

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ Α. ΣΥΓΓΡΟΣ
Est. 1910



Το Abrocitinib στη θεραπεία της Ατοπικής Δερματίτιδας

Μαγδαληνή Καλαμάτα

Ειδικευόμενη Δερματολογίας- Αφροδισιολογίας

Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»

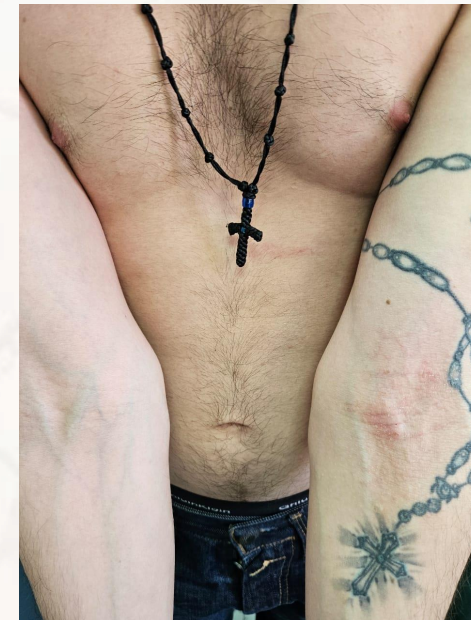


Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων

Κλινικό Περιστατικό

- Άνδρας 37 ετών
- Έγγαμος, πατέρας 1 παιδιού
- Επάγγελμα: εργάτης σε ναυπηγείο
- Ατοπική δερματίτιδα από 5 ετίας
- Έντονος κνησμός- επίδραση στην ποιότητα του ύπνου
- Παρούσα κατάσταση: σε έξαρση

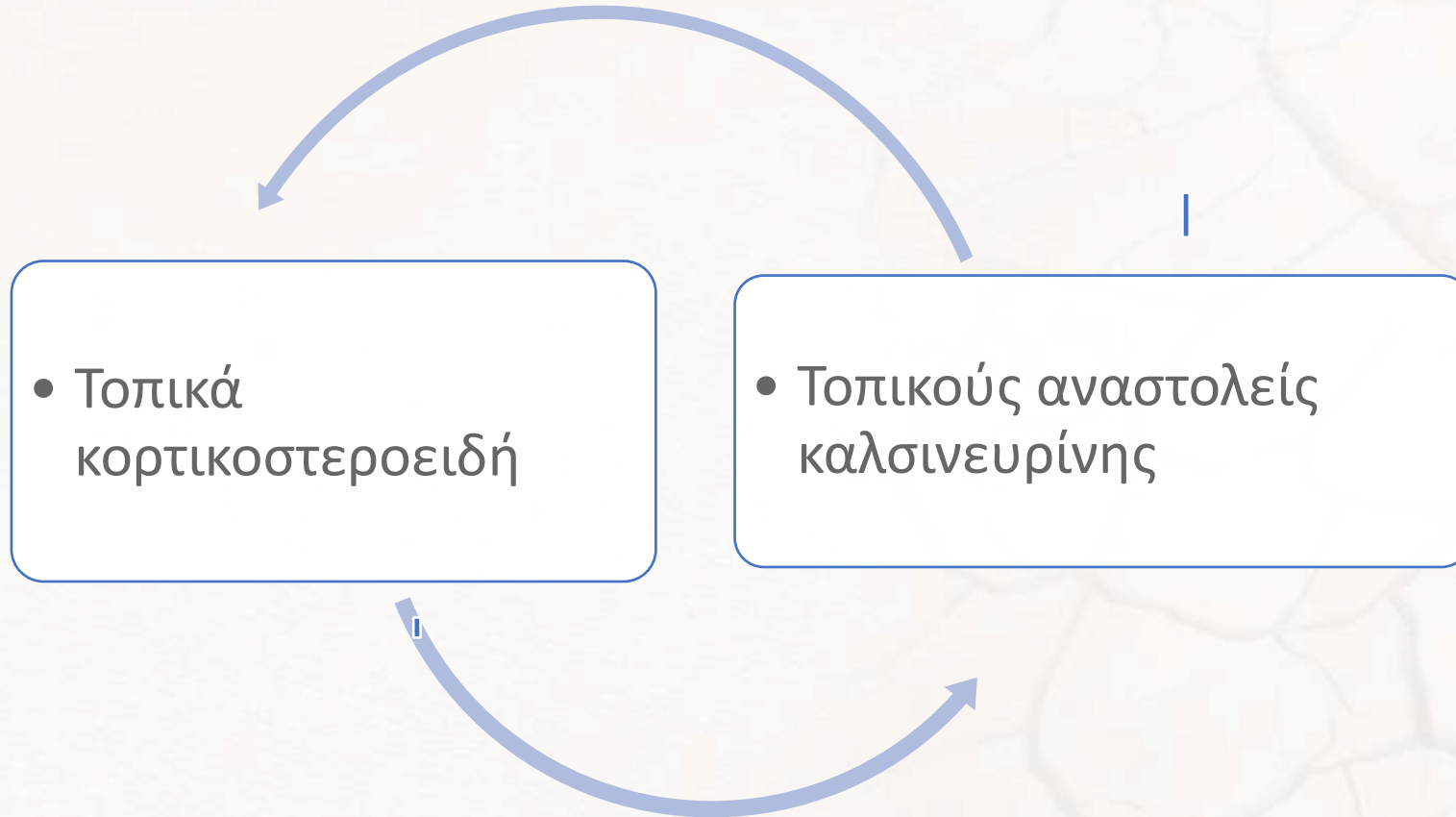
Συνοσηρότητες: Αλλεργική ρινίτιδα



Κλινικό Περιστατικό- Προηγούμενες Θεραπείες

- **Κορτιζόνη per os (μεθυλπρεδνιζολονη 16mgx2)**
 - Συχνές υποτροπές
- **Κυκλοσπορίνη (4mg/kg για ένα χρόνο)**
 - Υποτροπή σε προσπάθειες μείωσης δόσης
- **Ισχυρά τοπικά κορτικοστεροειδή και αναστολείς καλσινευρίνης**
- **Συνεχής ενυδάτωση με πλούσια ενυδατικά σκευάσματα**

