



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ABROCITINIBUM

INDICAȚIE: *tratamentul dermatitei atopice, forma moderată la severă, inclusiv, la pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidați pentru terapie sistemică*

Data depunerii dosarului

08.05.2024

Număr dosar

14983

Recomandare: actualizarea protocolului terapeutic prin adăugarea unui grup populațional nou reprezentat de adolescenții cu vârsta de la 12 până la mai puțin de 18 ani, cu dermatită atopică, forma moderată la severă, inclusiv, care sunt candidați pentru terapie sistemică

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ABROCITINIBUM

1.2. DC: Cibinqo 50 mg comprimate filmate

Cibinqo 100 mg comprimate filmate

Cibinqo 200 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: D11AH08

1.4. Data eliberării APP: 23 Septembrie 2015

1.5. Deținătorul de APP: Pfizer Europe MA EEIG, Belgia

1.6. Tip DCI: cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrația	50 mg; 100 mg; 200 mg
Calea de administrare	administrare orală
Mărimea ambalajului	Cibinqo 50 mg: cutie cu blist. din PVdC x 28 comprimate filmate Cibinqo 100 mg: cutie cu blist. din PVdC x 28 comprimate filmate Cibinqo 200 mg: cutie cu blist. din PVdC x 28 comprimate filmate

1.8. Preț conform O.M.S nr. 5994/2024 actualizat, Publicat în M.Of. Nr. 151/20.02.2025.

Medicament	Cibinqo 50 mg comprimate filmate	Cibinqo 100 mg comprimate filmate	Cibinqo 200 mg comprimate filmate
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (RON)	5.343,32 RON	5.405,78 RON	5.405,78 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (RON)	190,83 RON	193,06 RON	193,06 RON

1.9. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP:

Indicație:

Cibinqo este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice, forma moderată la severă, inclusiv, la pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în diagnosticarea și tratamentul dermatitei atopice.

Doza inițială recomandată este de 100 mg sau 200 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de caracteristicile individuale ale pacientului:

- O doză de inițiere de 100 mg, administrată o dată pe zi, este recomandată la pacienții cu risc mai mare de tromboembolism venos (TEV), evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și afecțiuni maligne. Dacă pacientul nu răspunde în mod corespunzător la doza de 100 mg administrată o dată pe zi, aceasta poate fi crescută la 200 mg, administrată o dată pe zi.

- O doză de 200 mg, administrată o dată pe zi, poate fi recomandată la pacienții care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și afecțiuni maligne, dar au o încărcătură crescută a bolii, sau la pacienții cu un răspuns inadecvat la doza de 100 mg, administrată o dată pe zi. După obținerea controlului bolii, doza trebuie redusă la 100 mg, cu administrare o dată pe zi. Dacă boala nu este menținută sub control după reducerea dozei, se poate lua în considerare reluarea tratamentului cu doza de 200 mg, o dată pe zi. **La adolescenți (cu vârsta de la 12 ani la 17 ani), care cântăresc de la 25 kg până la < 59 kg, este recomandată o doză de inițiere de 100 mg, administrată o dată pe zi. Dacă pacientul nu răspunde în mod corespunzător la doza de 100 mg o dată pe zi, doza poate fi crescută la 200 mg o dată pe zi. La adolescenții care cântăresc cel puțin 59 kg poate fi adecvată o doză de inițiere de 100 mg sau 200 mg o dată pe zi.**

Pentru tratamentul de întreținere, trebuie luată în considerare cea mai scăzută doză eficace.

Oprirea definitivă a tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni.

Cibinqo poate fi administrat cu sau fără terapii topice medicamentoase pentru dermatita atopică.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, adică cu rata estimată a filtrării glomerulare (RFGe) de, 60 până la < 90 ml/minut.

La pacienții cu insuficiență renală moderată (RFGe de, 30 până la < 60 ml/minut), doza recomandată de abrocitinib trebuie redusă la jumătate, la 100 mg sau 50 mg, administrată o dată pe zi.

