ou si vous constatez un changement dans l'apparence d'une région de votre peau.
- si vous présentez ou avez déjà présenté des problèmes cardiaques ou des facteurs de risque de maladies du cœur, tels que :
 - tension artérielle élevée;
 - taux élevés de cholestérol;
 - tabagisme actuel ou antérieur.
- si vous avez des douleurs à l'estomac (abdominales) inexplicables.
- si vous avez ou avez eu une diverticulite (inflammation de certaines parties du gros intestin) ou une perforation gastro-intestinale (déchirures de l'estomac ou de l'intestin).
 - Certaines personnes prenant RINVOQ peuvent avoir des déchirures de l'estomac ou de l'intestin.
 - Les patients qui prennent des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des corticostéroïdes ou ceux qui ont une diverticulite sont plus susceptibles d'avoir une perforation gastro-intestinale.
- si vous présentez un faible nombre de globules dans le sang.
 - Le traitement par RINVOQ peut être associé à l'anémie (faible nombre de globules rouges), à la neutropénie ou à la lymphopénie (faible nombre de globules blancs).
- si vous présentez une douleur et (ou) une faiblesse musculaire.
- si vous avez des problèmes graves aux reins ou vos problèmes aux reins préexistants s'aggravent.

Autres mises en garde

Analyses de sang

Vous devrez peut-être subir des analyses de sang avant de commencer à prendre RINVOQ. Elles pourraient devoir être répétées pendant le traitement. Elles aideront votre professionnel de la santé à connaître les effets de RINVOQ sur votre sang et à surveiller le fonctionnement de votre foie.

Grossesse et allaitement

- Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir, demandez conseil à votre professionnel de la santé avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas utiliser RINVOQ si vous êtes enceinte.
- Vous devez éviter de devenir enceinte pendant le traitement par RINVOQ. Celui-ci pourrait nuire à l'enfant à naître. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par RINVOQ, et pendant au moins 4 semaines après la dernière dose. Si vous devenez enceinte durant cette période, informez-en votre professionnel de la santé immédiatement.
- Vous ne devez pas prendre RINVOQ si vous allaitez. On ignore si RINVOQ passe dans le lait maternel. Votre professionnel de la santé et vous devrez décider entre prendre RINVOQ ou allaiter. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant votre traitement par RINVOQ.

Adultes âgés de 65 ans ou plus

Les effets secondaires, y compris les effets secondaires graves, étaient plus fréquents chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

Si vous avez 65 ans ou plus, vous pourriez présenter un risque accru d'infections, de problèmes cardiaques (notamment de crise cardiaque) et de certains types de cancer. Votre médecin discutera avec vous pour déterminer si le traitement par RINVOQ vous convient.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec RINVOQ :

- des médicaments pour traiter les infections causées par les champignons (comme : kétoconazole, itraconazole, posaconazole ou voriconazole);
- un médicament pour traiter les infections causées par les bactéries, appelé clarithromycine;
- un médicament pour traiter les infections causées par les bactéries comme la tuberculose, appelé rifampicine;
- un médicament pour prévenir les convulsions, appelé phénytoïne;
- des médicaments qui agissent sur le système immunitaire (comme : azathioprine, cyclosporine et tacrolimus);
- des médicaments qui pourraient augmenter votre risque de perforation gastro-intestinale, c'est-à-dire une déchirure de la paroi de l'estomac ou de l'intestin (comme : anti-inflammatoires non stéroïdiens, opioïdes et corticostéroïdes);
- une plante médicinale utilisée principalement pour traiter la dépression, appelée millepertuis (*Hypericum perforatum*);
- des produits ou jus contenant du pamplemousse. Évitez de manger ou de boire des produits ou des jus contenant du pamplemousse pendant le traitement par RINVOQ.

Ces produits pourraient avoir un effet sur la quantité de RINVOQ dans votre sang.

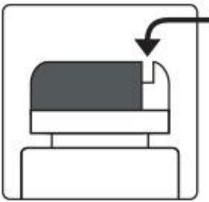
Comment RINVOQ s'administre-t-il?

- Prenez RINVOQ exactement comme votre professionnel de la santé vous le demande.
- Prenez-le 1 fois par jour, avec ou sans nourriture.
- Avalez les comprimés entiers, avec de l'eau, vers la même heure chaque jour.
- Vous ne devez PAS les couper, les écraser ou les croquer.
- Ne changez pas votre dose.
- N'arrêtez pas de prendre RINVOQ sans en avoir d'abord parlé à votre professionnel de la santé.