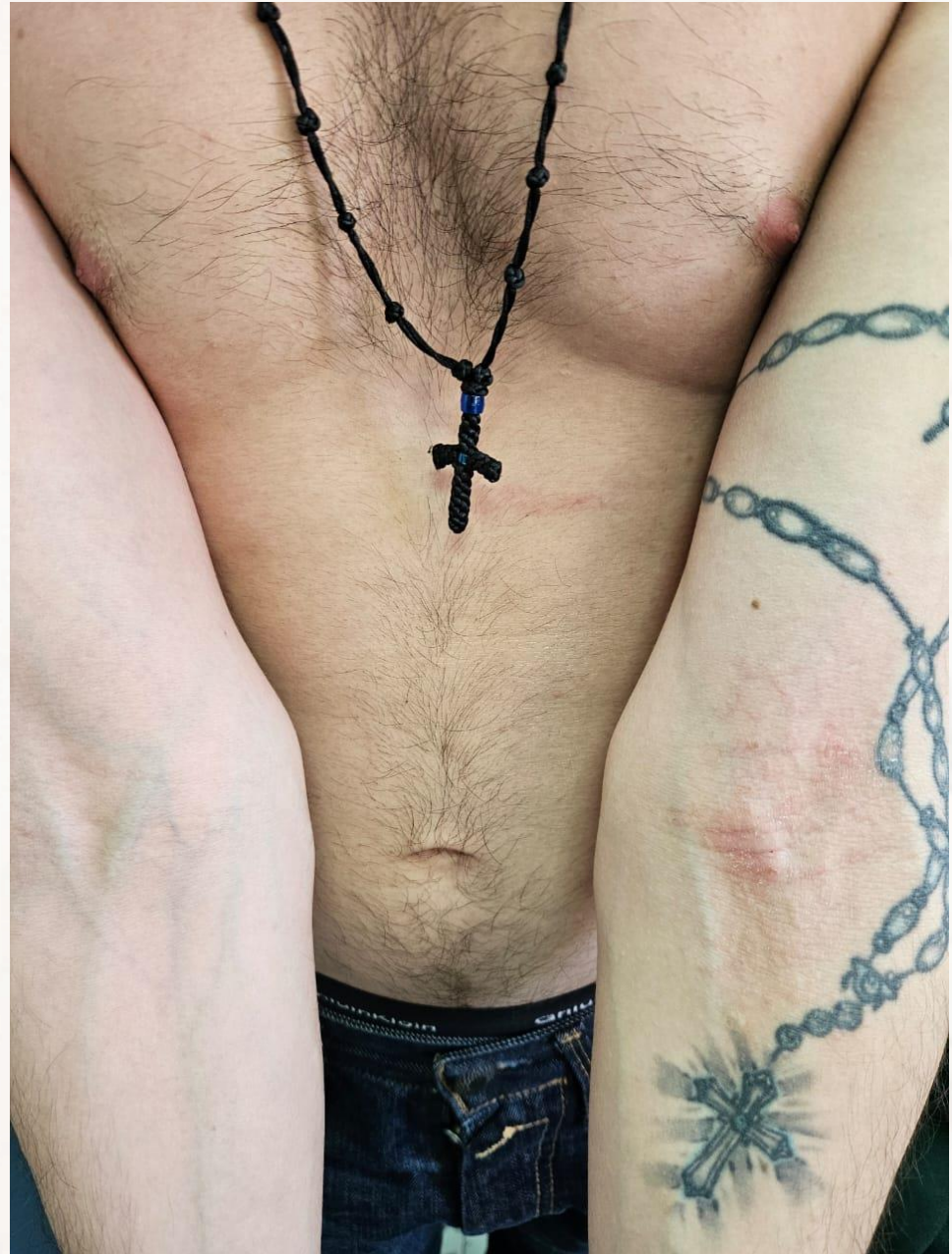
Παρούσα κατάσταση-Θεραπεία



Παρούσα κατάσταση-Κλινική εικόνα

- EASI: 30
- BSA:25%
- DLQI:17





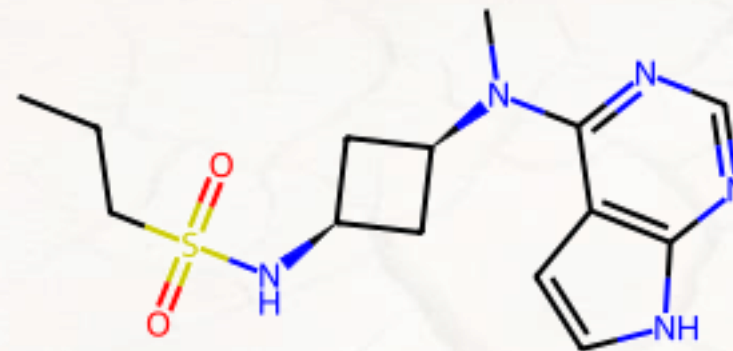
Οι εικόνες συμπεριλαμβάνονται με την συγκατάθεση του ασθενούς