La pacienții cu insuficiență renală severă (RFGe < 30 ml/minut), doza de inițiere recomandată este de 50 mg administrată o dată pe zi. Doza maximă zilnică este de 100 mg.

Abrocitinib nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau cu terapie de substituție renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B). Abrocitinib este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C).



Vârstnici

Pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, doza recomandată este de 100 mg administrată o dată pe zi.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Cibinqo la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt date disponibile.

Mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat pe cale orală o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră, cu sau fără alimente.

La pacienții care manifestă greață, administrarea comprimatelor împreună cu alimente poate ameliora greața.

Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie împărțite, zdrobite sau mestecate, deoarece aceste metode nu au fost analizate în cadrul studiilor clinice.

Mecanism de acțiune

Abrocitinib este un inhibitor al Janus kinazei (JAK)1. JAK sunt enzime intracelulare care transmit semnale ce provin din interacțiunile citokinelor sau ale factorului de creștere cu receptorii de la nivelul membranei celulare, pentru a influența procesele celulare de hematopoieză și funcția celulelor imune. JAK fosforilează și activează transductorii semnalului și activatorii transcripției (STAT), care modulează activitatea intracelulară, inclusiv expresia genică. Inhibarea JAK1 modulează căile de semnalizare prin prevenirea fosforilării și activării STAT.

În testele biochimice, abrocitinib are selectivitate pentru JAK1 față de celelalte 3 izoforme ale JAK, JAK2 (de 28 de ori), JAK3 (> 340 ori) și tirozin kinaza 2 (TYK2, de 43 de ori). În mediul celular, abrocitinib inhibă preferențial fosforilarea STAT indusă de citokine care semnalizează prin intermediul perechilor care implică JAK1, și ocolește semnalizarea prin perechile JAK2/JAK2 sau JAK2/TYK2. Relevanța inhibării enzimatic selective a enzimelor JAK specifice asupra efectelor clinice nu este cunoscută în prezent.

PRECIZĂRI DETM

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Pfizer România SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse pentru medicamentul cu DCI ABROCITINIBUM și DC Cibinqo 50 mg comprimate filmate, Cibinqo 100 mg comprimate filmate, Cibinqo 200 mg comprimate filmate, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 1: „Criterii de adăugare a unei DCI compensate” din OMS nr. 861/2014 actualizat, pentru tratamentul dermatitei atopice, forma moderată la severă, inclusiv, respectiv adăugarea unui grup populațional nou reprezentat de *pacienții adolescenți cu vârsta de la 12 până la mai puțin de 18 ani* la indicația: *Cibinqo este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice, forma moderată la severă, inclusiv, la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.*

Medicamentul cu DCI ABROCITINIBUM și DC Cibinqo 50 mg comprimate filmate, Cibinqo 100 mg comprimate filmate, Cibinqo 200 mg comprimate filmate a fost evaluat de ANMDMR pentru indicația *Cibinqo este indicat pentru*

tratamentul dermatitei atopice, forma moderată la severă, inclusiv, la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică și a fost emisă Decizia Președintelui ANMDMR de includere condiționată nr. 728/22.08.2023.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui **segment populațional nou**, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale[...]*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redate în Tabelul nr. 1 din OMS 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	<i>Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.</i>
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	<i>Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.</i>
3.	Analiza de impact financiar	<i>Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.</i>

Notă:

- „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”
- „În vederea emiterii deciziei de **adăugare** în Listă de către ANMDMR, pentru un **segment sau grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, **trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1**, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

2.1 Crearea adresabilității pentru pacienți

Dermatita atopică

Dermatita atopică este o afecțiune cronică, recurentă și inflamatorie a pielii, caracterizată prin piele uscată și pruriginoasă, fiind frecvent întâlnită inclusiv în rândul adolescenților. Distribuția și morfologia sunt diferite între populațiile pediatrice și cele adulte. Dermatitis atopică are 3 faze clinice recunoscute: faza infantilă (manifestată la vârsta între 3-6 luni și <2 ani), faza copilăriei (vârsta între 2 și <12 ani) și faza adultă (vârsta de 12 ani și mai mult). Adolescenții și adulții sunt grupați împreună în faza adultă pe baza similarității modelului clinic și a zonelor predominante afectate de dermatita atopică. Adolescenții și adulții prezintă frecvent plăci lichenificate și excoriate la nivelul pliurilor, încheieturilor, gleznelor și regiunilor periorbitale. Forma specifică de dermatită a capului și gâtului implică și afectarea trunchiului superior, umerilor și scalpului.