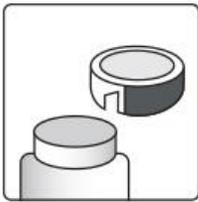
Votre professionnel de la santé peut vous prescrire RINVOQ seul ou en association avec un autre médicament. Si vous recevez un autre médicament avec RINVOQ, votre professionnel de la santé vous expliquera comment le prendre. Assurez-vous de lire le feuillet d'accompagnement de l'autre médicament en plus de celui-ci. Le programme de soutien aux patients AbbVie Care (1-866-848-6472) est également mis à votre disposition si vous avez des questions sur votre traitement.

Comment ouvrir le flacon et perforer l'opercule :

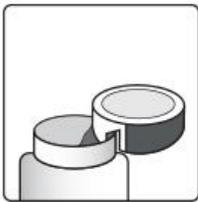
Les comprimés RINVOQ vous seront remis dans des flacons. Chaque flacon est scellé avec un opercule (pellicule d'aluminium) et fermé avec un capuchon. Le capuchon est muni d'un outil pouvant vous aider à perforer l'opercule.



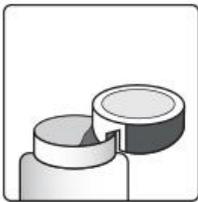
1. Remarquer que le capuchon du flacon de RINVOQ sert également de perforateur d'opercule.



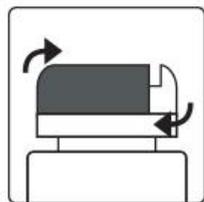
2a. Appuyer sur le capuchon du flacon et, en même temps, tourner le capuchon dans le sens contraire des aiguilles d'une montre pour l'enlever.



2b. Retourner le capuchon. Placer le perforateur à proximité du bord de l'opercule.



3. Enfoncer le perforateur dans l'opercule. Déplacer le perforateur le long du bord de l'opercule pour découper celui-ci en entier.



4. Prendre un comprimé et remettre le capuchon sur le flacon.

Dose habituelle

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique ou spondylarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondylarthrite axiale non radiographique)

Adultes (âgés de 18 ans ou plus) : La posologie recommandée est de 1 comprimé à 15 mg 1 fois par jour.

Eczéma

Adolescents (âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) : La posologie recommandée est de 1 comprimé à 15 mg 1 fois par jour.

Adultes (âgés de 18 à 64 ans) : La posologie recommandée est de 1 comprimé à 15 mg 1 fois par jour. Votre médecin pourrait vous prescrire 1 comprimé à 30 mg 1 fois par jour, au besoin.

Adultes (âgés de 65 ans ou plus) : La posologie recommandée est de 1 comprimé à 15 mg 1 fois par jour.

Colite ulcéreuse

Adultes (âgés de 18 à 64 ans) : La posologie recommandée est de 1 comprimé à 45 mg 1 fois par jour, par voie orale, pendant 8 semaines. Après cette période, vous devrez prendre 1 comprimé à 15 mg ou à 30 mg 1 fois par jour dans le cadre du traitement à long terme.

Adultes (âgés de 65 ans ou plus) : La posologie recommandée est de 1 comprimé à 45 mg 1 fois par jour, par voie orale, pendant 8 semaines. Après cette période, vous devrez prendre 1 comprimé à 15 mg 1 fois par jour dans le cadre du traitement à long terme.

Maladie de Crohn

Adultes (âgés de 18 à 64 ans) : La posologie recommandée de RINVOQ dans le cadre du traitement d'induction est de 45 mg 1 fois par jour, par voie orale, pendant 12 semaines. Après cette période, vous devrez prendre 1 comprimé à 15 mg ou à 30 mg 1 fois par jour dans le cadre du traitement à long terme.

Adultes (âgés de 65 ans ou plus) : La posologie recommandée de RINVOQ dans le cadre du traitement d'induction est de 45 mg 1 fois par jour, par voie orale, pendant 12 semaines. Après cette période, la posologie recommandée de RINVOQ dans le cadre du traitement d'entretien à long terme est de 15 mg 1 fois par jour, par voie orale.

Votre professionnel de la santé pourrait interrompre votre traitement par RINVOQ si vous présentez certains effets secondaires.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de RINVOQ, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

- Si vous omettez de prendre une dose de RINVOQ, prenez-la dès que vous vous en souvenez tant qu'il reste **au moins 10 heures avant la prise de votre prochaine dose**. NE PRENEZ PAS plus de 1 comprimé par jour.
- Si vous omettez de prendre une dose de RINVOQ et que vous ne vous en souvenez pas avant la fin de la journée, ne prenez pas la dose omise. Ne prenez qu'une seule dose à l'heure habituelle le lendemain.
- NE PRENEZ PAS 2 doses pour compenser une dose omise.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à RINVOQ?

