

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 14/21, 2026

VOL. 394 NO. 19

A Phase 3 Trial of Brepocitinib in Dermatomyositis

R.A. Vleugels,¹ J.J. Paik,² I. Bauer Ventura,³ A.R. Mangold,⁴ P.C. Gandiga,⁵ A. Haemel,⁶ H. Chinoy,^{1,3} Y.M. Hussain,^{1,3} K. Sivakumar,^{1,3} Z. Griger,¹ E.B. Lee,¹ F. Bozan,^{1,3,4} C.-Y. Hsu,^{1,3} A. Femia,^{1,3} M.M. Dimachkie,¹ M.S. Min,^{1,3} T. Mozaifar,^{1,3,4} C. Charles-Schoeman,¹ D.R. Fernandez,¹ O. Onajin,¹ R. Campanillo-Marques,¹ G. Marder,¹ F. Ernste,¹ E. Schiopu,¹ J. Sluzewich,¹ D. Pearson,¹ S. Lindsey,¹ M. Luggen,¹ M.R. Bubb,¹ E. Boh,¹ R. Maganti,¹ L. Heinlen,¹ K.S. Shaw,^{1,3} M.D. Cascino,¹ P.N. Mudd, Jr.,¹ J. Vencovsky,¹ A.P. Fernandez,¹ D. Fiorentino,¹ L. Christopher-Stine,¹ V.P. Werth,^{1,3,4} and R. Aggarwal,¹ for the VALOR Investigators²

ABSTRACT

BACKGROUND

Brepocitinib is a first-in-class, oral, selective TYK2-JAK1 inhibitor that blocks cytokine signaling, which has been implicated in dermatomyositis.

METHODS

In this phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trial, adults with dermatomyositis were assigned in a 1:1:1 ratio to receive once-daily oral brepocitinib at a dose of 30 mg, brepocitinib at a dose of 15 mg, or placebo for 52 weeks. Standard therapies were continued, and glucocorticoids were tapered. The primary end point was the Total Improvement Score, a validated composite myositis index (with scores ranging from 0 to 100 and higher scores indicating greater improvement) at week 52. Key secondary end points, including skin disease activity, glucocorticoid tapering, and physical function, were tested in a multiplicity-controlled sequence.

RESULTS

A total of 241 patients underwent randomization: 81 to receive brepocitinib 30 mg, 81 to receive brepocitinib 15 mg, and 79 to receive placebo. At week 52, the mean Total Improvement Score was 46.5, 37.5, and 31.2, respectively (difference with brepocitinib 30 mg vs. placebo, 15.3; 95% confidence interval [CI], 6.7 to 24.0; $P < 0.001$; difference with brepocitinib 15 mg vs. placebo, 6.3; 95% CI, -2.4 to 14.9; $P < 0.001$; difference with brepocitinib 30 mg vs. placebo across all nine key secondary end points, including skin disease activity, systemic glucocorticoid tapering, and functional disability, with improvements observed as early as week 4. Serious infections were more frequent in the brepocitinib 30-mg group than in the placebo group (10% vs. 1%). No deaths occurred during the trial.

CONCLUSIONS

In adults with dermatomyositis that was resistant to previous therapy, the use of brepocitinib at a dose of 30 mg (but not at a dose of 15 mg) resulted in significant benefits with respect to a composite myositis index, skin disease severity, glucocorticoid tapering, and functional disability. (Funded by Pivotal Therapeutics; ClinicalTrials.gov number, NCT05437263.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed at the end of the article. Ruth Ann Vleugels can be contacted at rvleugels@hsn.harvard.edu or at the Department of Dermatology, Mass General Brigham, 75 Francis St., Boston, MA 02115. Julie J. Paik can be contacted at jpaik1@jhmi.edu or at the Division of Rheumatology, 5200 Eastern Ave., NFL Bldg., Center Tower Ste. 4200, Baltimore, MD 21212.

A full list of the VALOR investigators is provided in the Supplementary Appendix, available at nejm.org.

Ruth Ann Vleugels and Julie J. Paik, and Victoria P. Werth and Rohit Aggarwal, contributed equally to this article.

This article was published on March 28, 2026, and updated on March 31, 2026, at nejm.org.

N Engl J Med 2026;394:1883-893.
DOI: 10.1056/NEJMoa2503531
Copyright © 2026 Massachusetts Medical Society.

CME



N ENGL J MED 394:19 MAY 14/21, 2026

1883

The New England Journal of Medicine is produced by NEJM Group, a division of the Massachusetts Medical Society.
Downloaded from www.nejm.org at INIST - CNRS on May 15, 2026.

A Phase 3 Trial of Brepocitinib in Dermatomyositis

R.A. Vleugels, M.D., M.P.H., J.J. Paik, M.D., M.H.S., I. Bauer Ventura, M.D., A.R. Mangold, M.D., P.C. Gandiga, M.D., A. Haemel, M.D., H. Chinoy, M.D., Y.M. Hussain, M.D., K. Sivakumar, M.D., Z. Griger, M.D., Ph.D., E.B. Lee, M.D., V.P. Werth, M.D., R. Aggarwal, M.D., and the VALOR Investigators

Valor : Essai de phase 3 sur le Brepocitinib (inhibiteur TYK2 – JAK1) dans la dermatomyosite



Randomisé en double aveugle, 241 adultes avec dermatomyosite active réfractaire

Contexte

- Maladie auto-immune systémique : peau, muscle, poumon, articulations, cœur, tube digestif
- Rôle central des cytokines pro-inflammatoires (IFN type I/II, IL-6, IL-12, IL-23) → cible TYK2/JAK1
- Traitements actuels (corticoïdes, DMARDs, IgIV) insuffisants → besoin médical non couvert

Critères d'inclusion

- Adultes 18 – 75 ans, critères EULAR/ACR 2017 de DM définie ou probable
- Atteinte musculaire active (MMT-8 = 80 – 142) ET cutanée active (CDASI-A $\geq$ 6)
- Échec d'au moins un traitement conventionnel (corticoïdes, DMARDs, IgIV)

Schéma de l'étude — 52 semaines, 90 sites, 20 pays

- Randomisation 1:1:1 → Brepocitinib 30 mg/j (n = 81), 15 mg/j (n = 81), placebo (n = 79)
- Maintien des DMARDs de fond + décroissance imposée des corticoïdes ($\leq$ 5 mg/j à S36)

Critère de jugement principal

- Total Improvement Score (TIS) à S52 — composite ACR/EULAR (0 à 100)
- TIS $\geq$ 40 = amélioration modérée ; TIS $\geq$ 60 = amélioration majeure

Caractéristiques de la population à l'inclusion



Brepocitinib (inhibiteur TYK2 – JAK1) dans la dermatomyosite (2)

	Brepocitinib 30 mg (n = 81)	Brepocitinib 15 mg (n = 81)	Placebo (n = 79)
Âge moyen, ans	50 (21 – 77)	51 (23 – 72)	51 (20 – 74)
Femmes, n (%)	65 (80)	67 (83)	55 (70)
Pneumopathie interstitielle, n (%)	19 (24)	17 (21)	11 (14)
PhGA-VAS (0 – 10)	5,3 ± 1,6	5,5 ± 1,7	5,6 ± 1,7
CDASI-A (sévérité cutanée)	18,7 ± 11,3	19,5 ± 11,3	21,1 ± 12,0
MMT-8 (force musculaire)	121,7 ± 16,4	124,5 ± 14,2	121,6 ± 17,0
Corticoïdes oraux, n (%)	60 (74)	58 (72)	64 (81)
Dose équivalent-prednisone, mg/j	12,2 ± 5,7	10,7 ± 6,2	11,3 ± 5,9
DMARDs concomitants, n (%)	55 (68)	57 (70)	61 (77)
Antécédent d'IgIV ou de rituximab, n (%)	25 (31)	24 (30)	25 (32)

Population traitement-réfractaire : 81 % en bithérapie de fond, 31 % ayant déjà reçu IgIV ou rituximab

Vleugels RA, et al. NEJM 2026;394:1883-1893

Critère principal et critères secondaires clés (\$52)

Critère	Brepo 30 mg	Brepo 15 mg	Placebo	Δ Brepo 30 vs placebo (IC 95 %) ; p
TIS moyen à \$52	46,5	37,5	31,2	+15,3 (6,7 – 24,0) ; p < 0,001
TIS ≥ 40 à \$52, %	68	54	44	+22 (7 – 37) ; p = 0,004
TIS ≥ 60 (réponse majeure), %	46	29	26	+20 (4 – 35) ; p = 0,01
Δ CDASI-A (peau) à \$52	-11,7	-9,4	-7,0	-4,6 (-7,3 ; -2,0) ; p < 0,001
Δ HAQ-DI (fonction)	-0,34	-0,17	-0,04	-0,30 (-0,49 ; -0,10) ; p = 0,004
Cortico $\leq 2,5$ mg/j à \$48-\$52, %	62	41	34	—

Bénéfice cohérent sur peau, muscle, fonction et épargne cortisonique

Amélioration visible dès \$4 (Δ CDASI-A : -6,4 vs -3,5 ; p < 0,001), maintenue à \$52.

Réponse modérée (TIS ≥ 40) atteinte 2x plus vite sous brepocitinib 30 mg (HR 1,60 ; p = 0,02).

Tolérance sur 52 semaines

n (%)	Brepo 30 mg	Brepo 15 mg	Placebo
≥ 1 EI	73 (90)	70 (86)	72 (91)
≥ 1 EI grave	13 (16)	7 (9)	10 (13)
Infection sévère	8 (10)	2 (2)	1 (1)
Réactivation virale	4 (5)	2 (2)	4 (5)
MACE / thrombo-embolie	1 (1)	0	3 (4)
Cancer (nouveau ou récidive)	0	0	2 (3)
Arrêt pour EI	5 (6)	6 (7)	9 (11)
Décès	0	0	0

Signal principal : infections sévères 10 % sous 30 mg vs 1 % sous placebo. Aucun décès, pas d'événement cardiovasculaire ni thrombo-embolique sous brepocitinib.

Vleugels RA, et al. NEJM 2026;394:1883-1893

Ce que VALOR démontre

- **Brepocitinib 30 mg/j supérieur au placebo sur les 9 critères secondaires clés**
 - TIS moyen 46,5 vs 31,2 (+15,3 ; $p < 0,001$) ; 68 % vs 44 % de réponse modérée
- **Bénéfice précoce et durable**
 - Amélioration cutanée et globale dès la semaine 4, maintenue à S52
- **Effet d'épargne cortisonique majeur**
 - 62 % à $\leq 2,5$ mg/j (vs 34 % placebo) ; 42 % à 0 mg/j à 12 mois
- **Tolérance globalement comparable, sauf risque infectieux**
 - Infections sévères 10 % vs 1 % ; pas de signal MACE, thrombose, cancer
- **Dose de 15 mg/j non significative**
 - la dose forte est requise pour le bénéfice clinique

Perspective

Éditorial Lundberg, NEJM 2026

- Première démonstration robuste d'une voie de signalisation IFN/cytokine ciblable dans la DM réfractaire
- Étape vers la médecine de précision pour les myosites ($\neq$ sous-groupes selon auto-anticorps)

À évaluer encore :

- MDA5+ et PID rapidement progressive
- TIF1 γ + (risque néoplasique)
- Bénéfice musculaire intrinsèque (limité ici en exploratoire)
- Effet après allègement des DMARDs de fond