Anxietatea, depresia și disconfortul social asociate cu dermatita atopică rezultă într-o povară psihosocială semnificativă care generează pentru pacienții afectați dificultăți la școală sau locul de muncă, probleme financiare și sociale. Pacienții adolescenți cu dermatită atopică pot implica și membrii familiei sau îngrijitorii în consecințele fizice și psihosociale ale afecțiunii lor. Membrii familiei sunt afectați de regimurile de tratament consumatoare de mult timp, de modificări ale dietei și ale activităților casnice, de un impact financiar considerabil și de povara emoțională de a-și vedea copiii suferind. Din aceste motive, severitatea mare a bolii a fost asociată cu o calitate scăzută a vieții atât pentru pacienți, cât și pentru ceilalți membri ai familiei.

Epidemiologia și factorii de risc

Datele din literatură sugerează că dermatita atopică afectează până la 25% dintre copii și până la 14% dintre adulți la nivel global. Cele mai multe studii observaționale raportează o prevalență mai mare a dermatitei atopice în rândul femeilor comparativ cu bărbații; totuși, nu există un consens universal asupra acestui aspect. Dermatitis atopică are o prevalență similară în rândul diferitelor grupuri rasiale și etnice, dar deoarece pielea mai închisă la culoare poate ascunde eritemul, dermatita atopică poate fi subdiagnosticată în rândul persoanelor cu tonuri mai închise ale pielii.

Aproximativ 17% dintre adolescenți și până la 58% dintre adulții cu dermatită atopică au o formă moderată până la severă a bolii. În cadrul unui studiu internațional, transversal, realizat în 18 țări de pe 4 continente, prevalența medie a dermatitei atopice în rândul adolescenților cu vârste între 12 și <18 ani a fost de 14,8% (SUA 9,3%, Marea Britanie, 15%, Japonia 9,1%, Germania 8,7%, Franța 14,3%). La adolescenți, povara bolii din cauza dermatitei atopice a fost raportată a fi mai mare decât la adulți, ceea ce ar putea fi explicat parțial de faptul că aspectul corporal joacă un rol mai important în acest grup de vârstă decât în copilărie și la vârsta adultă. Pe lângă manifestările fizice, cum ar fi deteriorarea barierei cutanate, adolescenții afectați se confruntă adesea cu probleme comportamentale caracterizate printr-o dependență emoțională crescută, anxietate și tulburări de somn.

Mâncărimea, care este unul dintre principalele simptome ale bolii, afectează starea de spirit și calitatea somnului pacienților și în consecință a familiilor acestora.

Diferențele rasiale influențează prezentarea clinică a bolii: pacienții asiatici cu dermatită atopică prezintă o hiperplazie epidermică crescută, o predominanță mai mare a limfocitelor T helper TH17/TH22 și o mai mică predominanță a TH1, precum și o activare similară a TH2 comparativ cu pacienții europeni sau europeni-americani cu dermatită atopică. Doi factori de risc par să fie asociați cu dezvoltarea dermatitei atopice: un istoric familial de atopie și prezența mutațiilor la nivelul genei FLG. Gena FLG codifică pro-filagrina, care este degradată în monomeri de filagrină, aceste proteine jucând un rol esențial în diferențierea epidermului și formarea barierei cutanate, inclusiv a stratului cornos.

Diagnostic

Diagnosticul dermatitei atopice se bazează exclusiv pe caracteristicile clinice. Nicio constatare de laborator sau caracteristică histologică nu este patognomonică bolii. Cele mai utilizate criterii de diagnostic sunt criteriile Hanifin și Rajka (1980). Caracteristicile esențiale includ prurit și leziuni eczematoase care pot fi acute, subacute sau cronice.

