

## ARTICLE ORIGINAL

# Efficacité et sécurité d'emploi comparatives de l'ilunocitinib et de l'oclacitinib pour le contrôle du prurit et des lésions cutanées associées chez les chiens présentant une dermatite atopique

Sophie Forster<sup>1</sup> | Annette Boegel<sup>2</sup> | Simona Despa<sup>3</sup> | Candace Trout<sup>3</sup> | Stephen King<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Elanco Animal Health Ltd, Hook, Royaume-Uni

<sup>2</sup>Elanco Animal Health GmbH, Leverkusen, Allemagne

<sup>3</sup>Elanco Animal Health, Greenfield, IN, États-Unis

## Correspondence

Sophie Forster, Elanco Animal Health UK Ltd, Hook RG27 9XA, Royaume-Uni.  
Email: [sophie.forster@elancoah.com](mailto:sophie.forster@elancoah.com)

## Résumé

**Généralités :** Les inhibiteurs de janus kinase (JAKi) se sont avérés réduire le prurit et améliorer les lésions cutanées inflammatoires dans la dermatite atopique canine (DAc).

**Objectif :** Évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ilunocitinib, en comparaison à l'oclacitinib, pour le contrôle de la DAc dans le cadre d'une étude randomisée en aveugle.

**Animaux :** Trois cent trente-huit chiens présentant une DAc.

**Matériel et méthodologie :** Les chiens ont été randomisés pour recevoir l'oclacitinib (0,4–0,6 mg/kg deux fois par jour pendant 14 jours, puis une fois par jour) ou l'ilunocitinib (0,6–0,8 mg/kg une fois par jour), pendant un maximum de 112 jours. Les propriétaires ont évalué le prurit à l'aide d'une échelle visuelle analogique (PVAS) améliorée. Les investigateurs ont évalué les lésions cutanées à l'aide du score CADESI-04 (Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index, 4th iteration).

**Résultats :** La réduction du prurit et des scores CADESI-04 était similaire dans les deux groupes de traitement à partir du Jour (J)0–J14. Les scores PVAS ont augmenté entre J14 et J28 pour l'oclacitinib, et ils ont diminué pour l'ilunocitinib. De J28 à J112, les scores PVAS moyen et CADESI-04 étaient significativement plus bas pour l'ilunocitinib que pour l'oclacitinib ( $p < 0,003$  et  $p < 0,023$ , respectivement). De J28 à J112, un plus grand nombre de chiens traités par ilunocitinib ont obtenu une rémission clinique du prurit (c.-à-d. score PVAS  $< 2$ ). L'évaluation subjective de la réponse globale était significativement meilleure pour l'ilunocitinib de J28 à J112 ( $p < 0,002$ ). Les deux médicaments ont présenté une sécurité d'emploi similaire tout au long de l'étude.

**Conclusions et pertinence clinique :** L'ilunocitinib a contrôlé les signes de DAc rapidement et en toute sécurité. L'ilunocitinib a démontré un meilleur contrôle du prurit et des lésions cutanées comparé à l'oclacitinib, avec plus de chiens obtenant une rémission clinique du prurit.

## MOTS-CLÉS

ilunocitinib, oclacitinib, dermatite atopique canine, inhibiteur de JAK, prurit, lésions cutanées

## INTRODUCTION

La dermatite atopique canine (DAc) est une maladie de peau chronique et fréquente chez les chiens, et se caractérise par une inflammation cutanée et un prurit. Sa pathogenèse complexe implique des réponses immunitaires inflammatoires et allergiques induites par diverses cytokines, dont un grand nombre émettent un signal à travers le transducteur de signal et l'activateur de transcription de la voie Janus kinase (JAK-STAT)<sup>1–5</sup>. Les

inhibiteurs de Janus kinase (JAKi) se sont révélés sûrs et efficaces dans la prise en charge du prurit associé à la DAc. En 2013, le premier JAKi vétérinaire, l'oclacitinib (Apoquel), a reçu une autorisation de mise sur le marché en Europe pour le contrôle des manifestations cliniques de la DAc. La fréquence d'administration doit être réduite de deux fois par jour à une fois par jour le Jour (J)14 de traitement, ce qui peut entraîner une augmentation du prurit<sup>6–10</sup>. Si l'oclacitinib a révolutionné la prise en charge de la DAc, jusqu'à un tiers des chiens ne présentent pas de

Il s'agit d'un article en libre accès selon les termes de la licence [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/), qui permet l'utilisation et la distribution sur tout support, à condition que l'œuvre originale soit correctement citée, que l'utilisation soit non commerciale et qu'aucune modification ou adaptation ne soit faite.  
© 2025 Auteur(s). Veterinary Dermatology (Dermatologie vétérinaire) publié par John Wiley & Sons Ltd au nom de l'ESVD et de l'ACVD.

contrôle satisfaisant des signes cliniques, la nécessité de nouveaux agents thérapeutiques reste donc nécessaire<sup>11</sup>.

Des essais évaluant l'efficacité de médicaments pour traiter la DAC définissaient le succès clinique comme une réduction  $\geq 2$  du prurit par rapport à la référence selon l'échelle visuelle analogique du prurit (PVAS) évalué par le propriétaire, ou comme une réduction  $\geq 50$  % des lésions cutanées par rapport à la référence selon le score CADESI-04 (Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index, 4<sup>th</sup> iteration<sup>12-14</sup>). Le comité international des maladies allergiques animales (International Committee of Allergic Diseases of Animals, ICADA) a développé le COSCAD'18 (Core Outcome Set for Canine Atopic Dermatitis [ensemble de résultats dans la dermatite atopique canine])<sup>15</sup>, pour établir ce qui constitue un succès thérapeutique. Le COSCAD'18 souligne l'importance d'obtenir non seulement des modifications delta (réduction de  $\geq 2$  unités ou  $\geq 50$  %), mais aussi d'atteindre les limites cliniques qui ressemblent à celles d'un chien non affecté. Idéalement, un agent thérapeutique efficace permettra au chien de revenir à son état clinique initial, ou en d'autres termes, d'atteindre une rémission clinique – un état où la sévérité de la maladie a été réduite au minimum et n'affecte pas le quotidien d'un chien<sup>16</sup>. Pour les chiens atopiques, la rémission clinique impliquerait un score de démangeaisons ou un score de lésions cutanées équivalent à celui d'un chien non allergique et en bonne santé : PVAS  $< 2$ <sup>17</sup> et CADESI-04  $< 10$ <sup>18</sup>.

Cette étude a été menée auprès d'animaux appartenant au propriétaire pour confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi sur le terrain d'une dose quotidienne d'ilunocitinib, un nouveau JAKi doté d'une puissante *in vitro* élevée d'inhibition de JAK1, JAK2 et de la tyrosine kinase 2 (TYK2) (données non publiées). L'oclocitinib a été sélectionné comme produit de contrôle positif du fait de son mécanisme d'action similaire à celui de l'ilunocitinib ; c'est par ailleurs un produit approuvé dans l'indication cible. Outre l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de l'ilunocitinib, cette étude évaluait à la fois les changements delta et les critères de rémission clinique pour fournir une évaluation complète du succès thérapeutique.

## MÉTHODOLOGIE ET MATÉRIEL

Cette étude a été menée en vertu des exigences réglementaires européennes et nationales et conformément aux VICH GL9 (Bonnes pratiques cliniques, juin 2000), en appui d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché par l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency). Le protocole a été examiné et approuvé avant le début de l'étude par le Animal Care and Use Committee chez Elanco Animal Health et par les investigateurs cliniques participants. Les propriétaires des animaux ont donné leur consentement éclairé écrit pour autoriser chaque chien à participer à l'étude.

Des chiens présentant un diagnostic de DAC, conformément aux recommandations publiées, ont été inclus dans 25 cliniques vétérinaires en Allemagne, en Hongrie, en Irlande et au Portugal<sup>19,20</sup>. L'étude était initialement conçue comme une étude de terrain prospective, randomisée, en double aveugle, versus contrôle positif de 56 jours pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ilunocitinib en comparaison à l'oclocitinib dans le traitement du prurit et des lésions cutanées chez des chiens atopiques. Durant la phase de vie, le protocole a été modifié pour inclure une phase

de continuation facultative, où les chiens pourraient continuer à être dans le même groupe de traitement pendant une durée totale de 112 jours. La phase de continuation a été mise en place pour recueillir des données supplémentaires sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation de l'ilunocitinib à long terme.