2022 EuroGuiDerm Guidelines για Ατοπική Δερματίτιδα

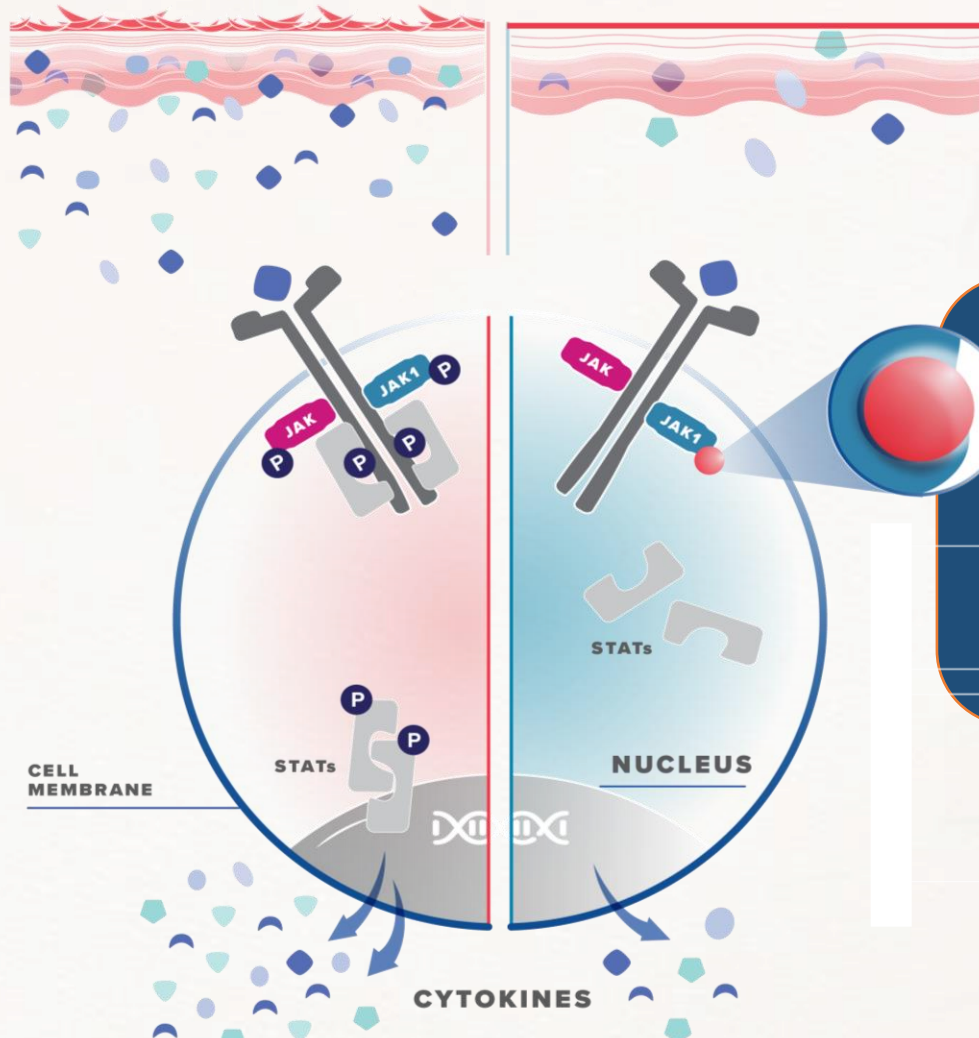


Αίτηση ΣΗΠ

- Abrocitinib 200mg
- Έγκριση



Η παρέμβαση στο μονοπάτι JAK/STAT επιτρέπει την καταστολή της φλεγμονής



Abrocitinib

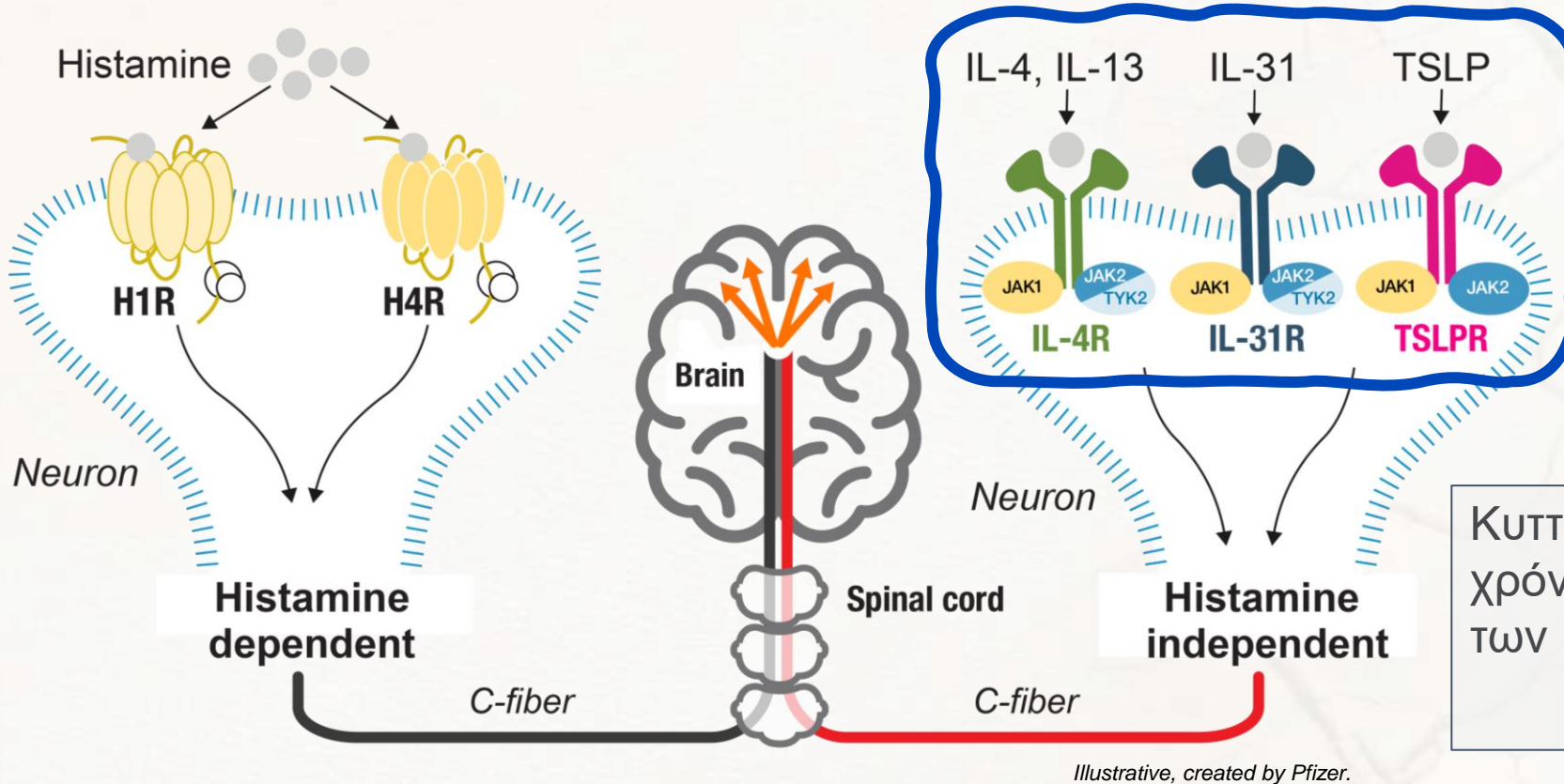
ένα από του στόματος χορηγούμενο μικρό μόριο που αναστέλλει αναστρέψιμα και εκλεκτικά την JAK1 ενδοκυττάρια

Ο συσχετισμός της εκλεκτικής ενζυμικής αναστολής των συγκεκριμένων ενζύμων JAK με το κλινικό αποτέλεσμα δεν είναι έως τώρα γνωστός.⁴
ΑΔ=ατοπική δερματίτιδα, JAK=κινάση Janus, P=φωσφορικό άλας, STAT=μετατροπείας σήματος και ενεργοποιητής της μεταγραφής, ΤΥΚ=κινάση τυροσίνης.

1. Paller AS, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):633-643.
2. He H, Guttman-Yassky E. [η διορθωμένη έκδοση δημοσιεύτηκε στοAm J Clin Dermatol. 2019 Jan 10]. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(2):181-192.
3. Clark JD, et al. *J Med Chem*. 2014;57(12):5023-5038.
4. ΠΧΠ CIBINQO 12/2021.
5. Vazquez ML, et al. *J Med Chem*. 2018;61(3):1130-1152.
6. Damsky W, King BA. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):736-744.
7. Bao L, et al. *JAKSTAT*. 2013;2(3):e24137.
8. Schmieder GJ, et al. *Br J Dermatol*. 2018;179(1):54-62.