Există o variabilitate în modul în care clinicienii evaluează severitatea dermatitei atopice, pe baza evaluării clinice a semnelor bolii și a zonelor corpului care sunt afectate. De asemenea, se evaluează simptomele raportate de pacient, inclusiv efectul lor asupra somnului și a capacității de a muncii, precum și cât de mult trebuie pacienții să utilizeze corticosteroizi topici sau terapie sistemică. În cadrul studiilor clinice se utilizează în mod obișnuit indicele de severitate și extindere a eczemei (EASI) pentru a evalua semnele clinice (de exemplu, leziuni cutanate) și indicele dermatologic de calitate a vieții (DLQI) pentru a evalua calitatea vieții.

Dermatita atopică moderată până la severă este definită de un scor EASI mai mare sau egal cu 16. Instrumente suplimentare, cum ar fi evaluarea globală efectuată de investigator (IGA) sunt de asemenea utilizate pentru a evalua severitatea afecțiunii. Pacienții cu un scor IGA mai mare sau egal cu 3 sau a căror suprafață corporală este afectată într-un procent de cel puțin 10% sunt considerați a avea dermatită atopică moderată până la severă. Inițiativa bazată pe consensul HOME (Harmonizing Outcome Measures for Eczema) recomandă de asemenea, utilizarea evaluării orientate pe pacient (POEM) pentru a evalua simptomele (de exemplu, mâncărime) în practica clinică. Se recomandă ca semnele clinice de severitate să fie evaluate folosind scorul EASI.

Management

Controlul optim al tuturor aspectelor dermatitei atopice, inclusiv pruritul, se realizează cel mai bine prin hidratarea pielii și restaurarea barierei cutanate cu creme hidratante, controlul inflamației pielii și evitarea alergenilor. Multe dintre ghidurile de tratament publicate recomandă o abordare treptată. Scopurile tratamentului sunt reducerea simptomelor (pruritul și dermatita), prevenirea agravării și minimizarea riscurilor terapeutice.

Tratamentele topice

1. Corticosteroidii topici, principala formă de tratament pentru dermatita atopică, diferă în ceea ce privește formularea, concentrația și potența, oferind pacienților o gamă largă de opțiuni. Toxicitatea, atât sistemică (suprimarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale), cât și distrofia topică a pielii, subțierea și modificările vasculare limitează utilizarea continuă a acestora.

2. Inhibitorii topici ai calcineurinei au eficacitate limitată în dermatita atopică moderată până la severă, nu sunt aprobați pentru utilizare la copiii foarte mici (<2 ani) și au limitări practice în ceea ce privește suprafața afectată tratată.

3. Inhibitorii topici ai PDE4: Crisaborolul a fost aprobat pentru gestionarea simptomelor dermatitei atopice ușoare până la moderate. Siguranța și tolerabilitatea pe termen lung ale unguentului cu 2% crisaborol au fost stabilite, iar o mică proporție de pacienți au raportat durere la locul de aplicare apărută la scurt timp după aplicare, fără efecte asociate cu expunerea sistemică.

4. Fototerapia, indicată pentru dermatita atopică moderată până la severă în unele țări, are o eficacitate limitată, este incomodă și nepractică pentru majoritatea subiecților pentru a fi utilizată eficient, iar ca și în cazul altor afecțiuni pentru care se utilizează fototerapia, riscul de cancer de piele non-melanom și melanom reprezintă o preocupare în special la persoanele cu piele deschisă.

Terapii sistemice

Mai multe medicamente sunt utilizate pentru tratamentul pacienților cu dermatită atopică, care nu au răspuns la agenții topici și au nevoie de terapie sistemică. Ciclosporina este aprobată pentru tratamentul dermatitei atopice severe în majoritatea țărilor europene, dar nu este potrivită pentru utilizare pe termen lung din cauza toxicității. Dupilumab este aprobat pentru tratamentul dermatitei atopice moderate până la severă în UE.