Les données d'efficacité au Jour (J)28 ont été utilisées pour confirmation statistique de la non infériorité de l'ilunocitinib comparé à l'oclocitinib dans le traitement des signes cliniques associés à la DAC. Une taille d'échantillon estimée à 272 sujets évaluables (136 dans chaque groupe de traitement) a été calculée comme suffisante pour démontrer la non infériorité, telle que mesurée par les variations entre l'inclusion et le J28 des scores PVAS et CADESI-04, avec une puissance  $\geq 85$  % et une marge de non infériorité de 20 %. Ce calcul était basé sur les données non publiées issues d'une étude de terrain précédente, ainsi que sur les données publiées pour le contrôle positif, en prenant une erreur de type I bilatérale (alpha) de 0,025, une affectation égale des sujets dans les groupes de traitement selon un rapport 1:1, et un écart type commun de 35.

## Critères d'inclusion et d'exclusion

Des chiens, appartenant aux propriétaires, de toute race ou sexe, âgés de  $> 12$  mois et pesant  $\geq 3,0$  kg étaient éligibles pour l'inclusion. Outre un diagnostic confirmé de DAC, le chien devait être en bonne santé physique et exempt de maladie systémique susceptible d'interférer avec les objectifs de l'étude. Tous les chiens ont fait l'objet d'une procédure de diagnostic déterminée par l'investigateur, ce qui a suffi à écarter toute maladie ressemblant à la DA, dont les allergies alimentaires, la dermatite allergique aux piqûres de puces, la dermatite bactérienne ou fongique, le parasitisme interne et externe, et une maladie métabolique. Le chien devait présenter un prurit sévère (score PVAS  $\geq 6,0$  sur 10, c.-à-d. démangeaisons modérées à sévères) comme évalué par les propriétaires<sup>17</sup> et au moins un score CADESI-04 modéré ( $\geq 35$  sur 180)<sup>18</sup> comme évalué par l'investigateur. Les chiens ne présentaient aucun signe d'infestation par des puces à l'inclusion, et l'utilisation continue d'un produit contre les puces était obligatoire.

Les chiens souffrant d'affections nécessitant des médicaments concomitants pouvaient être inclus si le traitement restait le même avant l'étude, si aucune modification serait apportée pendant l'étude (p. ex. AINS) et/ou si le médicament n'était pas susceptible d'interférer avec les évaluations (p. ex. parasitocides et vaccinations). Les temps de sevrage pour les médicaments concomitants interdits ou ceux faisant l'objet d'une autorisation conditionnelle sont résumés dans le [tableau S1](#) des Informations à l'appui.

Les critères d'exclusion comprenaient : chiennes gestantes ou allaitantes, chiens utilisés à des fins d'élevage, présence confirmée d'une néoplasie maligne, d'une démodécie ou d'une dépression immunitaire, telle qu'un hyperadrénocorticisme, sensibilité connue aux JAKi, et traitement en cours par des médicaments concomitants interdits au cours des 90 derniers jours. Les chiens présentant des anomalies cliniquement significatives des valeurs de numération globulaire, de chimie sérique ou d'analyse d'urine à l'inclusion étaient exclus de l'étude.

## Inclusion, randomisation et mise en aveugle

Les animaux qui remplissaient les critères d'inclusion de l'étude étaient bloqués et randomisés (bloc de quatre, deux par groupe) selon un rapport 1:1 sur la base de l'ordre d'inclusion dans chaque clinique, pour recevoir des doses orales quotidiennes d'ilunocitinib ou d'oclacitinib avec SAS v9.4 (SAS Institute Inc.). Le chien individuel était l'unité expérimentale. Pour préserver l'aveugle pour l'investigateur, chaque centre a désigné une ou plusieurs personnes comme responsable de l'administration du traitement. Les propriétaires ne savaient pas dans quel groupe avait été affecté leur animal ou quel médicament il prenait, et les deux traitements étaient conditionnés dans un emballage similaire, spécifique à l'étude.

## Administration du médicament

L'ilunocitinib était administré selon le [tableau 1](#). Chaque traitement était administré avec ou sans nourriture, au choix du propriétaire. Les propriétaires avaient pour consigne de donner les comprimés à peu près à la même heure chaque jour.

## Activités de l'étude

Les données de référence (antécédents cliniques, traitements concomitants, poids vif, examens cliniques et évaluations du prurit et des lésions cutanées) ont été recueillies pour chaque chien à J0. D'autres visites au centre ont été effectuées à J14 ( $\pm 2$ ), J28 ( $\pm 2$ ) et J56 ( $\pm 3$ ), et pour les chiens inclus dans la phase de continuation, à J84 ( $\pm 3$ ) et J112 ( $\pm 3$ ). À chaque visite de suivi, des données ont été recueillies au sujet du poids vif, de l'examen clinique, du score PVAS, du score CADESI-04, et de la réponse au traitement (RTT) globale enregistrée indépendamment par le propriétaire et l'investigateur. La RTT a été évaluée à l'aide d'une simple échelle VAS allant de « aucune amélioration » à 0 cm à « excellente amélioration » à 10 cm (désignées comme ORTT-VAS et IRTT-VAS, respectivement). Les propriétaires ont tenu un journal quotidien et consigné l'alimentation, l'administration de la dose et les observations, notamment tout événement indésirable possible.

Des échantillons de sang (numération globulaire et chimie sérique) ont été prélevés à J0 (avant l'administration de la dose) et à J28, J56, J84 et J112. Tous les échantillons de sang ont été évalués par un laboratoire central (Idexx BioAnalytics, Kornwestheim, Allemagne).

## Évaluations de l'efficacité

Il y avait deux critères d'évaluation principaux équivalents : pourcentage de réduction par rapport à la référence (J0) à J28 des scores PVAS évalués par le propriétaire, et

pourcentage de réduction par rapport à la référence à J28 des scores CADESI-04 évalués par l'investigateur. Les autres évaluations de l'efficacité comprenaient : (i) la variation du score PVAS ou CADESI-04 au fil du temps ; (ii) la proportion de chiens avec une réduction  $> 50\%$  du score PVAS ou CADESI-04 ; (iii) la proportion de chiens présentant une réduction  $> 2$  cm du score PVAS ; (iv) fréquence à laquelle les chiens remplissent les critères de rémission clinique du prurit ou des lésions cutanées – c.-à-d. scores  $< 2$  pour PVAS ou  $< 10$  pour CADESI-04, respectivement ; et (v) évaluations indépendantes par les propriétaires et l'investigateur de la RTT (ORTT et IRTT, respectivement).

## Évaluations de la sécurité d'emploi

La sécurité d'emploi clinique a été évaluée en fonction des événements indésirables (EI), des examens cliniques et des investigations pathologiques cliniques (hématologie et série chimique). Un signe clinique anormal survenant à tout moment pendant l'étude après l'administration de la dose à J0 était documenté comme un EI, quel que soit le groupe de traitement.

## Analyse des données

Toutes les évaluations ont été mesurées au niveau de pertinence bilatéral de 0,05, à l'exception des tests pour la non infériorité qui avaient une marge de 20 %. Cette marge était établie selon les recommandations de la directive statistique EMA/CVMP/EWP/81976/2010. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec SAS POUR WINDOWS (v9.4).

Les données d'efficacité ont été analysées à partir de deux populations d'animaux : (1) Intention de traiter : les chiens qui ont été inclus, qui ont reçu au moins une dose de médicament et chez lesquels au moins une mesure post-inclusion a été obtenue. (2) Selon le protocole : les chiens qui ont été inclus et qui ont terminé l'étude sans déviations majeure de l'étude. Comme les deux populations étaient très similaires, les conclusions relatives à l'efficacité étaient basées sur les résultats des analyses selon le protocole. Tous les chiens ayant reçu au moins une dose du médicament attribué ont été inclus dans l'évaluation de la sécurité d'emploi du produit, qu'ils aient terminé l'étude ou non. Les événements indésirables étaient codés par termes préférés (PT) et synthétisés par classe de système d'organe (SOC) selon le VedDRA (Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Activities).