Το JAK/STAT μονοπάτι παίζει σημαντικό ρόλο στην επαγωγή του κνησμού

Μηχανισμοί του κνησμού

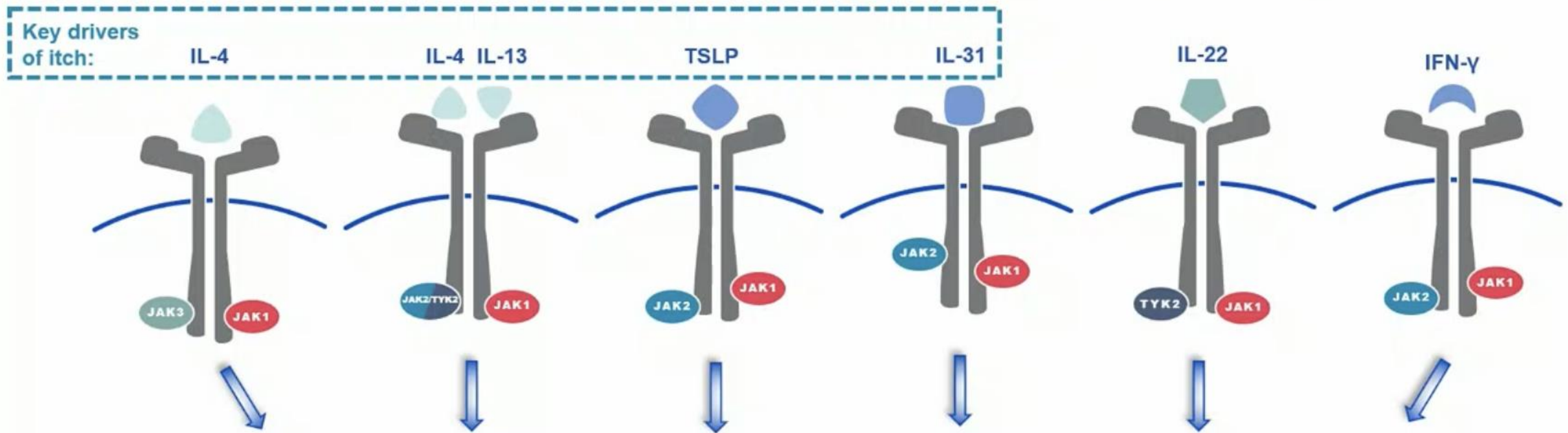


Ο χρόνιος κνησμός της ΑΔ οφείλεται κυρίως σε μηχανισμούς ανεξάρτητους της ισταμίνης

Κυτταροκίνες Th2 προάγουν τον χρόνο κνησμό μέσω ενεργοποίησης των αισθητηριακών νευρώνων

Αναστολή JAK1 μπορεί να περιορίσει τον χρόνο κνησμό





Πολλές κυταροκίνες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της ΑΔ στέλνουν σηματοδότηση μέσω του μονοπατιού JAK/STAT που περιλαμβάνει το JAK1



Γονιδιακή μεταγραφή που προάγει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυταροκινων

Το εύρος των κυτταροκινών που επηρεάζει ο κάθε JAK αναστολέας μπορεί να συσχετιστεί με την παθοφυσιολογία διαφορετικών φλεγμονωδών παθήσεων

Αναστολείς JAK με ένδειξη στην ΑΔ - Όλοι από του στόματος μια φορά τη μέρα

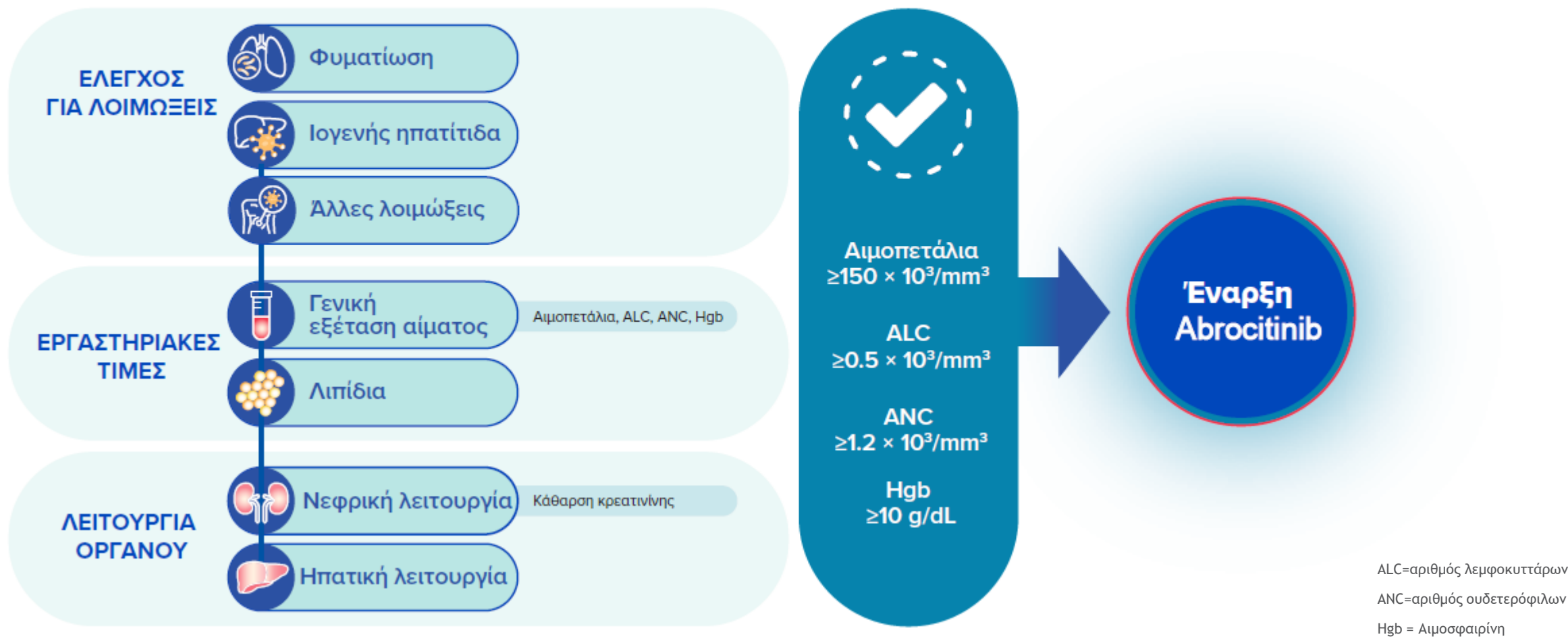
	Abrocitinib^{1,4}	Upadacitinib^{2,4}	Baricitinib^{3,5}	
ΜΟΑ	JAK1 inhibitor	JAK1 inhibitor	JAK1/2 inhibitor	
Δοσολογικό σχήμα	200 mg 100 mg 50 mg	30 mg 15 mg	4 mg 2 mg	
 Ηλικίες	 18+	 12+	 18+	
Selectivity IC ₅₀ , nM (χαμηλότερη τιμή πιο δραστικό)				
Λόγος JAK1:JAK2	JAK1	29 ~ 1 : 28	43 ~ 1 : 3	4.0 ~ 1 : 1.7
	JAK2	803	120	6.6
	JAK3	>10,000	2300	787
	TYK2	1259	4700	61
PA Ρευματοειδής αρθριτιδα, ΑΣ αγκυλοποιητική σπονδυλιτιδα, ΑΔ, ατοπική δερματιτιδα,	Ενδείξεις	ΑΔ	ΑΔ, PA, ΑΣ	ΑΔ, PA

Note: IC₅₀ values are obtained from enzymatic biochemical assays. The values for baricitinib were obtained in a different study than those for upadacitinib and abrocitinib. IC=half maximal inhibitory concentration; MOA=mechanism of action.