1. Corticosteroizi sistemici: în ghidurile de practică clinică, utilizarea corticosteroizilor sistemici este în general descurajată, fiind limitată la circumstanțe speciale. Deși corticosteroizii sistemici duc la o ameliorare rapidă a dermatitei atopice, efectele secundare și riscul de exacerbări severe după întreruperea tratamentului limitează utilizarea acestora la terapii de scurtă durată. În ciuda faptului că sunt descurajați de majoritatea ghidurilor internaționale și a inevitabilelor toxicități sistemice asociate cu utilizarea lor pe termen scurt și lung, aproximativ 10% dintre pacienții cu dermatita atopică încă utilizează acești agenți în caz de recidivă.

2. Dupilumab, administrat subcutanat, a fost inițial aprobat pentru tratamentul dermatitei atopice moderate până la severe la pacienții adulți și ulterior a primit aprobare și pentru adolescenții cu dermatită atopică moderată până la severă care sunt candidați pentru terapie sistemică și pentru copii începând de la vârsta de 6 ani cu dermatită atopică severă care sunt candidați pentru terapie sistemică.

3. Baricitinib a fost aprobat pentru tratamentul dermatitei atopice moderate până la severe la pacienții adulți, copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste, care sunt candidați pentru terapie sistemică.

4. Upadacitinib a fost aprobat pentru tratamentul dermatitei atopice moderate până la severe la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidați pentru terapie sistemică.

5. Tralokinumab a fost aprobat pentru tratamentul formelor moderate până la severe ale dermatitei atopice la pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de cel puțin 12 ani la care este recomandat tratamentul sistemic.

6. Lebrikizumab a fost aprobat pentru tratamentul dermatitei atopice moderată până la severă la adulți și adolescenți de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg, care sunt candidați pentru terapie sistemică.

7. Alți agenți sistemici (în afară de corticosteroizi) sunt utilizați pentru tratamentul dermatitei atopice. Medicamentele sistemice non-biologice utilizate pentru tratamentul dermatitei atopice la adulți includ ciclosporină, azatioprină, micofenolat de mofetil și metotrexat. Toți acești agenți sunt utilizați în afara indicațiilor terapeutice aprobate, cu excepția ciclosporinei care este aprobată în multe țări din Uniunea Europeană pentru tratamentul pe termen scurt al dermatitei atopice severe, refractare.

8. Antihistaminice orale: acestea au fost utilizate în gestionarea pruritului la pacienții cu dermatită atopică în încercarea de a îmbunătăți calitatea vieții acestora prin inhibarea efectelor vasculare și neurologice ale „ciclului mâncărime-zgâriere”, dar există dovezi insuficiente pentru a recomanda utilizarea generală a antihistaminicelor ca parte a tratamentului pentru dermatita atopică.

Abrocitinib administrat pe cale orală, un inhibitor al Janus kinazei (JAK)1 a fost aprobat inițial pentru tratamentul dermatitei atopice, forma moderată la severă, inclusiv, la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică. Ulterior, indicația terapeutică a fost extinsă și la grupul populațional reprezentat de pacienții adolescenți cu vârsta de la 12 până la mai puțin de 18 ani.

Eficacitatea și siguranța abrocitinibului la pacienții adolescenți cu vârsta de la 12 până la mai puțin de 18 ani cu dermatită atopică, forma moderată la severă, care sunt candidați pentru terapie sistemică

Eficacitatea și siguranța abrocitinib administrat în monoterapie pe o perioadă de 12 săptămâni au fost evaluate în 2 studii de fază 3 randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo (MONO-1, MONO-2) care au inclus 124 de pacienți cu vârsta de la 12 până la mai puțin de 18 ani. Eficacitatea și siguranța abrocitinib administrat în monoterapie pe o perioadă de peste 52 de săptămâni (cu opțiunea tratamentului de salvare pentru pacienții cu puseuri evolutive de boală) au fost, de asemenea, evaluate într-un studiu de inducție în regim deschis și de întrerupere randomizată (REGIMEN), care a inclus 246 de pacienți cu vârsta de la 12 până la mai puțin de 18 ani. În aceste studii, rezultatele în subgrupul de pacienți adolescenți au fost concordante cu rezultatele observate în populația totală de pacienți inclusă în studii.

