



Informativa farmaco: Cibinqo® (abrocitinib)
Seduta CTRF del 23.02.2023

Nome commerciale	Cibinqo®
Principio attivo	Abrocitinib
Indicazione oggetto di valutazione	<p>Indicazioni terapeutiche autorizzate: Cibinqo (abrocitinib) è indicato per il trattamento della dermatite atopica da moderata a grave negli adulti candidati alla terapia sistemica.</p> <p>Indicazioni terapeutiche rimborsate: Cibinqo (Abrocitinib) è rimborsato per il trattamento della dermatite atopica grave (punteggio EASI ≥ 24) in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - senza i fattori di rischio indicati da EMA, che hanno risposto in modo inadeguato alla ciclosporina o per i quali tale trattamento risulta essere controindicato o non tollerato. - con i fattori di rischio indicati da EMA (età pari o superiore a 65 anni, a rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari, fumatori o ex-fumatori di lunga durata e a maggior rischio di cancro), unicamente al fallimento di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate nell'indicazione (ciclosporina e anti-interleuchine).
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova entità terapeutica
Determina (n./data) e GU (n./data) *	Determina n. 36/2023 pubblicata in Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 22 del 27/01/2023.
Ditta produttrice	Pfizer srl
ATC e descrizione	D11AH08; agenti per dermatiti, esclusi i corticosteroidi
Formulazione	Compresse rivestite
Dosaggio	50mg e 100mg
Posologia	<p>La dose iniziale raccomandata è di 100 mg una volta al giorno. Nel corso del trattamento, la dose può essere ridotta o aumentata in base alla tollerabilità e all'efficacia. Per il mantenimento deve essere considerata la dose efficace più bassa.</p> <p>La dose massima giornaliera è di 200 mg.</p>
Meccanismo di azione	<p>Abrocitinib è una piccola molecola biodisponibile per via orale che inibisce selettivamente JAK1 bloccando il sito di legame dell'adenosina trifosfato (ATP).</p> <p>Le JAK fosforilano e attivano trasduttori del segnale e attivatori della trascrizione (STAT) che modulano l'attività intracellulare, tra cui l'espressione genica.</p> <p>L'inibizione di JAK1 modula le vie di segnalazione prevenendo la fosforilazione e l'attivazione degli STAT responsabile del</p>



	signalling citochinico che causa l'infiammazione.
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)	No
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)	No
Farmaco orfano	No
Il farmaco risulta commercializzato?	Si
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - dermatologo (RNRL)
Nota AIFA	No
PT/PHT	Scheda di prescrizione cartacea (AIFA/ospedaliera)
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	50mg, 28 compresse rivestite - euro 1.408,00 100mg, 28 compresse rivestite - euro 1.408,00
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto obbligatorio sul prezzo ex factory, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio sanitario nazionale, come da condizioni negoziali.
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)	No
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	No
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione	Si: Dupixent, Tralokinumab, Upadacitinib. Ultimo agg. Decreto n. 132 del 03.10.2022
E' presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	No
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	No
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?	No
Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?	No
Sintesi degli studi registrativi	Vedi Allegato

**Place in therapy**

Il ricorso alla terapia sistemica è raccomandato nei pazienti con dermatite atopica di grado moderato- severo, nei quali il trattamento topico e/o la fototerapia non siano risultati efficaci nel controllare segni e sintomi della malattia.

Il trattamento sistemico della DA comprende: farmaci immunosoppressori (glucocorticoidi, ciclosporina A, azatioprina, metotrexato e micofenolato mofetile), farmaci biologici (dupilumab e tralokinumab) e i JAK inibitori (upadacitinib, abrodacitinib e baricitinib).

La ciclosporina A è considerata la terapia sistemica di prima scelta nel trattamento della DA. Cicli di trattamento di 2-6 mesi possono essere sufficienti per raggiungere la remissione. In alcuni casi sono necessari trattamenti più prolungati ma comunque inferiori ai due anni.

Azatioprina, metotrexato e micofenolato mofetile sono considerati farmaci di seconda e terza scelta nel trattamento della DA (terapie off-label).

I farmaci biologici dupilumab e tralokinumab sono rimborsati per il trattamento di pazienti adulti con dermatite atopica grave nel caso di inefficacia o controindicazione all'uso di ciclosporina. Nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 6 e i 17 anni con dermatite atopica grave dupilumab è rimborsato nel caso si presenti una delle seguenti caratteristiche: localizzazione in zone visibili e/o sensibili; valutazione del prurito con scala NRS ≥ 7 ; valutazione della qualità della vita con indice CDLQI ≥ 10 .