1. Cibinqo Summary of Product Characteristics. Pfizer Europe MA EEIG; 2021. 2. Rinvoq Summary of Product Characteristics. AbbVie Deutschland GmbH & Co; 2021. 3. Olumiant Summary of Product Characteristics. Eli Lilly Nederland B.V.; 2017. 4. Ferreira S, et al. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(6):783-798. 5. Clark JD, et al. *J Med Chem*

Έλεγχος και εργαστηριακή παρακολούθηση

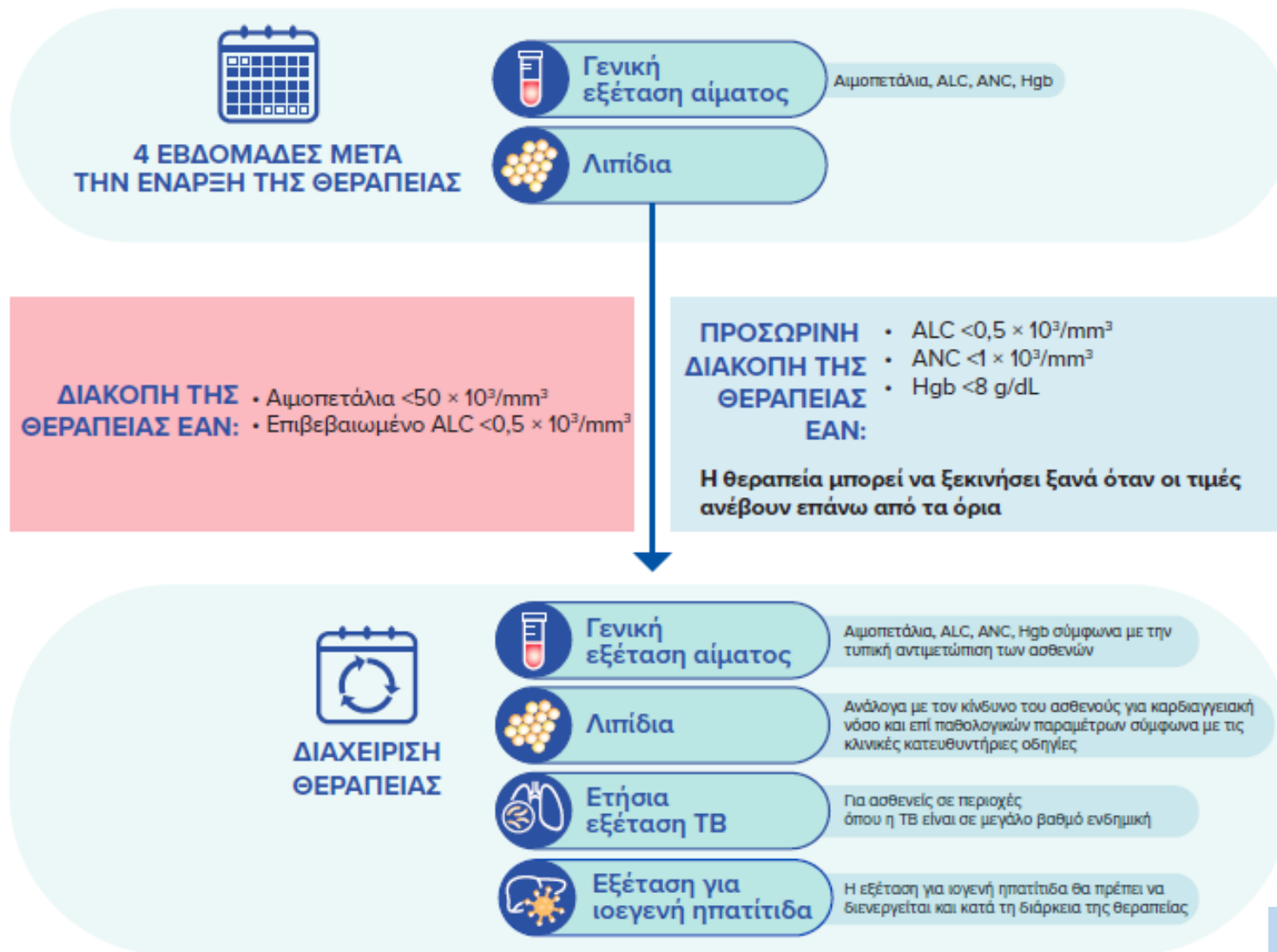
ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



Δεν επιτρέπεται η έναρξη της θεραπείας με Abrocitinib εάν:
Αιμοπετάλια $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$ / **ALC** $< 0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ / **ANC** $< 1.2 \times 10^3/\text{mm}^3$ / **Hgb** $< 10 \text{ g/dL}$

Εργαστηριακή παρακολούθηση

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



ALC=αριθμός λεμφοκυττάρων

ANC=αριθμός ουδετερόφιλων

Hgb = Αιμοσφαιρίνη

Ενδείξεις

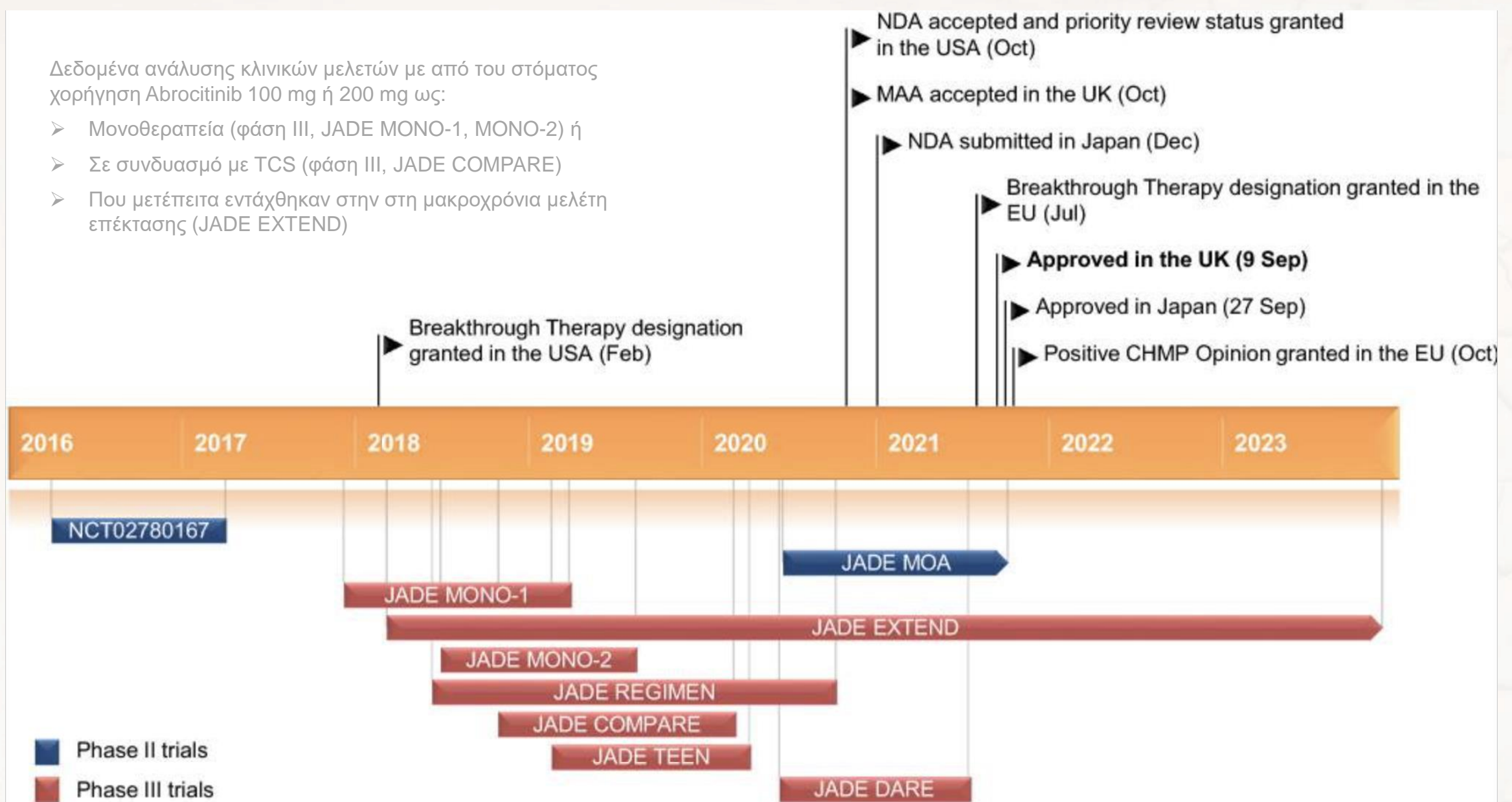
- Ασθενείς >18 ετών
- Μέτρια-σοβαρή ΑΔ που είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία

Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα του φαρμάκου
- Ενεργή σοβαρή λοίμωξη
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
- Κύηση και θηλασμός

Δεδομένα ανάλυσης κλινικών μελετών με από του στόματος χορήγηση Abrocitinib 100 mg ή 200 mg ως:

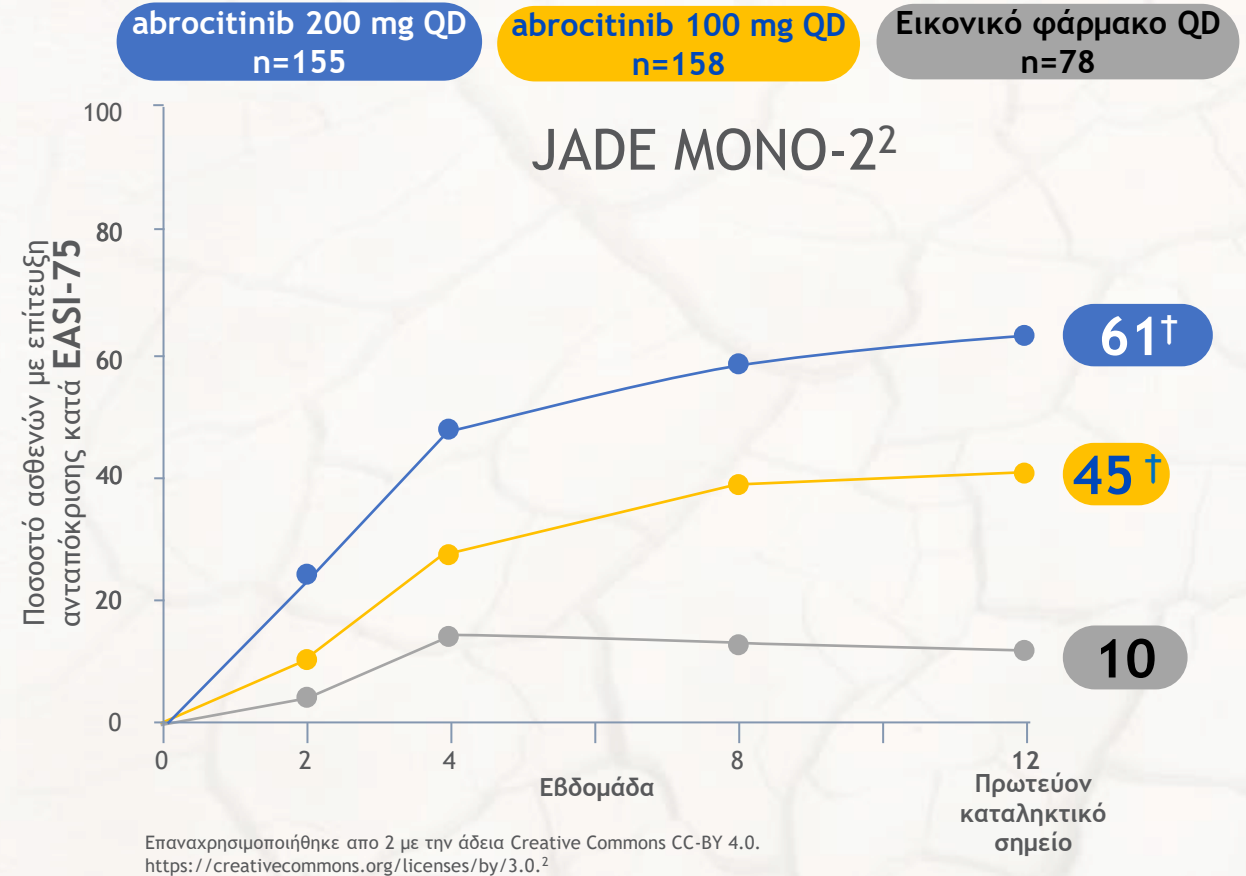
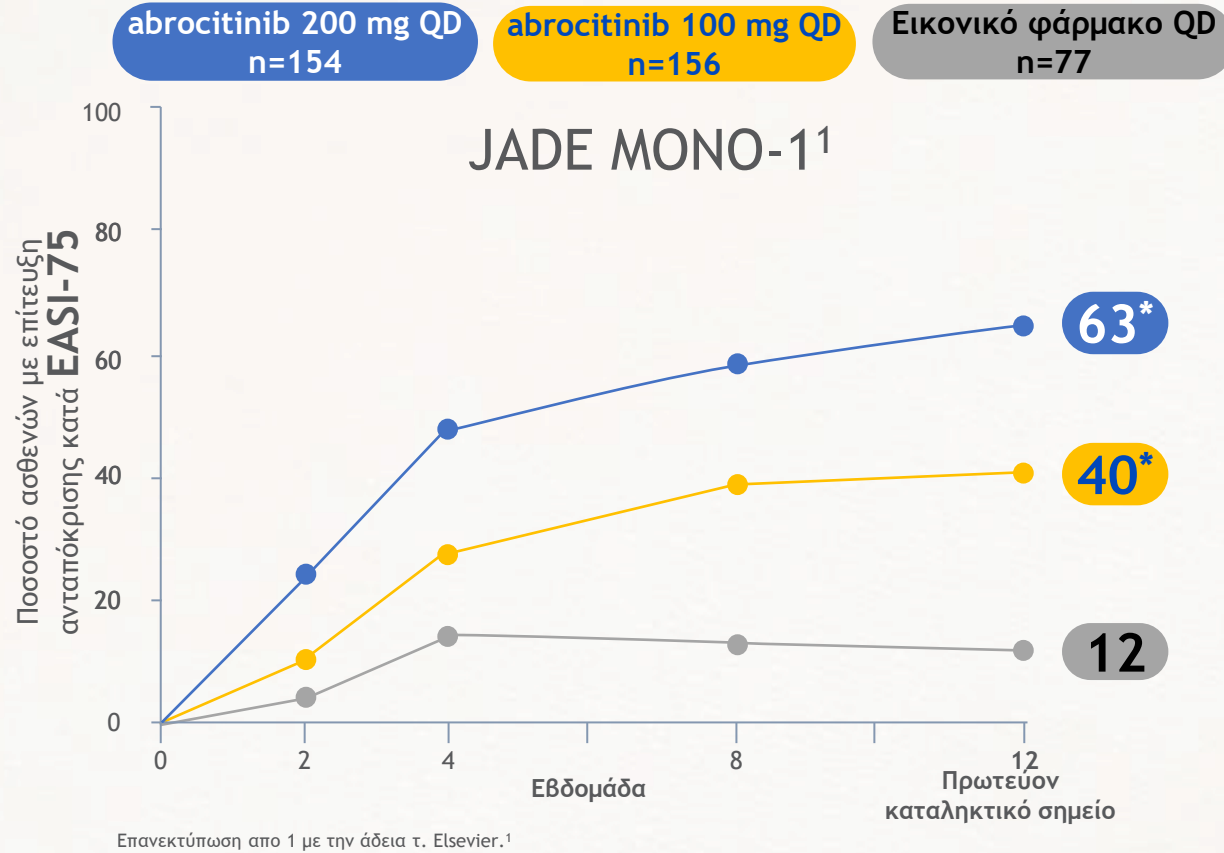
- Μονοθεραπεία (φάση III, JADE MONO-1, MONO-2) ή
- Σε συνδυασμό με TCS (φάση III, JADE COMPARE)
- Που μετέπειτα εντάχθηκαν στην στη μακροχρόνια μελέτη επέκτασης (JADE EXTEND)



Key milestones in the development of abrocitinib for the treatment of atopic dermatitis. *CHMP* Committee for Medicinal Products for Human Use, *MAA* Marketing Authorization Application, *NDA* New Drug Application

Καθαρότητα δέρματος με μονοθεραπεία με abrocitinib: Ανταπόκριση κατά EASI-75^{1,2}

JADE MONO-1 και MONO-2: Συμπρωτεύουν καταληκτικό σημείο κατά EASI-75 κατά την Εβδομάδα 12



*p<0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου. †p<0,001 έναντι εικονικού φαρμάκου.

Στις μελέτες JADE MONO-1, MONO-2 πήρε μέρος και ένα ποσοστό εφήβων ασθενών. Η ένδειξη του abrocitinib αφορά μόνο σε ενήλικες ασθενείς.

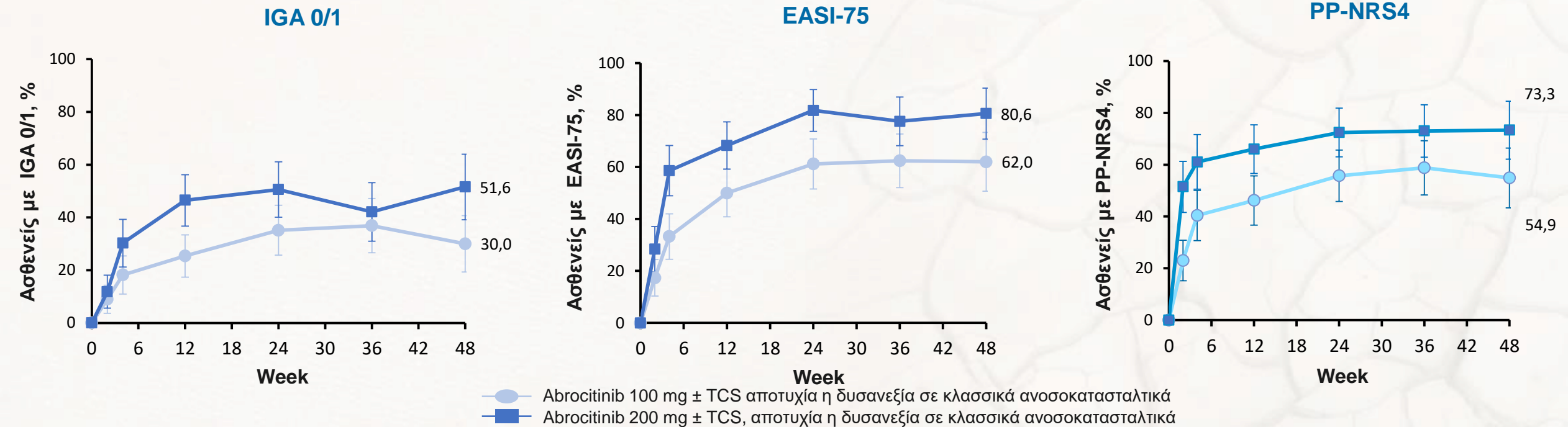
AD=ατοπική δερματίτιδα, EASI-75=βελτίωση 75% από την έναρξη στον δείκτη έκτασης και βαρύτητας εκζέματος, JADE=JAK1 Πρόγραμμα ανάπτυξης για την αποτελεσματικότητα/ασφάλεια στην ατοπική δερματίτιδα, QD=άπαξ ημερησίως.

1. Simpson EL, et al. *Lancet*. 2020;396(10246):255-266. 2. Silverberg JI, et al. *JAMA Dermatol*. 2020;156(8):863-873.

Ταχεία αλλά και μακροχρόνια μείωση των δερματικών σημείων και ανακούφιση από τον κνησμό σε ασθενείς που απέτυχαν ή είχαν δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με κλασικά ανοσοκατασταλτικά

Δεδομένα ανάλυσης κλινικών μελετών με από του στόματος χορήγηση Abrocitinib 100 mg ή 200 mg:

➤ JADE MONO-1, MONO-2, JADE COMPARE, JADE EXTEND



EASI-75=75% βελτίωση από έναρξη στον δείκτη έκτασης και βαρύτητας εκζέματος, IGA 0/1=Βαθμολογία συνολικής αξιολόγησης ερευνητή καθαρό δέρμα/σχεδόν καθαρό δέρμα, JADE=JAK1 Πρόγραμμα ανάπτυξης για την αποτελεσματικότητα/ασφάλεια στην ατοπική δερματίτιδα, PP-NRS4=βελτίωση ≥4 βαθμούς από την έναρξη στην Κλίμακα Αριθμητικής Αξιολόγησης του πιο Έντονου Κνησμού. Στα τοπικά κορτικοστεροειδή (TCS) περιλαμβάνονται τοπικά κορτικοστεροειδή χαμηλής έως μεσαίας δραστηριότητας, τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης, ή άλλες τοπικές θεραπείες, σύμφωνα με τις οδηγίες του πρωτοκόλλου στις μελέτες JADE COMPARE.

Ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας του Abrocitinib όπως προκύπτει από τα στοιχεία των κλινικών μελετών^{1,2}

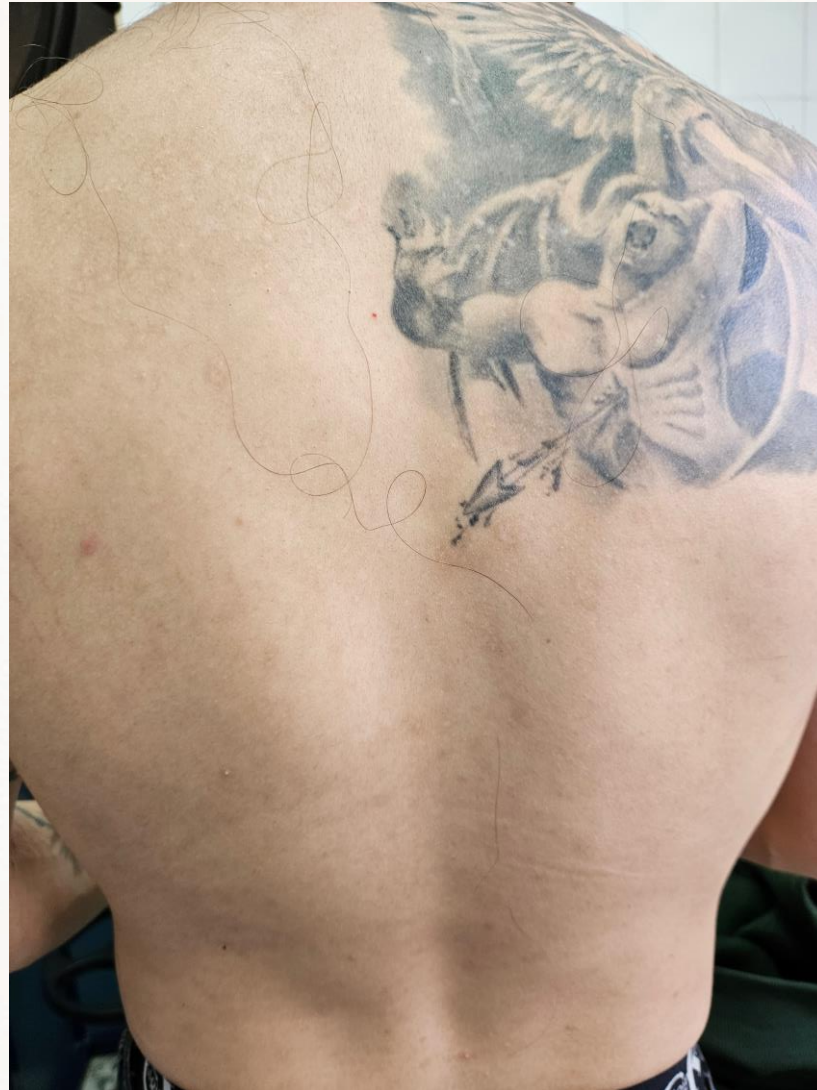
Συχνές Ανεπιθύμητες ενέργειες>3%	Placebo N = 342 n (%)	Abrocitinib 100 mg N = 608 n (%)	Abrocitinib 200 mg N = 590 n (%)
Ναυτία	7 (0.2)	37 (6.1)	86 (14.6)
Ρινοφαρυγγίτιδα	27 (7.9)	75 (12.3)	51 (8.6)
Πονοκέφαλος	12 (3.5)	36 (5.9)	46 (7.8)
Λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού	19 (5.6)	40 (6.6)	30 (5.1)
Ακμή	0	10 (1.6)	28 (4.7)
Ατοπική Δερματίτιδα	37 (10.8)	45 (7.4)	24 (4.1)
Έμετος	3 (0.9)	9 (1.5)	19 (3.2)

- Οι περισσότερες Αν. Ενέργειες ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας
- Η πλειοψηφία των περιπτώσεων με ναυτία ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας, που υποχώρησε εντός ~ 2 εβδομάδων και σπανίως οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας (0.4%).²
- Λαμβάνοντας το Abrocitinib κατά τη διάρκεια των γευμάτων μειώνει τη πιθανότητα εμφάνισης ναυτίας.²

Κλινικό Περιστατικό

- Βελτίωση των συμπτωμάτων από τον 1^ο μήνα
- Βελτίωση του κνησμού από την πρώτη εβδομάδα
- Εργαστηριακός έλεγχος φυσιολογικός

Κλινική εικόνα: 3 μήνες μετά την έναρξη Abrocitinib 200mg/d



ΜΕΤΑ

- EASI: 3.2
- BSA: 5%
- DLQI: 0

ΠΡΙΝ

- EASI: 30
- BSA: 25%
- DLQI: 17

Abrocitinib: Μια από του στόματος θεραπεία για τη μέτρια-σοβαρή ΑΔ σε ενήλικες ασθενείς



ΕΛΕΓΧΟΣ

Σημαντική βελτίωση των δερματικών σημείων κατά την Εβδομάδα 12, με **παρατεταμένο έλεγχο** έως την Εβδομάδα 96^{2-3,5}

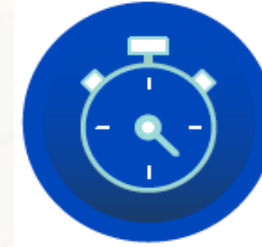


ΕΥΚΟΛΙΑ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ
Από του στόματος αγωγή με **ένα χάπι ημερησίως**⁴



ΠΡΟΦΙΛ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Η ασφάλεια και η ανεκτικότητα μελετήθηκε σε αρκετές βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες κλινικές δοκιμές, με **χαμηλά ποσοστά διακοπής της θεραπείας λόγω ΑΕ και για τις δύο δόσεις**¹⁻⁶



ΤΑΧΥΤΗΤΑ

Ταχεία ανακούφιση του κνησμού, **άνωτερη από το dupilumab** κατά την Εβδομάδα 2, για τον συνδυασμό **abrocitinib 200 mg + TCS**, με σημαντικά αποτελέσματα ήδη από την Ημέρα 2¹



ΕΥΕΛΙΞΙΑ

Ένα χάπι την ημέρα διαθέσιμο σε **διαφορετικά δοσολογικά σχήματα**, που μπορεί να χρησιμοποιηθεί **με ή χωρίς τοπική** φαρμακευτική θεραπεία, έτσι ώστε να **προσαρμόζετε τη θεραπεία στις ατομικές ανάγκες των ασθενών σας**¹⁻⁵

ΑΔ=ατοπική δερματίτιδα, ΑΕ=ανεπιθύμητη ενέργεια, QoL=ποιότητα ζωής, TCS=τοπικά κορτικοστεροειδή.

1. Reich K, et al. *Lancet* 2022;400(10348):273-82. 2. Simpson EL, et al. *Lancet*. 2020;396(10246):255-266. 3. Silverberg JI, et al. *JAMA Dermatol*. 2020;156(8):863-873.4. Bieber et al *N Engl J Med* 2021;384:1101-12.

5. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος CIBINQO 03/2023. 6. Simpson EL, et al. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(5):693-707