Eficacitatea și siguranța abrocitinib administrat în asociere cu terapia medicamentoasă de fond cu administrare topică pe o perioadă de 12 săptămâni, au fost evaluate în studiul de fază 3, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, TEEN. Studiul a inclus 285 de pacienți cu vârsta de 12 până la mai puțin de 18 ani cu

dermatită atopică moderată până la severă așa cum este definită de scorul IGA ≥ 3 , scorul EASI ≥ 16 , afectare BSA $\geq 10\%$, și PP-NRS ≥ 4 la vizita de la momentul inițial înainte de randomizare. Pacienții care au avut un răspuns anterior inadecvat sau care au primit tratamente sistemice au fost eligibili pentru includere.

Caracteristici la momentul inițial

În studiul TEEN, în cadrul tuturor grupurilor de tratament, 49,1% dintre pacienți au fost de sex feminin, 56,1% au fost de rasă albă, 33,0% au fost asiatici și 6,0% au fost de rasă neagră. Vârsta medie a fost de 15 ani și proporția de pacienți cu dermatită atopică severă (IGA de 4) a fost de 38,6%.

Rezultatele cumulate, a 12 săptămâni de tratament cu abrocitinib la adolescenți, provenind din studiile MONO-1 și MONO-2 și din studiul TEEN sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Rezultatele cumulate privind eficacitatea la adolescenți la Săptămâna 12 din studiile MONO-1 și MONO-2 și din studiul TEEN

	Rezultate cumulate din studiile MONO-1 și MONO-2			Rezultate din studiul TEEN ^d		
	Abrocitinib 200 mg QD	Abrocitinib 100 mg QD	Placebo	Abrocitinib 200 mg QD	Abrocitinib 100 mg QD	Placebo
IGA 0 sau 1^a						
N	48	50	23	93	89	94
%	31,3	22,0	8,7	46,2 ^e	41,6 ^e	24,5
Î 95%	(18,1, 44,4)	(10,5, 33,5)	(0,0, 20,2)	(36,1, 56,4)	(31,3, 51,8)	(15,8, 33,2)
EASI-75^b						
N	48	50	23	93	89	94
%	56,3	44,0	8,7	72,0 ^e	68,5 ^e	41,5
Î 95%	(42,2, 70,3)	(30,2, 57,8)	(0,0, 20,2)	(62,9, 81,2)	(58,9, 78,2)	(31,5, 51,4)
PP-NRS4^c						
N	36	42	22	74	76	84
%	61,1	28,6	9,1	55,4 ^e	52,6	29,8
Î 95%	(45,2, 77,0)	(14,9, 42,2)	(0,0, 21,1)	(44,1, 66,7)	(41,4, 63,9)	(20,0, 39,5)

Abrevieri: Î= interval de încredere; EASI= Indice de severitate și extindere a eczemei; IGA= Evaluarea globală efectuată de Investigator; N= număr de pacienți evaluați; PP-NRS= scala numerică de evaluare a intensității maxime a pruritului; QD= o dată pe zi.

- Pacienții cu răspuns IGA au fost pacienții cu scor IGA (0), reprezentând piele curată sau (1), reprezentând piele aproape curată (pe o scală cu 5 puncte) și o reducere față de momentul inițial de ≥ 2 puncte.
- Pacienții cu răspuns EASI-75 au fost pacienții cu îmbunătățire $\geq 75\%$ a scorului EASI față de momentul inițial.
- Pacienții cu răspuns PP-NRS4 au fost pacienții cu îmbunătățire ≥ 4 puncte a scorului PP-NRS față de momentul inițial.
- Abrocitinib administrat în asociere cu terapia topică medicamentoasă.
- Semnificativ statistic cu ajustări pentru multiplicitate față de placebo.