Diversamente da quanto avviene per i farmaci biologici, i JAK inibitori (eccezione fatta per baricitinib che non è rimborsato in Italia) sono rimborsati nel trattamento di pazienti adulti, con dermatite atopica grave, in caso di inefficacia o controindicazione all'uso di ciclosporina e privi di fattori di rischio EMA (età pari o superiore a 65 anni, a rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari, fumatori o ex-fumatori di lunga durata e a maggior rischio di cancro). Nel caso in cui il paziente presenti tali fattori di rischio, la rimborsabilità è subordinata al fallimento di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate (ciclosporina, dupilumab e tralokinumab).

G. Damiani et al. Italian guidelines for therapy of atopic dermatitis-Adapted from consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Dermatol Ther.2019 Nov;32(6):e13121. doi: 10.1111/dth.13121. Epub 2019 Nov 7

Parere congiunto dei Clinici: L'ingresso dei JAK inibitori nell'armamentario terapeutico del trattamento della dermatite atopica impone un sistema di accurato monitoraggio degli eventi cardiovascolari, tromboembolici, infettivi e neoplastici; sebbene rari, sono possibili alcune reazioni avverse gravi a carico dei JAKi la cui incidenza è imprecisamente definita al di fuori degli studi clinici registrativi.

Pertanto, nonostante il costo leggermente inferiore dei JAKi, è



	<p>preferibile l'utilizzo in prima linea degli inibitori di IL perchè necessitano di monitoraggi ematochimici assidui come accade, invece, con i JAKi.</p> <p>I JAKi sono da considerarsi una seconda linea da collocare dopo il fallimento con dupilumab/tralokinumab, farmaci che hanno dimostrato un elevato grado di sicurezza a fronte di un profilo di efficacia simile. Tuttavia, i JAKi potrebbero essere utilizzati in prima linea quando si necessita di una rapida risoluzione del quadro clinico e del prurito avendo dimostrato di essere più veloci nella risoluzione di segni e sintomi a 12-16 settimane.</p>
<p>Stima dei pazienti in Regione Veneto</p>	<p>Non Disponibile.</p> <p>Nel 2022 sono stati trattati: Dupixent 740 pazienti adulti Adtralza 32 pazienti adulti</p>
<p>Indicazioni della CTRF</p>	
<p>Attenersi alle indicazioni esposte nel place in therapy.</p>	

**Allegato. Sintesi degli Studi Registrativi**

Studio	Popolazione inclusa	Endpoint primario	Controllo	Efficacia	Sicurezza
JADE MONO-1* (NCT03349060) Studio di fase III, multicentrico, randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo[1].	<ul style="list-style-type: none"> •JADE MONO-1: N= 387 (156 abrocitinib 100 mg, 154 abrocitinib 200 mg e 77 placebo) •JADE MONO-2: N= 391 (158 abrocitinib 100 mg, 155 abrocitinib 200 mg e 78 placebo) <p>Criteri di inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - adolescenti (≥ 12 anni) ed adulti con peso ≥ 40 kg; - diagnosi di DA di grado moderato-severo (EASI≥ 16; IGA≥ 3; BSA$\geq 10\%$; PPNRS≥ 4; - sintomatologia di malattia da almeno 1 anno; - pazienti con risposta inadeguata alla terapia topica somministrata per ≥ 4 settimane o che necessitava di terapia sistemica, nei 6 mesi precedenti lo screening. 	IGA di 0 o 1 con un miglioramento di ≥ 2 punti rispetto al basale e EASI75 alla settimana 12.	Placebo	<p>La percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta IGA alla settimana 12 è stata significativamente più alta nel gruppo abrodacitinib 200 mg (67 di 153 pari al 44%) e 100 mg (37 di 156 pari al 24%) rispetto al gruppo placebo (6 di 76 pari all'8% con $P = <0,0001$ e $P = 0,0037$ rispettivamente.</p> <p>La percentuale di pazienti che hanno raggiunto EASI75 alla settimana 12 è stata significativamente più alta nel gruppo abrodacitinib 200 mg (96 di 153 pari al 63%) e 100 mg (62 di 156 pari al 40%) rispetto al gruppo placebo (9 di 76 pari all'12%) con $P = <0,0001$.</p>	Eventi avversi gravi sono stati riportati in 5 (3%) nel gruppo abrocitinib 200 mg, 5 (3%) nel gruppo abrocitinib 100 mg e 3 (4%) nel gruppo placebo. Non sono stati segnalati decessi correlati al trattamento.
JADE MONO-2* (NCT03575871) Studio di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo[2].				<p>La percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta IGA alla settimana 12 è stata significativamente più alta nel gruppo abrodacitinib 200 mg (59 di 155 pari al 38%) e 100 mg (44 di 155 pari al 28,4%) rispetto al gruppo placebo (7 di 77 pari all'9% con $P = <0,0001$.</p> <p>La percentuale di pazienti che hanno raggiunto EASI75 alla settimana 12 è stata significativamente più alta nel gruppo abrodacitinib 200 mg (94 di 154 pari al 61%) e 100 mg (69 di 155 pari al 44,5%) rispetto al gruppo placebo (8 di 77 pari all'10,4%) con $P = <0,0001$.</p>	Eventi avversi gravi sono stati riportati in 5 pazienti (1,3%) nel gruppo abrocitinib 200 mg, 5 (3,2%) nel gruppo abrocitinib 100 mg e 1 (1,3%) nel gruppo placebo.