## Non infériorité

Les analyses ont été réalisées à l'aide d'un modèle linéaire à effets mixtes pour données répétées (MMRM), qui comprenait la référence comme covariable et le

**TABLEAU 1** Groupes de traitement : les chiens ont été affectés aléatoirement dans deux groupes – le groupe 1 a reçu des comprimés d'ilunocitinib et le groupe 2 a reçu des comprimés d'oclacitinib.

| Groupe de traitement | Description du traitement | Niveau de dose du traitement (mg/kg de poids vif) | Voie d'administration/ présentation | Fréquence d'administration                                |
|----------------------|---------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 1                    | Comprimés d'ilunocitinib  | 0,6–0,8                                           | Voie orale/comprimé sécable         | Une fois par jour, J0 à J112                              |
| 2                    | Comprimés d'oclacitinib   | 0,4–0,6                                           |                                     | Deux fois par jour J0 à J14, une fois par jour J15 à J112 |

**TABLEAU 2** Données démographiques des chiens inclus au Jour 0

|                | <b>Statistique</b> | <b>Ilunocitinib n= 169</b> | <b>Oclacitinib n= 169</b> | <b>Total n= 338</b> |
|----------------|--------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------|
| Âge (ans)      | Min, max           | (1,0, 13,4)                | (1,0, 13,5)               | (1,0, 13,5)         |
|                | Moyenne            | 5,57                       | 5,49                      | 5,53                |
|                | ET                 | 3,22                       | 3,14                      | 3,17                |
| Poids vif (kg) | Min, max           | (3,1, 50,1)                | (3,2, 60,1)               | (3,1, 60,1)         |
|                | Moyenne            | 18,24                      | 20,04                     | 19,14               |
|                | ET                 | 10,87                      | 12,29                     | 11,62               |
| Sexe           | Femelle            | 92 (54,4 %)                | 105 (62,1 %)              | 197 (58,3 %)        |
|                | Mâle               | 77 (45,6 %)                | 64 (37,9 %)               | 141 (41,7 %)        |
| Race           | Mélangé            | 46 (27,2 %)                | 65 (38,5 %)               | 111 (32,8 %)        |
|                | Pure race          | 123 (72,8 %)               | 104 (61,5 %)              | 227 (67,2 %)        |
| PVAS           | Moyenne            | 7,8                        | 7,8                       | 7,8                 |
|                | ET                 | 0,991                      | 1,062                     | 1,026               |
|                | (Min, max)         | (6, 10)                    | (6, 10)                   | (6, 10)             |
| CADESI-04      | (Min, max)         | (35,0, 136,0)              | (35,0, 138,0)             | (35, 138)           |
|                | Moyenne            | 61                         | 63                        | 61,91               |
|                | ET                 | 20,630                     | 23,535                    | 22,129              |

Abréviations : CADESI-04, Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index, 4<sup>th</sup> iteration ; PVAS, échelle visuelle analogique du prurit

traitement, le temps et l'interaction traitement × temps comme effets fixes. Le modèle incluait le centre, le traitement par centre et l'animal comme effets aléatoires.

Pour les scores PVAS et CADESI-04, la différence du pourcentage de variation par rapport à la référence entre les deux groupes de traitement, évaluée à J28, a été calculée. Pour ajuster aux tests multiples des deux principales variables d'efficacité, un niveau de pertinence corrigé de Bonferroni de 2,5 % et des intervalles de confiance (IC) à 97,5 % ont été utilisés. La non infériorité de l'ilunocitinib par rapport à l'oclacitinib était conclue si la limite supérieure de l'IC à 97,5 % pour la différence de l'oclacitinib moins l'ilunocitinib était < 20 %.

## Évaluations de l'efficacité

Les évaluations avec une réponse binaire ont été analysées à l'aide d'un modèle linéaire mixte généralisé pour mesures répétées avec un logit link et une erreur binomiale. Le modèle comprenait le traitement, le temps et le traitement × temps comme effets fixes, et le centre, le traitement × centre et l'animal comme effets aléatoires. Les estimations dérivées du modèle des taux de succès du traitement, et les IC à 95 % ont été calculés pour chaque groupe de traitement.

Les évaluations continues de l'efficacité ont été analysées à l'aide d'un modèle linéaire mixte pour mesures répétées incluant les effets fixes du traitement, le temps et l'interaction traitement × temps. Le centre, le traitement × centre et l'animal étaient inclus comme effet aléatoire. Les scores CADESI-04 de référence ont été inclus dans le modèle CADESI-04 et les scores PVAS de référence ont été inclus dans les modèles ORTT et IRTT comme covariable. Pour les critères d'évaluation secondaires continus, les données ont également été synthétisées par groupe de traitement pour chaque visite de l'étude.

Les chiens ayant été retirés de l'étude avant ou le jour même de chaque évaluation en raison de signes de progression de la DAC (manque d'efficacité) ou d'un

El potentiellement lié au médicament à l'étude, étaient considérés comme des échecs thérapeutiques pour chaque variable de réponse binaire. Pour les variables continues, le dernier point temporel auquel les données étaient disponibles était utilisé pour les points temporels subséquents.

## RÉSULTATS

### Données démographiques

Un total de 338 chiens ont été inclus et randomisés dans l'étude : 169 dans le groupe ilunocitinib et 169 dans le groupe oclacitinib. L'âge moyen était de 5,5 ans et le poids vif moyen était de 19,1 kg. Des chiens femelles et des chiens de pure race étaient plus souvent inclus. Les données démographiques de la population de l'étude sont présentées dans le [tableau 2](#). Comme la phase de continuation facultative a été mise en place plusieurs mois après le début de l'étude, les chiens n'ont pas tous eu la possibilité de rester dans l'étude au-delà du J56. Par conséquent, un total de 154 chiens sont entrés dans la phase de continuation (75 sous ilunocitinib, 79 sous oclacitinib).

### Analyses de l'efficacité : tests de non infériorité

#### Échelle analogique visuelle du prurit (PVAS)

Le pourcentage moyen de réduction par rapport à la référence à J28 était de 68,2 % pour l'ilunocitinib et de 59,4 % pour l'oclacitinib. L'ilunocitinib a démontré une non infériorité par rapport à l'oclacitinib, et la différence entre les groupes de traitement était statistiquement significative ( $p = 0.003$ ) ([Tableau 3](#)).

#### Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI-04)

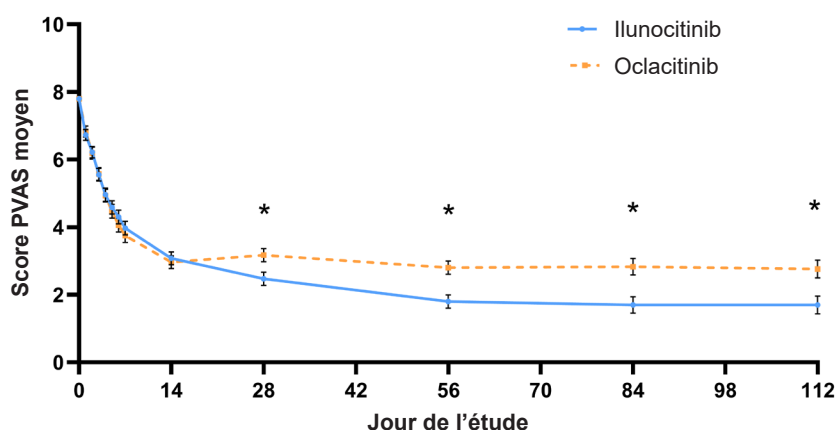
Le pourcentage moyen de réduction par rapport à la référence à J28 était de 73,2 % pour l'ilunocitinib et de



**TABEAU 3** Pourcentage de réduction des scores PVAS (échelle visuelle analogique du prurit) et CADESI-04 (Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index, 4<sup>th</sup> iteration) par rapport à la référence (Jour 28)

| Variable  | Groupe de traitement | Jour de l'étude | Estimations du modèle |             |               | Valeur de <i>p</i> versus oclacitinib |
|-----------|----------------------|-----------------|-----------------------|-------------|---------------|---------------------------------------|
|           |                      |                 | Moyenne des MC        | Erreur type | IC à 95 %     |                                       |
| PVAS      | Ilunocitinib         | 28              | 68,2                  | 2,65        | (63,04-73,43) | <b>0,003</b>                          |
|           | Oclacitinib          |                 | 59,4                  | 2,67        | (54,20-64,69) |                                       |
| CADESI-04 | Ilunocitinib         | 28              | 73,2                  | 3,10        | (67,15-9,32)  | 0,056                                 |
|           | Oclacitinib          |                 | 69,0                  | 3,11        | (62,86-75,08) |                                       |

Note: Les différences significatives sont en gras.