Lorsque vous prenez RINVOQ, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous; si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé :

- infections de la gorge et du nez;
- toux;
- maux de tête;
- nausées;
- feu sauvage;
- maux de dos;
- acné;
- gain de poids.

Si vous êtes atteint-e d'eczéma, vous pourriez également présenter les effets secondaires suivants :

- inflammation (enflure) des follicules pileux;
- grippe (influenza);
- douleur dans le ventre (abdomen);
- fatigue (sensation de fatigue et de faiblesse inhabituelle).

Si vous êtes atteint-e de colite ulcéreuse, vous pourriez également présenter l'effet secondaire suivant :

- éruption cutanée.

RINVOQ peut causer des résultats anormaux aux analyses de sang. Votre professionnel de la santé décidera quand faire des analyses de sang et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Bronchite (inflammation des poumons) : toux persistante avec ou sans mucus, fatigue, essoufflement		✓	
Zona : éruption cutanée douloureuse accompagnée de cloques et de fièvre			✓
Pneumonie (infection des poumons) : toux, fièvre, fatigue		✓	
PEU FRÉQUENT			
Anémie (faible nombre de globules rouges) : essoufflement, grande fatigue, peau pâle, fréquence cardiaque accélérée, perte d'énergie, faiblesse		✓	
Cellulite (infection de la peau) : rougeur, enflure, peau douloureuse		✓	
Thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans les veines profondes de la jambe ou du bras) : enflure, douleur, sensation de chaleur au toucher et rougeur possibles au bras ou à la jambe			✓
Fièvre		✓	
Problèmes de foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur à l'abdomen, nausées, vomissements, perte d'appétit, démangeaisons			✓
Arthrose (arthrite dégénérative) : douleurs, enflure et raideurs aux articulations		✓	
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans les poumons) : douleur aiguë dans la poitrine, présence de sang dans les expectorations, essoufflement soudain			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Infection urinaire : difficulté à uriner ou besoin d'uriner plus souvent, douleur ou sensation de brûlure en urinant, douleur au bassin ou dans le milieu du dos, urine pouvant être trouble ou teintée de sang		✓	
RARE			
Thrombose artérielle (caillot de sang dans une artère) : douleur à la poitrine, essoufflement, étourdissements, affaissement d'un côté du visage, faiblesse dans un bras, difficultés d'élocution, membres pouvant devenir douloureux, froids, pâles ou bleus			✓
Perforation gastro-intestinale (déchirure de la paroi de l'estomac ou de l'intestin) : douleur à l'abdomen, nausées, vomissements, constipation, fièvre			✓
Hypercholestérolémie/hyperlipidémie (taux élevés de cholestérol)		✓	
Augmentation du taux de créatine phosphokinase (enzyme présente dans le sang en cas de lésions musculaires) : courbatures, douleurs ou raideurs musculaires; faiblesse musculaire	✓		
Neutropénie, leucopénie ou lymphopénie (faible nombre de globules blancs) : fièvre ou infection, fatigue, douleurs et courbatures, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, enflure des ganglions lymphatiques, articulations douloureuses		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Problèmes cardiaques majeurs comme une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC) : essoufflement, malaise au centre de la poitrine qui dure plus de quelques minutes, ou qui disparaît et qui revient, douleur ou sensation d'oppression, de pression ou de lourdeur importante dans les bras, le dos, l'estomac, la poitrine, la gorge, le cou ou la mâchoire, sueurs froides, nausées ou vomissements, sensation de tête légère, faiblesse dans une partie ou d'un côté du corps, et difficultés d'élocution			✓
Candidose buccale (muguet dans la bouche) : plaques blanches et épaisses dans la bouche, sur la langue ou dans la gorge, mal de gorge		✓	
Cancer de la peau : nouvelles lésions sur la peau pendant ou après le traitement, ou changement dans l'apparence d'une lésion existante		✓	
Cancers touchant différents organes du corps		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réactions allergiques (difficulté à respirer, sensation d'oppression à la poitrine, respiration sifflante, étourdissements ou sensation de tête légère graves, enflure des lèvres, de la langue ou de la gorge, urticaire)			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des 2 façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Gardez le médicament à une température de 2 à 25 °C dans le flacon d'origine avec le déshydratant pour le protéger de l'humidité.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après les lettres « EXP ».

Pour en savoir plus sur RINVOQ :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou le site Web du fabricant (www.abbvie.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-704-8271.
- Il est également possible d'obtenir des conseils et du soutien supplémentaires en communiquant avec le programme de soutien AbbVie Care au 1-866-848-6472.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 5 juillet 2024