<p>JADE COMPARE ** (NCT03720470) Studio di fase III, multicentrico, randomizzato in doppio cieco, double-dummy, controllato con placebo e comparatore attivo[3].</p>	<p>•JADE COMPARE: N= 838 (226 abrocitinib 200 mg, 238 abrocitinib 100 mg, 243 dupilumab 300mg e 131 placebo). <u>Tutti i pazienti hanno ricevuto terapia topica</u></p> <p>Criteri di inclusione: - adolescenti (≥ 12 anni) ed adulti con peso ≥ 40 kg; - diagnosi di DA di grado moderato-severo (EASI≥ 16; IGA≥ 3; BSA$\geq 10\%$; PPNRS≥ 4; - sintomatologia di malattia da almeno 1 anno; - pazienti con risposta inadeguata alla terapia topica somministrata per ≥ 4 settimane o che necessitava di terapia sistemica, nei 6 mesi precedenti lo screening.</p>		<p>Placebo, Dupilumab</p>	<p>Una risposta IGA alla settimana 12 è stata osservata nel 48,4% dei pazienti nel gruppo abrocitinib 200 mg, nel 36,6% nel gruppo abrocitinib 100 mg, nel 36,5% nel gruppo dupilumab e nel 14,0% nel gruppo placebo (P<0,001 per entrambe le dosi di abrocitinib rispetto al placebo). La percentuale di risposta EASI-75 alla settimana 12 è stata osservata rispettivamente nel 70,3%, 58,7%, 58,1% e 27,1% (P<0,001 per entrambe le dosi di abrocitinib rispetto al placebo). Abrocitinib alla dose di 200 mg, ma non quella di 100 mg, si è dimostrato superiore al dupilumab per quanto riguarda la risposta al prurito alla settimana 2 con P<0,001.</p>	<p>Non sono stati riportati decessi, eventi avverso cardiovascolari maggiori, o eventi tromboembolici. L'incidenza di eventi avversi è stata più elevata nel gruppo abrocitinib 200 mg rispetto agli altri gruppi. Le percentuali di pazienti che hanno avuto eventi avversi gravi durante il trattamento sono paragonabili nei tre gruppi. L'effetto avverso maggiormente riscontrato è stata la nausea con l'11,1% dei pazienti nel gruppo abrocitinib 200 mg e il 4,2% di quelli nel gruppo abrocitinib 100 mg mentre l'acne si è verificata rispettivamente nel 6,6% e nel 2,9%.</p>
<p>JADE DARE ** (NCT04345367) Studio di fase III, multicentrico, randomizzato in doppio cieco, double-dummy, con controllo attivo[4].</p>	<p>•JADE DARE: N= 727 (362 abrocitinib 365 dupilumab). <u>Tutti i pazienti hanno ricevuto terapia topica</u></p> <p>Criteri di inclusione: - adolescenti (≥ 12 anni) ed adulti con peso ≥ 40 kg; - diagnosi di DA di grado moderato-severo (EASI≥ 16; IGA≥ 3; BSA$\geq 10\%$; PPNRS≥ 4; - sintomatologia di malattia da almeno 1 anno; - pazienti con risposta inadeguata alla terapia topica somministrata per ≥ 4 settimane o che necessitava di terapia sistemica, nei 6 mesi precedenti lo screening.</p>	<p>PP-NRS4 alla settimana 2 e EASI-90 alla settimana 4.</p>	<p>Dupilumab</p>	<p>La percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta PP-NRS4 alla settimana 2 è stata significativamente più alta nel gruppo abrodacitinib 200 mg (172 di 357 pari al 48%), rispetto al gruppo dupilumab (93 di 364 pari al 26%) con p<0-0001. La percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta EASI-90 alla settimana 4 è stata significativamente più alta nel gruppo abrodacitinib 200 mg (101 di 354 pari al 29%), rispetto al gruppo dupilumab (53 di 364 pari al 15%) con p<0-0001.</p>	<p>Eventi avversi sono stati riportati da 268 (74%) dei 362 pazienti trattati con abrocitinib e da 239 (65%) dei 365 pazienti trattati con dupilumab. Nel gruppo abrocitinib si sono verificati due decessi non correlati al trattamento.</p>

*Abrocitinib in monoterapia

** Abrocitinib in combinazione con terapia topica

[1] Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10246):255-266.

[2] Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020; 156(8):863-873.

[3] Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1101-1112.

[4] Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10348):273-282. doi:10.1016/S0140-6736(22)01199-0.