În rândul pacienților adolescenți care au obținut răspuns după 12 săptămâni de tratament și au intrat în studiul de extensie pe termen lung EXTEND, majoritatea și-au menținut răspunsul la Săptămâna 96 de tratament cumulat pentru ambele doze de abrocitinib [62%, respectiv 78% pentru răspunsul IGA (0 sau 1), 89%, respectiv 93%

pentru EASI-75 și 77%, respectiv 76% pentru PP-NRS4 cu doza de 100 mg, respectiv 200 mg administrată o dată pe zi].

În rândul pacienților adolescenți care nu au obținut răspuns după 12 săptămâni de tratament și au intrat în studiul EXTEND, un procent de pacienți au obținut un debut tardiv al răspunsului până la săptămâna 24 (de la momentul inițial) de tratament continuu cu abrocitinib [34%, respectiv 28% pentru răspunsul IGA (0 sau 1) și 41%, respectiv 55% pentru EASI-75 cu doza de 100 mg, respectiv 200 mg administrată o dată pe zi].

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt greață (15,1%), cefalee (7,9%), acnee (4,8%), herpes simplex (4,2%), creșterea creatin fosfokinazei sanguine (3,8%), vărsături (3,5%), amețeală (3,4%) și durere în etajul abdominal superior (2,2%). Cele mai frecvente reacții adverse grave sunt infecțiile (0,3%).

Evaluări internaționale prezentate în scop informativ

HAS - Haute Autorité de Santé

Comisia de Transparență, prin avizul adoptat la data de 17 Iulie 2024 acordă un **beneficiu terapeutic important** pentru medicamentul Cibinqo pentru tratamentul dermatitei atopice moderate până la severe la adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste, care necesită un tratament sistemic.

Locul în strategie terapeutică: având în vedere toxicitatea ciclosporinei, contraindicată la persoanele sub 16 ani, Comisia consideră că medicamentul CIBINQO este un tratament sistemic de primă intenție care trebuie rezervat formelor moderate până la severe de dermatită atopică la adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste, care nu au răspuns la tratamentele topice.

În absența unei comparații directe cu terapiile anti-IL (dupilumab, lebrikizumab și tralokinumab) și anti-JAK (upadacitinib și baracitinib), disponibile în prezent la adolescenți, nu se poate preciza locul abrocitinibului în raport cu aceste medicamente. Alegerea tratamentului sistemic de primă linie trebuie să țină cont de severitatea bolii, de caracteristicile pacientului, istoricul tratamentelor, riscurile de intoleranță și contraindicațiile diferitelor tratamente disponibile.

Comisia consideră că medicamentul CIBINQO 50 mg, 100 mg și 200 mg comprimate filmate, nu aduce o îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în gestionarea dermatitei atopice moderate până la severe la adolescenții de 12 ani și peste care necesită un tratament sistemic, având în vedere că există și alte opțiuni terapeutice aminite anterior.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform raportului de evaluare nr.TA814 publicat la data de 03 August 2022, abrocitinib este recomandat ca opțiune de tratament pentru dermatita atopică moderată până la severă, pentru tratamentul sistemic la adulți și tineri cu vârsta de 12 ani și peste, numai dacă:

- boala nu a răspuns la cel puțin 1 imunosupresor sistemic sau imunosupresoarele nu sunt indicate



- compania furnizează abrocitinib cu respectarea angajamentelor comerciale.

Tratamentul standard pentru dermatita atopică moderată până la severă include tratamente topice, precum emolienți și corticosteroizi. Dacă aceste tratamente nu sunt eficiente, se pot adăuga imunosupresoare sistemice: metotrexat și ciclosporină. Dupilumab și baricitinib sunt utilizate dacă imunosupresoarele sistemice nu sunt eficiente.

Dovezile din studiile clinice arată că abrocitinib reduce toate simptomele dermatitei atopice în comparație cu placebo. Abrocitinib a fost comparat indirect cu ciclosporina, dar rezultatele sunt incerte.

Abrocitinib a fost comparat direct cu dupilumab și baricitinib pentru utilizare după imunosupresoare sistemice, dar rezultatele sunt incerte.