**FIGURE 1** Moyennes des moindres carrés (MC) ± ET du score sur l'échelle visuelle analogique du prurit (PVAS) au fil du temps.

\*Différence statistiquement significative.

69,0 % pour l'occlacitinib, et l'ilunocitinib a démontré une non infériorité par rapport à l'occlacitinib (Tableau 3).

## Évaluations de l'efficacité

### Scores de prurit évalués par les propriétaires (PVAS)

Au cours des 7 premiers jours de traitement, une réduction rapide du score PVAS a été observée, de l'ordre de la moitié environ par rapport au score de référence dans les deux groupes de traitement, et les scores PVAS ont continué de s'améliorer jusqu'à J14. À J28, une légère augmentation du score PVAS a été observée chez les chiens traités par oclacitinib, tandis que les chiens traités par ilunocitinib présentaient une amélioration continue du score PVAS. Les scores PVAS moyens pour les chiens traités par ilunocitinib étaient significativement inférieurs que chez les chiens traités par oclacitinib à J28 et J112 ( $p \leq 0,003$  ; Figure 1).

Un pourcentage plus élevé de chiens traités par ilunocitinib ont obtenu une réduction  $\geq 50$  % par rapport à la référence du score PVAS à partir de J28, avec des chiffres significativement supérieurs à J28 et J84 ( $p \leq 0,03$ ) en comparaison avec les chiens traités par oclacitinib. À J84, 90 % des chiens traités par ilunocitinib ont obtenu une réduction de 50 %, contre 72 % chez les chiens traités par oclacitinib (Tableau S2). Des résultats similaires ont été observés pour une réduction  $\geq 2,0$  cm du score PVAS par rapport à la référence, avec des chiffres significativement supérieurs à J56 et J84 ( $p \leq 0,043$ ) (Tableau S3).

Une proportion plus élevée de chiens traités par ilunocitinib ont obtenu une rémission clinique du prurit

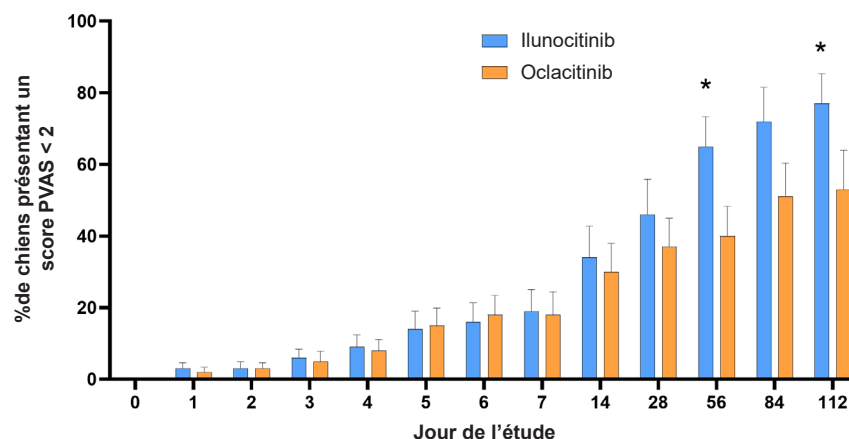
(PVAS < 2) à partir de J14 en comparaison aux chiens traités par oclacitinib, la différence étant significative à J56 et J112 ( $p < 0,04$ ) (Figure 2). À J112, 77 % des chiens traités par ilunocitinib étaient en rémission clinique, contre 53 % des chiens traités par oclacitinib.

### Scores de lésions cutanées évaluées par l'investigateur (CADESI-04)

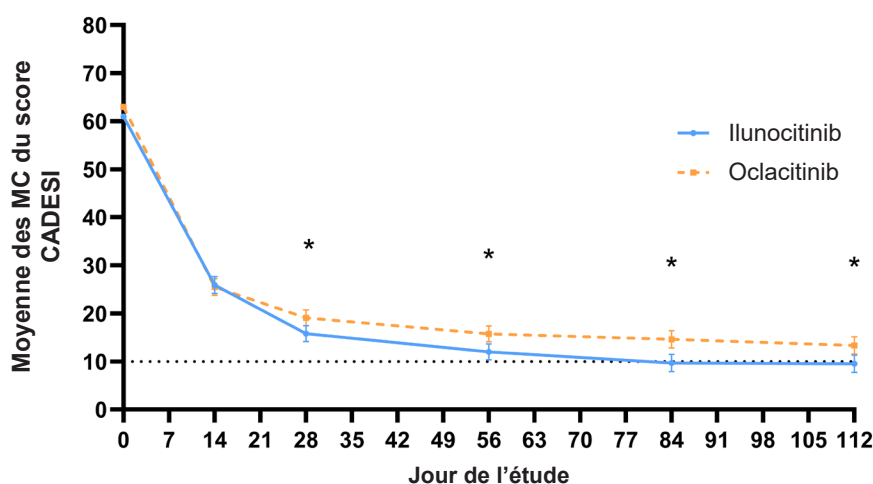
Pour l'ilunocitinib et l'occlacitinib, les scores CADESI-04 moyens ont chuté rapidement au cours des 14 premiers jours de traitement, à moins de la moitié des scores de référence. Toutefois, de J 28 à J112, les scores moyens des chiens traités par ilunocitinib étaient significativement inférieurs que les scores moyens des chiens traités par oclacitinib ( $p \leq 0,02$ ) (Figure 3).

Le pourcentage de chiens obtenant une réduction  $\geq 50$  % par rapport à la référence des scores CADESI-04 était similaire pour les deux groupes de traitement à J14. De J28 à J112, 94–97 % des chiens traités par ilunocitinib présentaient une réduction  $\geq 50$  % par rapport à la référence du score CADESI-04, contre 85–88 % des chiens traités par oclacitinib. À J28 et J56, la différence était statistiquement significative ( $p \leq 0,005$ ) (Tableau S4).

La proportion de chiens obtenant une rémission clinique des lésions cutanées (CADESI-04 < 10) était numériquement supérieure dans le groupe ilunocitinib, par rapport au groupe oclacitinib à partir de J56 (43–69 % versus 37–64 %, respectivement), bien que cette différence n'ait pas été statistiquement significative. Les proportions étaient similaires pour les deux groupes de traitement à J14 et J28 (Tableau S5).



**FIGURE 2** Proportion de chiens en rémission clinique du prurit (échelle analogique visuelle du prurit [PVAS] < 2). Les données présentées sont le pourcentage de chiens présentant un score PVAS < 2 (normal). \*Différence statistiquement significative.



**FIGURE 3** Scores moyens CADESI-04 (Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index). Les données présentées sont la moyenne des moindres carrés  $\pm$  ET. La ligne horizontale sur CADESI-04 = 10 représente le seuil pour la rémission clinique des lésions cutanées. Un chien est considéré comme en rémission clinique si son score CADESI-04 est inférieur à cette valeur. \*Différence statistiquement significative.

## Évaluation de la réponse au traitement par le propriétaire et l'investigateur

La comparaison de l'ORTT et de l'IRTT entre les groupes de traitement de J14 à J112 est affichée dans le [tableau 4](#), les scores plus élevés indiquant une meilleure réponse clinique. À J14, l'ORTT et l'IRTT étaient similaires pour les deux groupes de traitement. Les jours suivants, l'ORTT et l'IRTT étaient significativement meilleurs dans le groupe ilunocitinib comparé au groupe oclacitinib ( $p \leq 0,002$ ) ([Tableau 4](#)).

## Sécurité d'emploi

### Résultats de l'examen clinique

Les résultats des examens cliniques (fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, température rectale et poids vif) n'ont présenté aucun changement anormal ou notable dans les deux groupes de traitement tout au long de la période de l'étude.

### Résultats des analyses de chimie sérique et d'hématologie

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée au niveau des paramètres de biochimie sérique,

quel que soit le groupe de traitement, tout au long de la période de l'étude.

Dans la plupart des cas, les valeurs moyennes restaient dans les plages de référence de laboratoire normales, mais au cours des 28 premiers jours, les deux groupes de traitement de l'étude ont présenté des réductions similaires des numérations leucocytaires, essentiellement des neutrophiles et des éosinophiles, les monocytes étant affectés d'une moindre mesure.

L'analyse statistique des paramètres hématologiques a révélé un effet du traitement sur les éosinophiles (% et absolu), les érythrocytes, la concentration d'hémoglobine et l'hématocrite (%), ainsi qu'un effet traitement  $\times$  temps pour les neutrophiles immatures (%). Toutefois, les différences des moyennes de ces paramètres dans les deux groupes de l'étude et entre les jours de l'étude étaient faibles et non jugées cliniquement pertinentes.

### Traitements concomitants

Quarante-et-un chiens traités par ilunocitinib et 31 chiens traités par oclacitinib ont reçu une variété de traitements concomitants pendant l'étude. Les agents thérapeutiques les plus administrés étaient les suivants : parasitocides, vaccins, antibiotiques, antifongiques, AINS, nettoyants pour les oreilles, sédatifs/anesthésiques et compléments

**TABLEAU 4** Modèle linéaire mixte de score de réponse au traitement évaluée par les propriétaires (ORTT–VAS) et de score de réponse au traitement évaluée par l'investigateur (IRTT–VAS) pour mesures répétées (LMM).

| Jour de l'étude | ORTT-VAS            |                                 |                               | IRTT-VAS                         |                                 |                               |
|-----------------|---------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
|                 | Moyenne des MC (ET) | Moyenne des MC (ET) oclacitinib | valeur de <i>p</i> I versus O | Moyenne des MC (ET) ilunocitinib | Moyenne des MC (ET) oclacitinib | valeur de <i>p</i> I versus O |
| 14              | 7,22 (0,211)        | 7,14 (0,213)                    | 0,742                         | 7,26 (0,191)                     | 7,37 (0,193)                    | 0,592                         |
| 28              | 7,90 (0,211)        | 7,04 (0,213)                    | <b>&lt; 0,001</b>             | 8,26 (0,192)                     | 7,51 (0,193)                    | <b>&lt; 0,001</b>             |
| 56              | 8,56 (0,214)        | 7,50 (0,214)                    | <b>&lt; 0,001</b>             | 8,80 (0,197)                     | 7,83 (0,197)                    | <b>&lt; 0,001</b>             |
| 84              | 8,53 (0,256)        | 7,51 (0,252)                    | <b>&lt; 0,001</b>             | 8,88 (0,231)                     | 7,97 (0,227)                    | <b>&lt; 0,001</b>             |
| 112             | 8,70 (0,254)        | 7,77 (0,252)                    | <b>0,002</b>                  | 8,92 (0,230)                     | 8,06 (0,229)                    | <b>0,002</b>                  |

Note: Les différences significatives sont en **gras**.

alimentaires tels que les probiotiques (voir [tableau S6](#) pour la liste complète). Aucune interaction médicamenteuse n'a été observée avec l'utilisation concomitante de médicaments vétérinaires, quel que soit le groupe de traitement.

### Événements indésirables

Les événements indésirables étaient surveillés tout au long de la période de l'étude de 112 jours et leur fréquence était calculée sur la base d'un animal. La fréquence de tout EI observé était similaire dans les deux groupes de traitement. Les EI les plus fréquemment observés étaient les troubles digestifs, principalement les vomissements et les diarrhées (13,6 % et 10,7 % dans les groupes ilunocitinib et oclacitinib, respectivement), suivis des troubles systémiques (5,3 % ilunocitinib ; 7,1 % oclacitinib) et les troubles cutanés et des structures cutanées (5,9 % ilunocitinib ; 3,6 % oclacitinib) ([Tableau S7](#)).

La plupart de ces EI ont été évalués par les investigateurs comme possiblement liés au traitement. Les résultats des analyses biologiques cliniquement pertinentes ont été documentés comme des EI à six occasions (3,6 %) dans les deux groupes de traitement. La plupart d'entre eux ont été évalués comme possiblement liés au traitement ou comme inconnus.

Quatre événements indésirables graves ont été observés et leur relation avec le traitement a été évaluée comme peu probable ou inconnue. Trois ont été observés dans le groupe oclacitinib (accident de la route fatal, hépatite et masse au niveau d'une glande mammaire) et un dans le groupe ilunocitinib (séminome).

## DISCUSSION

Cette étude de terrain pivot multicentrique évaluant l'administration de l'ilunocitinib une fois par jour avec ou sans nourriture à une dose de 0,6–0,8 mg/kg pour le contrôle de la DAC chez des clients appartenant à des clients a permis de compiler d'importantes données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit. L'inclusion de 338 chiens dans 25 centres de quatre pays différents avec diverses conditions climatiques a permis de recueillir des données dans une variété d'environnements cliniques chez des chiens présentant un large éventail d'allergies environnementales. D'un point de vue démographique, la population de l'étude était bien équilibrée entre les deux groupes de traitement et elle représentait un éventail d'âges, de races, d'affections médicales préexistantes et d'utilisation concomitante de médicaments.

Les résultats indiquent que l'ilunocitinib est hautement efficace lorsqu'il est utilisé selon le schéma d'administration établi d'une dose par jour. L'ilunocitinib a été rapidement efficace, avec des scores de réduction du prurit et des lésions cutanées proches de ceux observés avec l'occlacitinib 2x/j au cours des 14 premiers jours de l'étude. Toutefois, avec le changement de schéma d'administration après J14 chez les animaux traités par oclacitinib, l'état des chiens traités par ilunocitinib était numériquement ou statistiquement significativement amélioré à tous les points temporels et pour tous les indicateurs d'efficacité sur le prurit, en comparaison aux chiens traités par oclacitinib.

Il a été précédemment rapporté que le passage à une administration une fois par jour après J14 entraîne une nouvelle augmentation du prurit chez certains chiens<sup>6–10</sup>. Si la plupart des études ne rapportent que le score PVAS moyen, qui a tendance à augmenter de J14 à J28 après la réduction de la dose d'occlacitinib, la proportion de chiens présentant une augmentation des niveaux de prurit est moins couramment détaillée. En particulier, une étude d'Olivry et al. a rapporté que 45 % des chiens présentaient une progression du prurit après une réduction de la fréquence d'administration<sup>9</sup>. Une hypothèse raisonnable de l'effet rebond est étayée par l'observation expérimentale d'une transcription accrue des cytokines pruritogènes après l'arrêt du traitement par oclacitinib chez des souris<sup>10</sup>. Dans notre étude, l'effet rebond pour le groupe traité par oclacitinib était seulement léger, et la raison de la différence entre nos résultats et ceux rapportés dans la littérature n'est pas connue<sup>6–10</sup>. Toutefois, les scores de prurit moyens pour le groupe traité par ilunocitinib a constamment diminué après un schéma d'administration une fois par jour. Par conséquent, même si l'effet rebond pour l'occlacitinib n'était pas prononcé dans notre étude, une divergence distincte entre les deux groupes de traitement était évidente lorsque la dose d'occlacitinib a été réduite, comme démontré par les scores PVAS moyens significativement plus bas à partir de J28, les pourcentages (significativement) plus élevés de chiens présentant une réduction  $\geq 2$  cm du score PVAS, le nombre (significativement) plus élevé de chiens présentant une réduction  $\geq 50$  % du score PVAS, et enfin le nombre (significativement) plus élevé de chiens en rémission clinique du prurit.

Outre la réduction rapide de l'évolution du prurit, les deux groupes de traitement ont présenté une amélioration rapide des scores de lésions cutanées après l'instauration du traitement. À J14, les scores CADESI-04 moyens étaient de moins de moitié que les scores à

J0 dans les deux groupes de traitement. Les scores de lésions cutanées dans les deux groupes ont continué de diminuer avec la poursuite du traitement, et à l'instar de la tendance observée dans les scores de prurit, les groupes ont commencé à présenter des résultats divergents après la réduction de la dose d'ocacitinib. Cette divergence a entraîné des scores CADESI-04 moyens significativement plus bas dans le groupe traité par ilunocitinib comparé au groupe oclacitinib à partir de J28. Deux raisons pourraient expliquer l'amélioration rapide et durable des scores de lésions cutanées avec le traitement par ilunocitinib. Tout d'abord, la réduction rapide du prurit perturbe le cycle de démangeaisons, réduisant ainsi les dommages mécaniques de la peau dus au grattage et lui permettant de se rétablir. Ensuite, l'ilunocitinib a affiché une puissante inhibition de JAK1, JAK2 et TYK2 *in vitro*, et il est très probable que cela diminue aussi la signalisation de nombreuses cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la pathogenèse de la DAC *in vivo*. Avec l'amélioration rapide et durable des lésions cutanées observée dans cette étude, il a été conclu que l'ilunocitinib possède également un effet anti-inflammatoire.

L'obtention d'une rémission clinique, définie comme un état où la sévérité de la maladie n'affecte pas le quotidien d'un chien de manière significative, est une mesure importante du succès thérapeutique. Dans cette étude, la rémission clinique était quantifiée comme un score PVAS < 2 pour le prurit et un score CADESI-04 < 10 pour les lésions cutanées. Pour le prurit, de plus grandes proportions de chiens traités par ilunocitinib ont obtenu une rémission clinique entre J28 et J112, avec des différences significatives comparées à l'ocacitinib à J56 et J112. À J112, 77 % des chiens traités par ilunocitinib étaient en rémission clinique du prurit, tandis que 53 % des chiens traités par oclacitinib ont atteint cet état. En résumé, plus de trois-quarts des chiens recevant l'ilunocitinib sont revenus à un niveau de prurit comparable à celui d'un chien non allergique normal. S'agissant des scores de lésions cutanées, la proportion de chiens en rémission clinique était également numériquement supérieure dans le groupe traité par ilunocitinib à partir de J56, sans atteindre le niveau de pertinence statistique. À J112, 69 % des chiens du groupe ilunocitinib avaient obtenu une rémission clinique des lésions cutanées, comparé à 64 % dans le groupe oclacitinib. Ces résultats sont alignés avec l'effet anti-inflammatoire de l'ilunocitinib et des inhibiteurs de JAK en général évoqués ci-dessus<sup>21</sup>.

Dans l'évaluation de l'efficacité, il est important de tenir compte de l'avis général des propriétaires et des investigateurs concernant le succès du traitement. Les scores ORTT et IRTT étaient similaires pour les deux groupes de traitement à J14, tandis qu'à tous les points temporels subséquents, les propriétaires et les investigateurs ont jugé l'ilunocitinib significativement supérieur à l'ocacitinib pour la RTT. Les signes cliniques persistants peuvent sévèrement affecter le lien homme-animal<sup>22</sup>. Les scores de RTT comparables, voire supérieurs, pour l'ilunocitinib suggèrent qu'il peut considérablement contribuer à une amélioration de la qualité de vie pour le chien et son propriétaire, similaire aux effets décrits pour le traitement par oclacitinib<sup>23</sup>.

L'ilunocitinib était bien toléré lorsqu'il était utilisé conformément au calendrier d'administration établi. Pendant l'étude, aucun changement notable n'a été

observé au niveau des paramètres de sécurité d'emploi clinique, tels que la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque, la température rectale et le poids vif. De la même manière, aucune anomalie cliniquement pertinente n'a été observée au niveau des résultats de chimie sérique. Des réductions similaires des numérations leucocytaires, essentiellement des neutrophiles et des éosinophiles, les monocytes étant affectés dans une moindre mesure, ont été observées dans les deux groupes de traitement tout au long de la période de l'étude, bien que la plupart soient restées dans les plages de référence de laboratoire normales. Les variations des paramètres hématologiques ont été précédemment décrits pour les JAKi et les modifications pathologiques cliniques observées dans cette étude étaient similaires à celles rapportées précédemment<sup>6,24</sup>.

Les EI les plus fréquemment observés étaient des troubles digestifs (p. ex. vomissements et diarrhées), suivis des troubles systémiques et des troubles de la peau et des structures cutanées. Des EI similaires sont déjà connus et rapportés pour le JAKi disponible dans le commerce<sup>24</sup>. Aucun des quatre EI graves n'ont été évalués comme probablement ou possiblement liés au traitement expérimental. Aucune interaction médicamenteuse n'a été observée avec les médicaments vétérinaires concomitants (essentiellement les vaccins, les parasitocides et les antibiotiques/antifongiques). La faible fréquence des EI et l'impact limité sur les paramètres de biochimie sérique et hématologiques pendant une étude durant jusqu'à 112 jours suggère que l'ilunocitinib est un traitement bien toléré pour la prise en charge de la DAC.

Les limites de l'étude incluent le fait que la possibilité d'entrer dans la phase de continuation n'a été introduite que plusieurs mois après le début de l'étude. De nombreux chiens avaient déjà terminé l'étude au moment de l'amendement, c'est pourquoi les données à J84 et J112 incluent un nombre moins important de chiens. Cependant, les chiens étaient malgré tout uniformément répartis dans les groupes de traitement et malgré de faibles nombres, il a été possible de démontrer une amélioration statistiquement significative des chiens traités par ilunocitinib comparé aux chiens traités par oclacitinib au niveau de multiples paramètres à ces points temporels. Une autre limite de l'étude était le fait que dans les analyses statistiques des paramètres d'efficacité secondaires, le niveau de pertinence n'a pas été ajusté selon les multiples tests pour représenter l'augmentation potentielle du taux d'erreurs de type I. Par conséquent, même si l'issue globale de l'étude était constamment en faveur de l'ilunocitinib, les valeurs de *p* individuelles doivent être interprétées avec prudence.

## CONCLUSIONS

Sur la base des résultats de cette étude de terrain auprès de chiens appartenant à des clients, l'administration une fois par jour de l'ilunocitinib avec ou sans nourriture, à la dose de 0,6–0,8 mg/kg, est efficace et sûre pour le traitement des manifestations cliniques de la DAC. Le traitement par ilunocitinib a démontré de meilleurs résultats cliniques comparé au traitement par oclacitinib au niveau de plusieurs paramètres d'efficacité, et l'administration une fois par jour continue réduit le fardeau pour le soignant comparé aux produits nécessitant un changement de dose au fil du temps.



## REMERCIEMENTS

Nous souhaitons remercier tous les propriétaires de chiens et vétérinaires ci-dessous qui ont inclus les chiens dans cette étude : Carla Albano, Ricardo Baptista, Anna Csernavölgyi, Lydia Doyle Clerkin, Catarina Duarte, Adriana Estrela, Sara Rola Franca, Nicholas Garvey, Annamária Gergely, Peter Grommelt, Tamas Jando, László Király, Elisabeth Koldt, Donal Lynch, Manuela Mangas, Ursula Mayer, Ricardo Mendaña, Carolina Mesquita, Péter Novák, Kieran O'Mahony, Krisztina Briskine Palfi, Patricia Ribereiro de Sá, Joana Rocha et Fernando Costa Silva. Nous remercions les collaborateurs actuels et anciens d'Elanco pour leur contribution : Jane Owens, David Wheeler, Kelly Doucette et Shilpa Rani.

## CONTRIBUTIONS DES AUTEURS

**Sophie Forster** : Rédaction – version originale ; rédaction – examen et édition ; méthodologie ; gestion de projet ; conceptualisation. **Simona Despa** : Rédaction – examen et édition ; analyse formelle. **Candace Trout** : Rédaction – examen et édition ; gestion de projet. **Stephen King** : Rédaction – examen et édition. **Annette Boegel** : Rédaction – examen et édition.

## CONFLIT D'INTÉRÊT

Tous les auteurs sont des employés actuels ou anciens d'Elanco Animal Health.

## RÉFÉRENCES

- Datsi A, Steinhoff M, Ahmad F, Alam M, Buddenkotte J. Interleukin-31: the "itchy" cytokine in inflammation and therapy. *Allergy*. 2021;76:2982–97.
- Gonzales AJ, Humphrey WR, Messamore JE, Fleck TJ, Fici GJ, Shelly JA, et al. Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2013;24:48–53.e11-2.
- Bachmann MF, Zeltins A, Kalnins G, Balke I, Fischer N, Rostaher A, et al. Vaccination against IL-31 for the treatment of atopic dermatitis in dogs. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:279–281. e1.
- Marsella R, Ahrens K, Sanford R. Investigation of the correlation of serum IL-31 with severity of dermatitis in an experimental model of canine atopic dermatitis using beagle dogs. *Vet Dermatol*. 2018;29:69–e28.
- Chaudhary SK, Singh SK, Kumari P, Kanwal S, Soman SP, Choudhury S, et al. Alterations in circulating concentrations of IL-17, IL-31 and total IgE in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2019;30:383–e114.
- Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Walsh KF, Follis SI, King VL, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel®) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2013;24:587–97.
- Little PR, King VL, Davis KR, Cosgrove SB, Stegemann MR. A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Vet Dermatol*. 2015;26:23–30.
- Gadeyne C, Little P, King VL, Edwards N, Davis K, Stegemann MR. Efficacy of oclacitinib (Apoquel®) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Vet Dermatol*. 2014;25:512–8.
- Olivry T, Lokianskiene V, Blanco A, Mestre PD, Bergvall K, Beco L. A randomised controlled trial testing the rebound- preventing benefit of four days of prednisolone during the induction of oclacitinib therapy in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2023;34:99–106.

- Fukuyama T, Ganchingco JR, Bäumer W. Demonstration of rebound phenomenon following abrupt withdrawal of the JAK1 inhibitor oclacitinib. *Eur J Pharmacol*. 2017;794:20–6.
- Nuttall T. The genomics revolution: will canine atopic dermatitis be predictable and preventable? *Vet Dermatol*. 2013;24:10–18. e3-4.
- Wheeler D, Civil J, Payne-Johnson M, Stegemann M, Cosgrove S. Oclacitinib for the treatment of pruritus and lesions associated with canine flea allergic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2012;23(S1):2–104.
- Olivry T, Bizikova P. A systematic review of randomized controlled trials for prevention or treatment of atopic dermatitis in dogs: 2008–2011 update. *Vet Dermatol*. 2013;24:97–117.e25-6.
- Olivry T, Steffan J, Fisch RD, Prélaud P, Guaguère E, Fontaine J, et al. Randomized controlled trial of the efficacy of cyclosporine in the treatment of atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2002;221:370–7.
- Olivry T, Bensignor E, Favrot C, Griffin CE, Hill PB, Mueller RS, et al. Development of a core outcome set for therapeutic clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis (COSCAD'18). *BMC Vet Res*. 2018;14:238.
- Bieber T. Disease modification in inflammatory skin disorders: opportunities and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22:662–80.
- Hill PB, Lau P, Rybníček J. Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs. *Vet Dermatol*. 2007;18:301–8.
- Olivry T, Saridomichelakis M, Nuttall T, Bensignor E, Griffin CE, Hill PB, et al. Validation of the canine atopic dermatitis extent and severity index (CADESI)- 4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs. *Vet Dermatol*. 2014;25:77–85.
- Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P, Griffin C. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Vet Res*. 2015;11:196.
- Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol*. 2010;21:23–31.
- Bonelli M, Kerschbaumer A, Kastrati K, Ghoreschi K, Gadina M, Heinz LX, et al. Selectivity, efficacy and safety of JAKinibs: new evidence for a still evolving story. *Ann Rheum Dis*. 2024;83:139–60.
- Linek M, Favrot C. Impact of canine atopic dermatitis on the health-related quality of life of affected dogs and quality of life of their owners. *Vet Dermatol*. 2010;21:456–62.
- Cosgrove SB, Cleaver DM, King VL, Gilmer AR, Daniels AE, Wren JA, et al. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Vet Dermatol*. 2015;26:171–9.
- CVMP assessment report for APOQUEL (EMA/V/C/002688/0000). [cited 2024 Jul 31]. Available from: <https://medicines.health.europa.eu/veterinary/en/600000035462#documents>

## INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Des informations complémentaires sont disponibles en ligne dans la section « Informations complémentaires » à la fin de cet article.

**Pour citer cet article** : Forster S, Boegel A, Despa S, Trout C, King S. Comparative efficacy and safety of ilunocitinib and oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2025;36:165–176. <https://doi.org/10.1111/vde.13319>

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Es konnte gezeigt werden, dass Januskinase Inhibitoren (JAKi) Juckreiz und die damit einhergehenden entzündlichen Hautveränderungen bei der caninen atopischen Dermatitis (cAD) reduzieren.

**Ziel:** Eine Evaluierung von Wirksamkeit und Sicherheit von Ilunocitinib zur Kontrolle von cAD in einer randomisierten, geblindeten Studie, im Vergleich zu Oclacitinib.

**Tiere:** Dreihundertachtunddreißig Hunde mit cAD.

**Materialien und Methoden:** Die Hunde wurden zufällig eingeteilt, um Oclacitinib (0,4- 0,6 mg/kg) zweimal täglich für 14 Tage; danach einmal täglich) oder Ilunocitinib (0,6- 0,8 mg/kg einmal täglich) für bis zu 112 Tage zu erhalten.

**Ergebnisse:** Die Reduzierung von Juckreiz und CADESI- 04 Werten war für beide Behandlungsgruppen zwischen den Tagen (D)0- D14 ähnlich. Die PVAS- Werte nahmen zwischen D14 und D28 für Oclacitinib zu und für Ilunocitinib ab. Am D28 bis D112 waren die durchschnittlichen PVAS-Werte sowie die CADESI- 04 Werte signifikant niedriger für Ilunocitinib im Vergleich zu Oclacitinib ( $p \leq 0,003$  bzw.  $p \leq 0,023$ ). Von D28 bis D112 erzielten eine größere Anzahl an Hunden, die mit Ilunocitinib behandelt wurden, eine klinische Remission des Pruritus (i.e. PVAS- Wert  $<2$ ). Eine subjektive Bewertung der Gesamtreaktion war für Ilunocitinib von D28 bis D112 signifikant besser ( $p \leq 0,002$ ). Beide Wirkstoffe zeigten während der ganzen Studie eine ähnliche Sicherheit.

**Schlussfolgerungen und klinische Bedeutung:** Ilunocitinib kontrollierte die Zeichen von cAD schnell und sicher. Ilunocitinib zeigte eine signifikant bessere Kontrolle von Juckreiz und Hautveränderungen im Vergleich zu Oclacitinib, wobei eine größere Anzahl an Hunden eine klinische Remission des Pruritus erzielten.

## 摘要

背景: Janus 激酶抑制剂 (JAKi) 已被证明可以减少犬特异性皮炎 (cAD) 的瘙痒并改善相关的炎症性皮肤病变。目的: 在一项随机、盲法试验中评估伊洛替尼与奥拉替尼相比在控制 cAD 方面的有效性和安全性。动物: 338只cAD患犬

材料和方法: 将犬随机分配接受奥拉替尼(0.4- 0.6 mg/kg, 每天两次, 持续 14 天; 然后每天一次)或伊洛替尼(0.6- 0.8 mg/kg, 每天一次), 持续长达 112 天。主人使用增强型视觉模拟量表 (PVAS) 评估瘙痒。研究人员使用犬特异性皮炎范围和严重程度指数第 4 次迭代 (CADESI- 04) 评估皮肤病变。

结果: 从第0天到第14天, 两个治疗组的瘙痒和 CADESI- 04 评分减少情况相似。奥拉替尼在第 14 天和第 28 天之间的 PVAS 评分增加, 伊洛替尼在第 112 天之间的 PVAS 评分降低。在第 28 天到第 112 天, 伊洛替尼的平均 PVAS 以及 CADESI- 04 评分显著低于奥拉替尼(分别为  $p < 0.003$  和  $p < 0.023$ )。在第 28 天到第 112 天, 接受伊洛替尼治疗的犬中, 有更多犬的瘙痒得到临床缓解(即 PVAS 评分  $<2$ )。在第 28 天到第 112 天, 伊洛替尼的总体反应主观评估显著更好( $p < 0.002$ )。两种药物在整个研究过程中表现出相似的安全性。

结论和临床相关性: 伊洛替尼可快速安全地控制 cAD 症状。与奥拉替尼相比, 伊洛替尼在控制瘙痒和皮肤病变方面表现出明显更好的效果, 更多的犬实现了瘙痒的临床缓解。

## Résumé

**Contexte:** Les inhibiteurs de Janus kinase (JAKi) ont montré qu'ils réduisaient le prurit et amélioraient les lésions cutanées inflammatoires associées dans la dermatite atopique canine (DAC).

**Objectif:** Évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ilunocitinib, en comparaison avec l'oclacitinib, pour le contrôle de la dermatite atopique canine dans un essai randomisé en aveugle.

**Animaux:** Trois cent trente- huit chiens atteints de DAC.

**Matériels et méthodes:** Les chiens sont randomisés et reçoivent de l'oclacitinib (0,4-0,6 mg/kg deux fois par jour pendant 14 jours, puis une fois par jour) ou de l'ilunocitinib (0,6- 0,8 mg/kg une fois par jour), pendant 112 jours au maximum. Les propriétaires évaluent le prurit à l'aide d'une échelle visuelle analogique améliorée (PVAS). Les investigateurs évaluent les lésions cutanées à l'aide du Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index, 4e édition (CADESI- 04).

**Résultats:** La réduction du prurit et des scores CADESI- 04 est similaire dans les deux groupes de traitement du jour (J)0 au jour 14. Les scores PVAS augmentent entre J14 et J28 pour l'oclacitinib et diminuent pour l'ilunocitinib. De J28 à J112, les scores PVAS moyens ainsi que les scores CADESI- 04 sont significativement plus faibles pour l'ilunocitinib que pour l'oclacitinib ( $p < 0,003$  et  $p < 0,023$ , respectivement). De J28 à J112, un plus grand nombre de chiens traités par l'ilunocitinib obtient une rémission clinique du prurit (c'est- à- dire un score PVAS  $<2$ ). L'évaluation subjective de la réponse globale est significativement meilleure pour l'ilunocitinib entre J28 et J112 ( $p < 0,002$ ). Les deux médicaments font preuve d'une sécurité similaire tout au long de l'étude.

**Conclusions et pertinence clinique:** L'ilunocitinib permet de contrôler rapidement et en toute sécurité les signes de DAC. L'ilunocitinib permet de contrôler significativement mieux le prurit et les lésions cutanées que l'oclacitinib, avec un plus grand nombre de chiens obtenant une rémission clinique du prurit.

## 要約

背景: ヤヌスキナーゼ阻害薬(JAKi)は、犬アトピー性皮膚炎(cAD)における掻痒を軽減し、関連する炎症性皮膚病変を改善することが示されている。

目的: 本研究の目的は、イルノシチニブのcADに対する有効性および安全性を、オクラシチニブとの比較で盲検化無作為化試験により評価することであった。対象動物: cADの犬338頭

材料と方法: 試験犬にオクラシチニブ(0.4~0.6mg/kgを1日2回、14日間投与、その後1日1回投与)またはイルノシ

チニブ(0.6~0.8mg/kgを1日1回投与)を最大112日間投与する群に無作為に割り付けた。掻痒の評価にはenhanced Visual Analog Scale(PVAS)を用いた。皮膚病変はCanine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index, 4th interation(CADESI- 04)を用いて評価した。

結果: 掻痒およびCADESI-04スコアの低下は、両投与群ともDay(D)0~D14で同程度であった。PVASスコアはD14~D28にかけてオクラシチニブ群で増加し、イルノシチニブ群で減少した。D28~D112において、平均PVASスコアおよび

CADESI-04スコアはオクラシチニブ群と比較してイルノシチニブ群で有意に低かった(それぞれ $p < 0.003$ および $p < 0.023$ )。D28~D112において、イルノシチニブ投与群ではより多くの犬が掻痒の臨床的寛解(すなわちPVASスコア $< 2$ )を達成し

た。全奏効に関する主観的評価は、D28~D112においてイルノシチニブが有意に良好であった( $p < 0.002$ )。両薬剤とも試験期間を通じて同様の安全性を示した。

結論と臨床的意義: イルノシチニブはcADの徴候を迅速かつ安全に制御した。イルノシチニブはオクラシチニブと比較して、掻痒および皮膚病変のコントロールが有意に良好であり、より多くの犬が掻痒の臨床的寛解を達成した。

## Resumo

**Contexto:** Os inibidores da Janus quinase (JAKi) demonstraram reduzir o prurido e melhorar as lesões inflamatórias cutâneas associadas à dermatite atópica canina (DAC).

**Objetivo:** Avaliar a eficácia e a segurança do ilunocitinib, em comparação ao oclacitinib, para o controle da DAC em um ensaio randomizado e cego.

**Animais:** Trezentos e trinta e oito cães com DAC.

**Materiais e métodos:** Os cães foram randomizados para receber oclacitinib (0,4–0,6 mg/kg duas vezes ao dia por 14 dias; depois uma vez ao dia) ou ilunocitinib (0,6–0,8 mg/kg uma vez ao dia) por até 112 dias. Os donos avaliaram o prurido usando uma Escala Visual Analógica de Prurido (PVAS) aprimorada. Os pesquisadores avaliaram as lesões cutâneas usando o Índice de Extensão e Gravidade da Dermatite Atópica Canina, 4ª interação (CADESI-04).

**Resultados:** A redução no prurido e nos escores de CADESI- 04 foi semelhante para ambos os grupos de tratamento do Dia (D)0–D14. Os escores PVAS aumentaram entre D14 e D28 para oclacitinib e diminuíram para ilunocitinib. No D28 a D112, os escores médios de PVAS e CADESI- 04 foram significativamente menores para ilunocitinib em comparação com oclacitinib ( $p < 0,003$  e  $p < 0,023$ , respectivamente). No D28 a D112, um número maior de cães tratados com ilunocitinib atingiu remissão clínica do prurido (ou seja, pontuação PVAS  $< 2$ ). A avaliação subjetiva da resposta geral foi significativamente melhor para ilunocitinib no D28 a D112 ( $p < 0,002$ ). Ambos os medicamentos demonstraram segurança semelhante ao longo do estudo.

**Conclusões e relevância clínica:** O ilunocitinib controlou de forma rápida e segura os sinais de DAC. O ilunocitinib demonstrou controle significativamente melhor do prurido e das lesões cutâneas em comparação ao oclacitinib, com mais cães alcançando remissão clínica do prurido.

## RESUMEN

**Introducción:** Se ha demostrado que los inhibidores de la quinasa Janus (JAKi) reducen el prurito y mejoran las lesiones cutáneas inflamatorias asociadas en la dermatitis atópica canina (cAD).

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de ilunocitinib, en comparación con oclacitinib, para el control de cAD en un ensayo al azar y ciego.

**Animales:** Trescientos treinta y ocho perros con cAD

**Materiales y métodos:** Los perros fueron asignados al azar para recibir oclacitinib (0,4–0,6 mg/kg dos veces al día durante 14 días; luego una vez al día), o ilunocitinib (0,6–0,8 mg/kg una vez al día), durante hasta 112 días. Los propietarios evaluaron el prurito utilizando una Escala Visual Análoga (PVAS) mejorada. Los investigadores evaluaron las lesiones cutáneas utilizando el Índice de Extensión y Gravedad de la Dermatitis Atópica Canina, 4.ª revisión (CADESI- 04).

**Resultados:** La reducción del prurito y de las puntuaciones de la CADESI- 04 fue similar para ambos grupos de tratamiento desde el día (D)0 al D14. Las puntuaciones PVAS aumentaron entre el D14 y el D28 para oclacitinib y disminuyeron para ilunocitinib. Del D28 al D112, las puntuaciones medias PVAS y CADESI-04 fueron significativamente más bajas para ilunocitinib en comparación con oclacitinib ( $p < 0,003$  y  $p < 0,023$ , respectivamente). Del D28 al D112, un mayor número de perros tratados con ilunocitinib alcanzaron la remisión clínica del prurito (es decir, puntuación PVAS  $< 2$ ). La evaluación subjetiva de la respuesta general fue significativamente mejor para ilunocitinib del D28 al D112 ( $p < 0,002$ ). Ambos fármacos demostraron una seguridad similar durante todo el estudio.

**Conclusiones y relevancia clínica:** El ilunocitinib controló de forma rápida y segura los signos de la cAD. El ilunocitinib demostró un control significativamente mejor del prurito y las lesiones cutáneas en comparación con el oclacitinib, y más perros lograron la remisión clínica del prurito.