În ciuda incertitudinii, cele mai probabile estimări ale eficienței costurilor sunt în intervalul pe care NICE îl consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor NHS. Prin urmare, abrocitinib este recomandat ca opțiune de tratament pentru dermatita atopică moderată până la severă care nu a răspuns la cel puțin 1 imunosupresor sistemic.

SMC - Scottish Medicines Consortium

Conform raportului de evaluare nr. SMC2431 publicat la data de 06 Mai 2022, abrocitinib este acceptat pentru utilizare restricționată în cadrul NHS Scotland pentru tratamentul dermatitei atopice moderate până la severe la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidați pentru terapie sistemică. Restricția se referă la limitarea utilizării pentru pacienții care nu au răspuns la cel puțin o terapie imunosupresoare sistemică sau la care răspunsul a devenit inadecvat, precum și la cei la care terapia cu imunosupresoare este contraindicată sau nu este tolerată.

IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Concluzia raportului de evaluare nr. A24-45/26.07.2024 a fost că beneficiul adițional al terapiei cu abrocitinib față de terapia de comparație adecvată, pentru adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu dermatită atopică moderată până la severă care sunt candidați pentru terapie sistemică, nu este dovedit. Terapia de comparație adecvată este reprezentată de terapia cu dupilumab (dacă este cazul, în asociere cu glucocorticoizi topici/ inhibitori topici ai calcineurinei).

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

Decizia G-BA adoptată la data de 17 Octombrie 2024 referitoare la terapia cu abrocitinib pentru adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și ≤ 17 ani cu dermatită atopică moderată până la severă, care sunt eligibili pentru terapie sistemică, prevede că un **beneficiu suplimentar nu este dovedit** față de terapia de comparație adecvată reprezentată de terapia cu dupilumab (dacă este cazul, în asociere cu glucocorticoizi topici/ inhibitori topici ai calcineurinei).

2.2 Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Pfizer România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Cibirgo este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în 12 state membre ale Uniunii Europene după cum urmează: Austria, Cehia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Marea Britanie, Olanda, Slovenia, Spania și Suedia.

3. CONCLUZIE

Conform OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI ABROCITINIBUM** și **DC Cibirgo 50 mg comprimate filmate, Cibirgo 100 mg comprimate filmate, Cibirgo 200 mg comprimate filmate**, pentru indicația „*Cibirgo este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice, forma moderată la severă, inclusiv, la pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidați pentru terapie sistemică*”, **întreține criteriile de adăugare în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C1: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, G31g: Dermatita atopică.**

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic corespunzător medicamentului cu **DCI ABROCITINIBUM** și **DC Cibirgo 50 mg comprimate filmate, Cibirgo 100 mg comprimate filmate, Cibirgo 200 mg comprimate**, cu includerea **grupului populațional reprezentat de pacienții adolescenți cu vârsta de la 12 până la mai puțin de 18 ani, cu dermatită atopică, forma moderată la severă, inclusiv, care sunt candidați pentru terapie sistemică** în cadrul indicației: „*Cibirgo este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice, forma moderată până la severă, inclusiv, la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică*”, **ulterior** elaborării și aprobării protocolului terapeutic corespunzător indicației Cibirgo pentru care s-a emis decizia Președintelui ANMDMR nr. 728/22.08.2023 de **includere condiționată** în Listă, respectiv după elaborarea și aprobarea protocolului terapeutic corespunzător **DCI**



ABROCITINIBUM pentru populația de pacienți adulți cu dermatită atopică, forma moderată la severă, inclusiv, care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Referințe bibliografice:

1. Epar Cibirgo Cibirgo, INN-abrocitinib
Cibirgo, INN-abrocitinib
2. RCP Cibirgo Cibirgo, INN-abrocitinib
3. HAS CIBINQO 50 mg, 100 mg et 200 mg,
4. NICE Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis
5. SMC abrocitinib-cibirgo-final-may-2022-for-website.pdf
6. IQWIG A24-45 - Abrocitinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0
7. G-BA Beschluss

Raport finalizat în data de: 25.02.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu