



## (21343) CIBINQO, Pfizer AG

### Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juni 2022

#### 1 Zulassung Swissmedic

CIBINQO wurde von Swissmedic per 5. April 2022 mit folgender Indikation zugelassen:

*„CIBINQO wird zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis angewendet, wenn eine Therapie mit topischen Arzneimitteln keine angemessene Krankheitskontrolle ermöglicht oder nicht angewendet werden kann.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Wirkmechanismus / Wirkstoffklasse: Orale Januskinase 1 (JAK1) Hemmer**

Abrocitinib ist ein Inhibitor der Januskinase (JAK)1. Januskinasen (JAKs) sind wichtige intrazelluläre Enzyme, die Signale von Zytokinen oder Wachstumsfaktoren weiterleiten, die an einer Vielzahl von zellulären Prozessen, wie Entzündungsantworten, Hämatopoese und Immunüberwachung, beteiligt sind. Die JAK-Enzymfamilie umfasst vier Mitglieder – JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2 –, die paarweise Signaltransduktoren und Transkriptionsaktivatoren (STATs) phosphorylieren und aktivieren. Diese Phosphorylierung moduliert wiederum die Genexpression und Zellfunktion. JAK1 ist für Signalwege von Entzündungszytokinen von Bedeutung, während JAK2 für die Reifung von Erythrozyten wichtig ist und JAK3-Signale eine Rolle im Rahmen der Immunüberwachung und Lymphozytenfunktion spielen.

##### **Beschreibung der Indikation und der bisher in dieser Indikation eingesetzten Therapien**

Die atopische Dermatitis (AD) stellt eine chronische, oft schubweise verlaufende, entzündliche Hauterkrankung dar, die sich mit ekzematösen Hautveränderungen manifestiert und von starkem Juckreiz begleitet ist. Die Pathogenese der AD beruht auf einer genetischen Disposition, die sowohl die Hautbarrierefunktion als auch die Entzündung vom T Helfer 2-Typ determiniert. Die in der Haut ablaufende Entzündung verschlechtert wiederum die Barrierefunktion. Zusätzlich zu genetischen Faktoren beeinflussen Umweltfaktoren die Hautbarriere und Entzündung. Die AD führt zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen (bspw. verminderte Schlafqualität aufgrund des Juckreizes und sekundäre psychischen Folgen wie Depressionen und/oder erhöhte Suizidalität) und auch zu einer sozioökonomischen Belastung.

Die AD wird je nach Schweregrad nach einem Stufenschema behandelt beginnend mit wirkstofffreier topischer Basistherapie. Als nächste Stufe werden niedrig potente topische Glukokortikoide (TCS) und/oder topische Calcineurininhibitoren zusätzlich eingesetzt, in der dritten Stufe höher potente TCS und/oder topische Calcineurininhibitoren. Erst bei persistierendem, schwer ausgeprägtem Ekzem, das mit topischen Massnahmen alleine nicht ausreichend behandelt werden kann, werden systemische Therapeutika eingesetzt. Bei moderatem bis schweren Verlauf umfasst die Behandlung ebenfalls eine

UV-Phototherapie. Die Vorteile der Phototherapie müssen gegen die langfristigen kumulativen nachteiligen Effekte abgewogen werden (bspw. Hautkarzinogenese, Melanominduktion, insbesondere bei Ultraviolett A1). Weitere limitierende Faktoren der Phototherapie sind u.U. der Zugang zu spezialisierten Behandlungszentren und die Notwendigkeit häufiger Behandlungen (normalerweise 3-5 Anwendungen pro Woche über einen Zeitraum von 2-3 Monaten) [Lancet 2020; 396: 345–360].

In der Schweiz werden zur systemischen Erstlinien-Behandlung schwerer Formen der AD Glukokortikoide und Ciclosporin vergütet. Glukokortikoide werden zur Kupierung akuter schwere Exazerbationen eingesetzt und werden nicht für eine Langzeitanwendung empfohlen. Der Einsatz von Ciclosporin kann zur kurz- und mittelfristigen Therapie der chronischen, schweren AD erwogen werden. Dupilumab (IL4/IL 13-Inhibitor, subkutane Verabreichung), Baricitinib und Upadacitinib (orale JAK-Inhibitoren) werden zudem nach vorgängiger erfolgloser Therapie mit systemischen Immunsuppressiva oder derer zu starken Nebenwirkungen vergütet. Für Dupilumab, Baricitinib und Upadacitinib ist das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil anhand von Langzeitdaten noch in Beurteilung. Es besteht somit weiterhin ein medizinischer Bedarf für Arzneimittel zur Behandlung der AD, welche auch bei längerer Anwendung ein günstiges Nutzen-Risikoprofil aufweisen.

### Übersicht der Scores zur Beurteilung der atopischen Dermatitis (AD):

Score/Index	Skala	Untersuchung	Schweregradeinteilung
IGA (Investigator's Global Assessment Scale)	Skala von 0-4 (es gibt auch Skalierungen von 0-5 Punkten)	Spezifische Krankheits-symptome; Beurteilung von Erythem, Schuppung und Induration. Eher globales Assessment als ein validierter Score.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0= clear</li> <li>• 1= almost clear</li> <li>• 2= mild</li> <li>• 3= moderate</li> <li>• 4= severe</li> </ul>
SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)-Index	Skala von 0-103	Intensität der Hautveränderungen sowie deren flächenhaftes Ausmass, subjektive Parameter (Schlaflosigkeit und Juckreiz)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;25 = mild; transient eczema</li> <li>• 25-50 = moderate; recurrent eczema</li> <li>• &gt;50 = severe; persistent eczema</li> </ul>
EASI (Eczema Area and Severity Index)	Skala von 0-72	Intensität der Hautveränderungen sowie deren flächenhaftes Ausmass	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 = clear</li> <li>• 0.1-1 = almost clear</li> <li>• 1.1-7.0 = mild</li> <li>• 7.1-21.0 = moderate</li> <li>• 21.1-50.0 = severe</li> <li>• 50.1-72.0 = very severe</li> </ul>

**Studie 1 (JADE MONO-1 ; NCT03349060): Simpson, Eric L., 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." The Lancet 396.10246 (2020): 255-266.**

#### Design:

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Abrocitinib 100 mg und 200 mg als Monotherapie wurden in dieser randomisierten, doppelblinden, multizentrischen placebokontrollierten Phase-III-Studie (JADE MONO-1) bei Jugendlichen ( $\geq 12$  Jahre) und Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis untersucht, die nicht genügend durch topische Arzneimittel kontrolliert wurden (superiority trial). Die Abrocitinib Dosis 200 mg wird in der Schweiz voraussichtlich nicht zugelassen und wird im Folgenden nicht näher behandelt.

#### Studienpopulation und Intervention:

Die Patienten (n = 387) wurden wie folgt randomisiert (2:2:1):

- Gruppe 1: Abrocitinib 100 mg, 1 x täglich (n = 156)
- Gruppe 2: Abrocitinib 200 mg, 1 x täglich (n = 154)
- Gruppe 3: Placebo 1 x täglich (n = 77)

Die Patienten durften orale Antihistaminika und topische nicht medikamentöse Begleitbehandlungen verwenden. Die Verwendung von topischen Glukokortikoiden (TCS), topischen Calcineurininhibitoren (TCI), Teere, antibiotische Cremes, topische Antihistaminika und Notfallmedikamente waren nicht erlaubt.

Die Randomisierung wurde nach Investigator Global Assessment Score (3 versus 4) und Altersklasse (Jugendliche versus Erwachsene) stratifiziert.

Die Studie beinhaltet eine 28-tägige Screening-Periode, eine 12-wöchige doppelblinde Behandlungsphase und eine 28-tägige-Follow-up-Periode (siehe Abbildung 1). Danach war der Einschluss in die Langzeitstudie JADE EXTEND möglich.

Folgende Einschlusskriterien wurden angewendet:

- ✓ Jugendliche (Alter 12 bis 17 Jahre, KG  $\geq$  40 kg) oder erwachsene Patienten,
- ✓ Diagnostizierte Chronische AD (Patient erfüllt Hanifin- und Rajka-Kriterien<sup>1</sup>) mindestens 1 Jahr vor Studienbeginn,
- ✓ Alle folgenden Krankheitsaktivitätskriterien sind erfüllt:
  - Investigator Global Assessment-(IGA-AD-) Score  $\geq$  3 bei der allgemeinen AD-Bewertung (Erythem, Induration/Papulation und Nässen/Verkrustung) auf einer Skala mit zunehmendem Schweregrad von 0 bis 4,
  - Eczema Area and Severity Index (EASI)-Score  $\geq$  16 (zusammengesetzter Score, der das Ausmass und den Schweregrad des Erythems, Ödems/der Papulation, Kratzer und Lichenifikation an 4 verschiedenen Körperstellen erfasst),
  - Minimale Beteiligung der Körperoberfläche von  $\geq$  10 % (BSA; body surface area of AD involvement),
  - Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) von  $\geq$  4 bei der Erstuntersuchung vor der Randomisierung,
- ✓ Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf topische Medikamente (TCS oder TCI innerhalb von 6 Monaten vor der Screening-Visit), Patienten, die aus medizinischen Gründen keine topischen Therapien erhalten können (schwere Nebenwirkungen oder Sicherheitsrisiken) oder Patienten, die zur Krankheitskontrolle eine systemische Therapie brauchten.

Folgende Hauptausschlusskriterien wurden angewendet:

- Vorangehende Behandlung mit einem JAK-Inhibitor,
- Patienten mit Thrombozytopenie, Koagulations- oder Thrombozytenfunktions-Störungen in der Anamnese.

59 % der Patienten hatten einen IGA von 3 (moderate AD) und 41 % von 4 (schwere AD). Das Durchschnittsalter betrug 32.5 Jahre, 57 % waren Männer, 15 % waren Asiaten und 8 % Patienten mit schwarzer Hautfarbe. Die meisten Patienten hatten vor der Studie bereits eine Behandlung gegen AD erhalten (187 [48 %] von 387 Patienten hatten systemische Medikamente mit oder ohne topische Arzneimittel und 185 [48%] hatten nur topische Arzneimittel erhalten).

#### Ko-Primärer Endpunkt:

Ko-primärer Endpunkt in Woche 12:

- IGA Ansprechen, definiert als IGA 0 oder 1 („klar“ oder „fast klar“) und Reduktion gegenüber dem Ausgangswert von  $\geq$  2 Punkten,
- EASI-75 Ansprechen, Patient mit einer mindestens 75%igen Verbesserung des EASI Scores gegenüber dem Ausgangswert.

Die ko-primären Endpunkte testeten die Hypothese der Überlegenheit jeder Abrocitinib-Dosis im Vergleich zu Placebo für das Ansprechen bezüglich IGA und EASI-75 in Woche 12 (zwei Hypothesen; für multiples testen kontrolliert).

Ein signifikant höherer Anteil der mit Abrocitinib 100 mg behandelten Patienten erreichte nach Woche 12 ein IGA- und ein EASI 75-Ansprechen im Vergleich zu Placebo:

---

<sup>1</sup> Diagnose des atopischen Ekzems: Hanifin- und Rajka-Kriterien (1980): Hauptkriterien: Juckreiz / Typische Morphologie und Verteilung: Lichenifikation in den Beugen (Erwachsene), Gesicht und Streckseiten (Kinder) / Chronisch rückfällige Dermatitis / Eigen- oder Familienanamnese atopischer Erkrankungen.

- 24 % (37 von 156 Patienten) der mit Abrocitinib 100 mg behandelten Patienten erreichten in Woche 12 ein IGA-Ansprechen vs. 8 % (6 von 76 Patienten) in der Placebogruppe. Die Differenz in der IGA-Ansprechrage zwischen der Placebogruppe und der Abrocitinib-100 mg-Gruppe betrug 15.8 % (95 % KI: 6.8-24.8; p=0.0037).
- 40 % (62 von 156 Patienten) der mit Abrocitinib 100 mg behandelten Patienten erreichten in Woche 12 ein EASI 75-Ansprechen vs. 12 % (9 von 76 Patienten) in der Placebogruppe. Die Differenz in der EASI 75-Ansprechrage zwischen der Placebogruppe und der Abrocitinib-100 mg-Gruppe betrug 27.9 % (95 % KI: 17.4-38.3; p<0.0001).

Laut Studienautoren war der Anteil der Patienten, die ein IGA- und EASI-75-Ansprechen nach 12 Wochen erreichten, in der 100 mg-Gruppe sowohl bei Jugendlichen als auch bei Erwachsenen sowie bei mittelschwerer bis schwerer AD höher als in der Placebo-Gruppe.

In der untenstehenden Zusammenstellung sind die Resultate des IGA- und EASI 75-Ansprechens in Bezug auf das indikationsrelevante Alter ( $\geq 18$  Jahre) und Schweregrad der Erkrankung ersichtlich [Aus: Supplementary appendix].

**Supplemental Table 1. Proportion of patients achieving IGA response at week 12 by age and baseline disease severity by IGA.**

IGA= Investigator's Global Assessment.

	Placebo	Abrocitinib	
		100 mg	200 mg
Age—n/N (%)			
<18 years	2/16 (12.5)	9/34 (26.5)	9/33 (27.3)
<b><math>\geq 18</math> years</b>	<b>4/60 (6.7)</b>	<b>28/122 (23.0)</b>	58/120 (48.3)
Baseline disease severity by IGA—n/N (%)			
Moderate (3)	5/45 (11.1)	24/92 (26.1)	48/91 (52.7)
<b>Severe (4)</b>	1/31 (3.2)	<b>13/64 (20.3)</b>	19/62 (30.6)

**Supplemental Table 2. Proportion of patients achieving EASI-75 response at week 12 by age and baseline disease severity by EASI.**

EASI=Eczema Area and Severity Index.

	Placebo	Abrocitinib	
		100 mg	200 mg
Age—n/N (%)			
<18 years	2/16 (12.5)	15/34 (44.1)	18/33 (54.5)
<b><math>\geq 18</math> years</b>	7/60 (11.7)	<b>47/122 (38.5)</b>	78/120 (65.0)
Baseline disease severity by EASI—n/N (%)			
Moderate (16-25)	5/40 (12.5)	33/65 (50.8)	49/72 (68.1)
<b>Severe (&gt;25)</b>	3/33 (9.1)	<b>27/88 (30.7)</b>	44/77 (57.1)

Hauptsekundäre Endpunkte:

Hauptsekundäre Endpunkte (key secondary endpoints):

- PP-NRS4-Ansprechen in Woche 2, 4 und 12;

Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) erfasst den Juckreiz. Ein Wert von 0 steht für keinen Juckreiz und ein Wert von 10 entspricht dem schlimmsten vorstellbaren Juckreiz. PP-NRS4-Ansprechen bedeutet eine Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte.

- Veränderung des PSAAD-Score gegenüber dem Ausgangswert in Woche 12; Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD) erfasst den Schweregrad von 11 Symptomen wie Juckreiz, Trockenheit, Schmerz, Rötung etc. auf einer Skala von 0 (kein Symptom) bis 10 (extreme Symptome). Aus den 11 Symptomen wird der Total-Score berechnet.

Die Hauptsekundären Endpunkte testeten die Hypothese der Überlegenheit jeder Abrocitinib-Dosis im Vergleich zu Placebo für das Ansprechen bezüglich PP-NRS in Woche 2, 4 und 12 und Veränderung des PSAAD gegenüber dem Ausgangswert in Woche 12 (für multiples testen kontrolliert).

- PP-NRS4-Ansprechen in Woche 2, 4 und 12; Unter Behandlung mit Abrocitinib 100 mg erzielte ein signifikant grösserer Anteil der Patienten als in der Placebogruppe eine Verbesserung auf der PP-NRS um mindestens 4 Punkte. Diese Verbesserung war bereits in Woche 2 festzustellen und hielt bis Woche 12 an:
  - Woche 2: 20 % (30 von 147 Patienten) der mit Abrocitinib 100 mg behandelten Patienten erreichten in Woche 2 ein PP-NRS4-Ansprechen versus 3 % (2 von 74 Patienten) in der Placebogruppe. Die Differenz in der PP-NRS4-Ansprechrage zwischen der Placebogruppe und der Abrocitinib-100 mg-Gruppe betrug 18.0 % (95 % KI: 10.2-25.8;  $p=0.0004$ ).
  - Woche 4: 32 % (47 von 147 Patienten) versus 17 % (13 von 74 Patienten). Die Differenz in der PP-NRS4-Ansprechrage zwischen der Placebogruppe und der Abrocitinib-100 mg-Gruppe betrug 15.0 % (95 % KI: 1.9-28.0;  $p=0.0251$ ).
  - Woche 12: 38 % (55 von 147 Patienten) versus 15 % (11 von 74 Patienten). Die Differenz in der PP-NRS4-Ansprechrage zwischen der Placebogruppe und der Abrocitinib-100 mg-Gruppe betrug 22.5 % (95 % KI: 10.3-34.8;  $p=0.0003$ ).
- Veränderung des PSAAD-Score gegenüber dem Ausgangswert in Woche 12; In Woche 12 war die Differenz der mittleren Veränderung der PSAAD-Gesamtwerte zwischen der Abrocitinib-100-mg-Gruppe und der Placebogruppe -1.1 (95 % KI: -1.7; -0.4;  $p=0.0010$ ) zugunsten der Abrocitinib-Behandlung.

**Studie 2 (JADE MONO-2; NCT03575871): Silverberg, Jonathan I., et al. "Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial." JAMA dermatology 156.8 (2020): 863-873.**

Design:

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Abrocitinib 100 mg und 200 mg als Monotherapie wurden in dieser randomisierten, doppelblinden, multizentrischen placebokontrollierten Phase-III-Studie (JADE MONO-2) bei Jugendlichen ( $\geq 12$  Jahre) und Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis untersucht, die nicht genügend durch topische Arzneimittel kontrolliert wurden. Die Abrocitinib Dosis 200 mg wird in der Schweiz voraussichtlich nicht zugelassen und wird im Folgenden nicht näher behandelt.

Studienpopulation und Intervention:

Die Patienten (n = 391) wurden wie folgt randomisiert (2:2:1):

- Gruppe 1: Abrocitinib 100 mg, 1 x täglich (n = 158)
- Gruppe 2: Abrocitinib 200 mg, 1 x täglich (n = 155)
- Gruppe 3: Placebo 1 x täglich (n = 78)

Die Patienten durften orale Antihistaminika und topische nicht medikamentöse Begleitbehandlungen verwenden. Die Verwendung von topischen Glukokortikoiden (TCS), topischen Calcineurininhibitoren (TCI), Teere, antibiotische Cremes, topische Antihistaminika und Notfallmedikamente waren nicht erlaubt. Die Randomisierung wurde nach Investigator Global Assessment Score (3 versus 4) und Altersklasse (Jugendliche versus Erwachsene) stratifiziert.

Die Studie beinhaltet eine 28-tägige Screening-Periode, eine 12-wöchige doppelblinde Behandlungsphase und eine 28-tägige-Follow-up-Periode (siehe Abbildung 2). Danach war der Einschluss in die Langzeitstudie JADE EXTEND möglich.

Folgende Einschlusskriterien wurden angewendet:

- ✓ Jugendliche (Alter 12 bis 17 Jahre, KG  $\geq$  40 kg) oder erwachsene Patienten,
- ✓ Diagnostizierte Chronische AD mindestens 1 Jahr vor Studienbeginn,
- ✓ Alle folgenden Krankheitsaktivitätskriterien sind erfüllt:
  - Investigator Global Assessment-(IGA-AD-) Score  $\geq$  3 bei der allgemeinen AD-Bewertung (Erythem, Induration/Papulation und Nässen/Verkrustung) auf einer Skala mit zunehmendem Schweregrad von 0 bis 4,
  - Eczema Area and Severity Index (EASI)-Score  $\geq$  16 (zusammengesetzter Score, der das Ausmass und den Schweregrad des Erythems, Ödems/der Papulation, Kratzer und Lichenifikation an 4 verschiedenen Körperstellen erfasst),
  - Minimale Beteiligung der Körperoberfläche von  $\geq$  10 % (BSA; body surface area of AD involvement),
  - Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) von  $\geq$  4 bei der Erstuntersuchung vor der Randomisierung,
- ✓ Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf topische Medikamente (TCS oder TCI innerhalb von 6 Monaten vor der Screening-Visit), Patienten, die aus medizinischen Gründen keine topischen Therapien erhalten können (schwere Nebenwirkungen oder Sicherheitsrisiken) oder Patienten, die zur Krankheitskontrolle eine systemische Therapie brauchten.

Folgende Hauptausschlusskriterien wurden angewendet:

- Vorgehende Behandlung mit einem JAK-Inhibitor,
- Patienten mit Thrombozytopenie, Koagulations- oder Thrombozytenfunktions-Störungen in der Anamnese.

67.8 % der Patienten hatten einen IGA von 3 (moderate AD) und 32.2 % von 4 (schwere AD). Das Durchschnittsalter betrug 35.1 Jahre. Die meisten Patienten hatten vor der Studie bereits eine Behandlung gegen AD erhalten (41.4 % hatten systemische Medikamente mit oder ohne topische Arzneimittel und 57.8 % hatten nur topische Arzneimittel erhalten).

#### Ko-Primärer Endpunkt:

Ko-primärer Endpunkt in Woche 12 (für multiples testen kontrolliert):

- IGA Ansprechen, definiert als IGA 0 oder 1 („klar“ oder „fast klar“) und Reduktion gegenüber dem Ausgangswert von  $\geq$  2 Punkten,
- EASI-75 Ansprechen, Patient mit einer mindestens 75%igen Verbesserung des EASI Scores gegenüber dem Ausgangswert.

Ein signifikant höherer Anteil der mit Abrocitinib 100 mg behandelten Patienten erreichte in Woche 12 ein IGA- und ein EASI 75-Ansprechen im Vergleich zu Placebo:

- 28.4 % (44 von 155 Patienten) der mit Abrocitinib 100 mg behandelten Patienten erreichten in Woche 12 ein IGA-Ansprechen vs. 9.1 % (7 von 77 Patienten) in der Placebogruppe. Die Differenz in der IGA-Ansprechrates zwischen der Placebogruppe und der Abrocitinib-100 mg-Gruppe betrug 19.3 % (95 % KI: 9.6-29.0;  $p < 0.001$ ).
- 44.5 % (69 von 155 Patienten) der mit Abrocitinib 100 mg behandelten Patienten erreichten in Woche 12 ein EASI 75-Ansprechen vs. 10.4 % (8 von 77 Patienten) in der Placebogruppe. Die Differenz in der EASI 75-Ansprechrates zwischen der Placebogruppe und der Abrocitinib-100 mg-Gruppe betrug 33.9 % (95 % KI: 23.3-44.4;  $p < 0.001$ ).

#### Hauptsekundäre Endpunkte:

Hauptsekundäre Endpunkte (key secondary endpoints, für multiples testen kontrolliert):

- PP-NRS4-Ansprechen in Woche 2, 4 und 12;

Unter Behandlung mit Abrocitinib 100 mg erzielte ein signifikant grösserer Anteil der Patienten als in der Placebogruppe eine Verbesserung auf der PP-NRS um mindestens 4 Punkte. Diese Verbesserung war bereits in Woche 2 festzustellen und steigerte sich bis Woche 12:

- Woche 2: 23.1 % (36 von 156 Patienten) der mit Abrocitinib 100 mg behandelten Patienten erreichten in Woche 2 ein PP-NRS4-Ansprechen versus 3.9 % (3 von 76) in der Placebogruppe. Die Differenz in der PP-NRS4-Ansprechrates zwischen der Placebogruppe und der Abrocitinib-100 mg-Gruppe betrug 19.2 % (95 % KI: 11.0-27.4;  $p < 0.0002$ ).
  - Woche 4: 33.4 % (52 von 156 Patienten) versus 4.0 % (3 von 76). Die Differenz in der PP-NRS4-Ansprechrates zwischen der Placebogruppe und der Abrocitinib-100 mg-Gruppe betrug 29.5 % (95 % KI: 20.5-38.4;  $p < 0.0001$ ).
  - Woche 12: 45.2 % (71 von 156 Patienten) versus 11.5 % (9 von 76). Die Differenz in der PP-NRS4-Ansprechrates zwischen der Placebogruppe und der Abrocitinib-100 mg-Gruppe betrug 33.7 % (95 % KI: 22.8-44.7;  $p < 0.0001$ ).
- Veränderung des PSAAD-Score gegenüber dem Ausgangswert in Woche 12; In Woche 12 war die Differenz der mittleren Veränderung der PSAAD-Gesamtwerte zwischen der Abrocitinib-100-mg-Gruppe und der Placebogruppe -1.7 (95 % KI: -2.3 bis -1.1);  $p < 0.0001$ ) zugunsten der Abrocitinib-Behandlung.

### **Studie 3 (JADE EXTEND): Abrocitinib Efficacy and Safety as Monotherapy Over 48 Weeks: Results From a Long-Term Extension Study. Poster: Presented at the European Academy of Dermatology and Venereology Virtual Congress, October 29-31, 2020.**

#### Design:

Die Studie 3 (JADE EXTEND) ist eine Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Abrocitinib mit oder ohne topische Medikamente bei Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD.

Alle Patienten, die eine qualifizierende Ausgangsstudie (hier: Studie 1 JADE MONO-1 oder Studie 2 JADE MONO-2) abgeschlossen haben, hatten die Möglichkeit an der Langzeit-follow-up Studie 3 (JADE EXTEND) teilzunehmen. Patienten, die zuvor in den Ausgangsstudien randomisiert worden waren, um einmal täglich 100 mg oder 200 mg Abrocitinib zu erhalten, setzten ihre Behandlung in der Studie 3 mit derselben Dosis wie in der Ausgangsstudie fort und die Verblindung wurde beibehalten.

69% der Patienten aus der Studie 1 und 2 (JADE MONO-1 und JADE MONO-2) nahmen an der Studie JADE EXTEND Teil. Vorliegend werden Daten bis Woche 48 vorgestellt (cut-off 22. April 2020).

45.2 % der mit Abrocitinib 100 mg behandelten Patienten erreichten in Woche 48 ein IGA-Ansprechen. 68.0 % der mit Abrocitinib 100 mg behandelten Patienten erreichten in Woche 48 ein EASI-75-Ansprechen.

### **Studie 4 (JADE COMPARE): Bieber, Thomas, et al. "Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis." *New England Journal of Medicine* 384.12 (2021): 1101-1112.**

#### Design:

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Abrocitinib 100 mg und 200 mg und Dupilumab 300 mg in Kombination mit einer topischen Therapie wurden in dieser randomisierten, doppelblinden, multizentrischen placebokontrollierten Phase-III-Studie (JADE COMPARE) bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis untersucht, die nicht genügend durch topische Arzneimittel kontrolliert wurden. Die Abrocitinib Dosis 200 mg wird in der Schweiz voraussichtlich nicht zugelassen und wird im Folgenden nicht näher behandelt.

#### Studienpopulation und Intervention:

Die Patienten (n = 837) wurden wie folgt randomisiert (2:2:2:1):

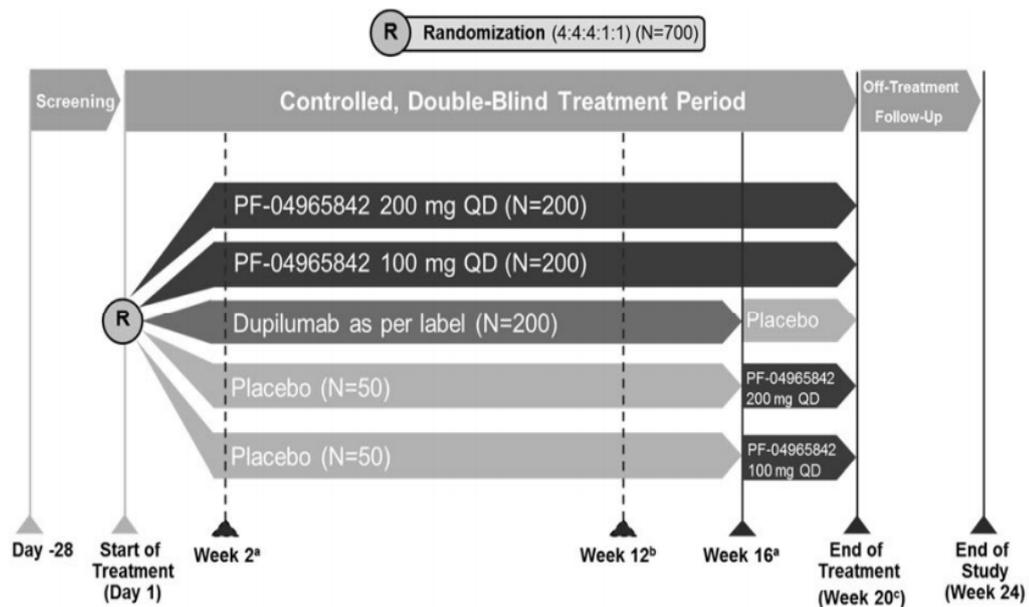
- Gruppe 1: Abrocitinib 100 mg, 1 x täglich oral (n = 238)
- Gruppe 2: Abrocitinib 200 mg, 1 x täglich oral (n = 226)
- Gruppe 3: Dupilumab 300 mg, alle 2 Wochen subkutane Injektion (nach einer Anfangsdosis von 600 mg) (n = 242) → Nach Woche 16 bis Woche 20 Umstellung auf Placebo 1 x täglich.

- Gruppe 4/5: Placebo (n = 131) → Nach Woche 16 bis Woche 20 Umstellung auf Abrocitinib 100 mg resp. Abrocitinib 200 mg, 1 x täglich oral.

In jedem Therapie-Arm verwendeten die Patienten zusätzlich eine topische Therapie (TCS schwach bis mittelstark wirksam, TCI, Phosphodiesterase-4-Inhibitoren) und eine topische nicht medikamentöse Begleitbehandlung.

Die Studie beinhaltet eine 16-wöchige doppelblinde Behandlungsphase; nach 16 Wochen wurde die Dupilumab-Gruppe auf Placebo umgestellt und die Placebogruppe auf CIBINQO 100 mg oder 200 mg. In Woche 20 nahmen geeignete Probanden an einer Langzeitstudie teil; nicht geeignete Probanden nahmen stattdessen an einer 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase teil (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3: Design der Studie 4 JADE COMPARE [Aus: Protocol for: Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2021;384:1101-12. DOI: 10.1056/NEJMoa2019380; Seite 375]



At Week 2 and Week 16, key secondary endpoints are measured.

At Week 12, primary endpoints are measured.

At Week 20, eligible subjects will enter the B7451015 long-term extension study; ineligible subjects will instead enter the 4-week off-treatment follow-up period in B7451029.

Note: Standardized background topical therapy must be used as per protocol guidelines throughout the study.

Folgende Einschlusskriterien wurden angewendet:

- ✓ Erwachsene Patienten (Alter  $\geq$  18 Jahre),
- ✓ Diagnostizierte Chronische AD (Patient erfüllt Hanifin- und Rajka-Kriterien) mindestens 1 Jahr vor Studienbeginn,
- ✓ Alle folgenden Krankheitsaktivitätskriterien sind erfüllt:
  - Investigator Global Assessment-(IGA-AD-) Score  $\geq$  3 bei der allgemeinen AD-Bewertung (Erythem, Induration/Papulation und Nässen/Verkrustung) auf einer Skala mit zunehmendem Schweregrad von 0 bis 4,
  - Eczema Area and Severity Index (EASI)-Score  $\geq$  16 (zusammengesetzter Score, der das Ausmass und den Schweregrad des Erythems, Ödems/der Papulation, Kratzer und Lichenifikation an 4 verschiedenen Körperstellen erfasst),
  - Minimale Beteiligung der Körperoberfläche von  $\geq$  10 % (BSA; body surface area of AD involvement),
  - Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) von  $\geq$  4 bei der Erstuntersuchung vor der Randomisierung,

- ✓ Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf topische Medikamente (innerhalb von 6 Monaten vor der Screening-Visit) oder Patienten, die zur Krankheitskontrolle eine systemische Therapie brauchten.

Folgende Hauptausschlusskriterien wurden angewendet:

- Vorgehende Behandlung mit einem systemischen JAK-Inhibitor oder Dupilumab,
- Patienten mit Thrombozytopenie, Koagulations- oder Thrombozytenfunktions-Störungen in der Anamnese.

64.6 % der Patienten hatten einen IGA von 3 (moderate AD) und 35.4 % von 4 (schwere AD). Das Durchschnittsalter betrug 37.7 Jahre. Die meisten Patienten hatten vor der Studie bereits eine Behandlung gegen AD erhalten (43.2 % hatten systemische Medikamente und 56.5 % hatten nur topische Arzneimittel erhalten) [Aus Table S3 Supplementary Appendix].

#### Statistische Analyse:

Es wurde ein sequentielles, Bonferroni-basiertes Verfahren zur Kontrolle der familienweise Typ-I-Fehlerrate auf 5% durchgeführt, um die Hypothesen über die beiden primären Endpunkte und die drei wichtigsten sekundären Endpunkte zu testen..

Die beiden primären Endpunkte wurden zunächst für die höhere Dosis von Abrocitinib (200 mg) und dann für die niedrigere Dosis (100 mg) mit einem Signifikanzniveau von 5 % getestet. Um das primäre Ziel zu erreichen, mussten die Unterschiede zwischen den Abrocitinib-Dosisgruppen und der Placebo-Gruppe in Bezug auf die primären Endpunkte statistisch signifikant sein.

Unter den wichtigsten sekundären Endpunkten wurde das Signifikanzniveau gleichmässig aufgeteilt (jeweils 2.5 %) um zwei hierarchische Sequenzen (Sequenz A und Sequenz B) zu testen.

- Sequenz A galt für die vier Vergleiche zum Juckreiz-Ansprechen in Woche 2 (200 mg Abrocitinib vs. Placebo, 100 mg-Abrocitinib vs. Placebo, 200 mg Abrocitinib vs. Dupilumab und 100 mg-Abrocitinib vs. Dupilumab).
- Sequenz B galt für die vier Vergleiche eines IGA- und EASI-75-Ansprechens in Woche 16 (200 mg Abrocitinib vs. Placebo und 100 mg Abrocitinib vs. Placebo).

#### Ko-primärer Endpunkt:

Im Folgenden werden nur Studiendaten dargelegt, die für multiples testen kontrolliert wurden.

Ko-primärer Endpunkt versus Placebo:

- IGA Ansprechen in Woche 12, definiert als IGA 0 oder 1 („klar“ oder „fast klar“) und Reduktion gegenüber dem Ausgangswert von  $\geq 2$  Punkten: 86 von 235 Patienten (36.6 %) in der 100 mg-Abrocitinib-Gruppe und 18 von 129 Patienten (14.0 %) in der Placebogruppe erreichten ein IGA Ansprechen in Woche 12. Der gewichtete Unterschied im Prozentsatz der Patienten zwischen der 100 mg-Abrocitinib-Gruppe und der Placebogruppe betrug 23.1 % (95%KI, 14.7 bis 31.4;  $p < 0.001$ ).
- EASI-75 Ansprechen in Woche 12, Patient mit einer mindestens 75%igen Verbesserung des EASI Scores gegenüber dem Ausgangswert: 138 von 235 Patienten (58.7 %) in der 100 mg-Abrocitinib-Gruppe und 35 von 129 Patienten (27.1 %) in der Placebogruppe erreichten ein EASI-75 Ansprechen in Woche 12. Der gewichtete Unterschied im Prozentsatz der Patienten zwischen der 100 mg-Abrocitinib-Gruppe und der Placebogruppe betrug 31.9 Prozentpunkte (95%KI, 22.2 bis 41.6;  $p < 0.001$ ).

#### Hauptsekundäre Endpunkte:

Drei hauptsekundäre Endpunkte (key secondary endpoints):

- PP-NRS4-Ansprechen in Woche 2; Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) erfasst den Juckreiz. Ein Wert von 0 steht für keinen Juckreiz und ein Wert von 10 entspricht dem schlimmsten vorstellbaren Juckreiz. PP-NRS4-Ansprechen bedeutet eine Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte:

- 75 von 236 Patienten (31.8 %) in der 100 mg-Abrocitinib-Gruppe, 63 von 239 Patienten (26.4 %) in der Dupilumabgruppe und 18 von 130 Patienten (13.8 %) in der Placebogruppe erreichten ein PP-NRS4-Ansprechen in Woche 2.
- Der gewichtete Unterschied im Prozentsatz der Patienten zwischen der 100 mg-Abrocitinib-Gruppe und der Placebogruppe betrug 17.9 % (95%KI, 9.5 bis 26.3;  $p < 0.001$ ).
- Der gewichtete Unterschied im Prozentsatz der Patienten zwischen der 100 mg-Abrocitinib-Gruppe und der Dupilumabgruppe betrug 5.2 % (95%KI, -2.9 bis 13.4;  $p = 0.20$ ), was keinen signifikanten Unterschied bedeutet.
- IGA Ansprechen in Woche 16: 80 von 230 Patienten (34.8 %) in der 100 mg-Abrocitinib-Gruppe und 16 von 124 Patienten (12.9 %) in der Placebogruppe erreichten ein IGA Ansprechen in Woche 16. Der gewichtete Unterschied im Prozentsatz der Patienten zwischen der 100 mg-Abrocitinib-Gruppe und der Placebogruppe betrug 22.1 % (95%KI, 13.7 bis 30.5;  $p < 0.001$ ).
- EASI-75 Ansprechen in Woche 16: 138 von 229 Patienten (60.3 %) in der 100 mg Abrocitinib-Gruppe und 38 von 124 Patienten (30.6 %) in der Placebogruppe erreichten ein EASI-75 Ansprechen in Woche 16. Der gewichtete Unterschied im Prozentsatz der Patienten zwischen der 100 mg-Abrocitinib-Gruppe und der Placebogruppe betrug 29.7 % (95%KI, 19.5 bis 39.9;  $p < 0.001$ ).

### Sicherheit / Verträglichkeit

Bevor eine Behandlung mit Abrocitinib eingeleitet wird, sollten eine Tuberkulose sowie eine Hepatitis B oder C ausgeschlossen werden. Es wird davon abgeraten, unter einer Abrocitinib-Therapie Lebendimpfstoff zu verabreichen. Ein erhöhtes Krebsrisiko gilt laut FDA, ebenso wie das Risiko schwerer Infektionen und Thromboembolien, als Klasseneffekt der JAK-Hemmer [Arznei-telegramm: Warnung: Erhöhtes Krebsrisiko unter JAK-Hemmer Tofacitinib (XELJANZ); 3. Februar 2021]. Bei Personen mit einer Krebserkrankung oder mit einem Thromboembolierisiko muss der Einsatz von Abrocitinib besonders abgewogen werden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei  $\geq 2$  % der in placebokontrollierten Studien mit CIBINQO 200 mg behandelten Patienten auftraten, sind Übelkeit (15.1%), Kopfschmerzen (7.9%), Akne (4.8%), Herpes simplex (4.2%) erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut (3.8%), Schwindelgefühl (3.4%) und Schmerzen im Oberbauch (2.2%). Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Infektionen (0.3%).

### Studie 4 (JADE COMPARE; CIBINQO in Kombination mit topischen Therapien):

Der Prozentsatz der Patienten mit UAW in der 100 mg-Abrocitinib-Gruppe waren ähnlich hoch wie in der Dupilumab-Gruppe. Die wichtigsten UAW von Abrocitinib waren Übelkeit, Akne, Nasopharyngitis und Kopfschmerzen. Schwere und opportunistische Infektionen gelten als Risiko von JAK-Inhibitoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. In der Studie 4 wurde Herpes zoster unter Abrocitinib häufiger gemeldet als unter Placebo oder Dupilumab, und bei zwei Patienten unter Abrocitinib trat eine schwere Infektion auf.

### Medizinische Leitlinien

Es liegen keine spezifischen Leitlinien aus der Schweiz für die Behandlung der Atopischen Dermatitis vor.

### **S2k-Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]; AWMF-Registernummer: 013-027**

Seit über 5 Jahren nicht aktualisiert; Leitlinie wird zurzeit überarbeitet.

### **Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur S2k-Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]; AWMF-Registernummer: 013-027**

Im Februar 2020 wurde die S2k-Leitlinie durch ein Kapitel zur Systemtherapie ergänzt. Es werden diverse systemische Therapien bewertet, u.a. orale Glukokortikosteroide, Dupilumab und Ciclosporin sowie für die AD-Therapie nicht zugelassene Substanzen wie z.B. Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolatmofetil und auch diverse Biologika oder Apremilast. JAK-Inhibitoren werden nicht erwähnt.

- Die Kurzzeittherapie mit **oralen Glukokortikosteroiden** (das heisst wenige Wochen, Dosis  $\leq 0.5$  mg/kg Körpergewicht [KG] Prednisolonäquivalent) zur Unterbrechung des akuten Schubes

kann vor allem bei der Therapie von erwachsenen Patienten, in Ausnahmefällen im Kindes- und Jugendalter, bei schweren Formen einer AD in Kombination mit einem Therapiekonzept für die Anschlussbehandlung erwogen werden (starker Konsens). Wegen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird eine längerfristige Therapie der AD mit systemischen Glukokortikosteroiden nicht empfohlen (starker Konsens).

- **Dupilumab** wird zur Therapie empfohlen der chronischen, moderaten bis schweren AD von Jugendlichen ab 12 Jahren und bei Erwachsenen, die mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelt werden können (starker Konsens). Bei manifesten ekzematösen Läsionen wird die Therapie mit Dupilumab in Kombination mit einer topischen antientzündlichen Behandlung empfohlen (starker Konsens).
- Der Einsatz von **Ciclosporin A** kann zur kurz- und mittelfristigen Therapie der chronischen, schweren AD im Erwachsenenalter erwogen werden (starker Konsens). Bei Einsatz von Ciclosporin bei der Indikation AD ist das Verhältnis von zu erwartetem Nutzen zu Risiken vor dem Hintergrund therapeutischer Alternativen individuell zu prüfen (starker Konsens).

In den S2k-Leitlinien Neurodermitis wird folgende Stufentherapie publiziert:

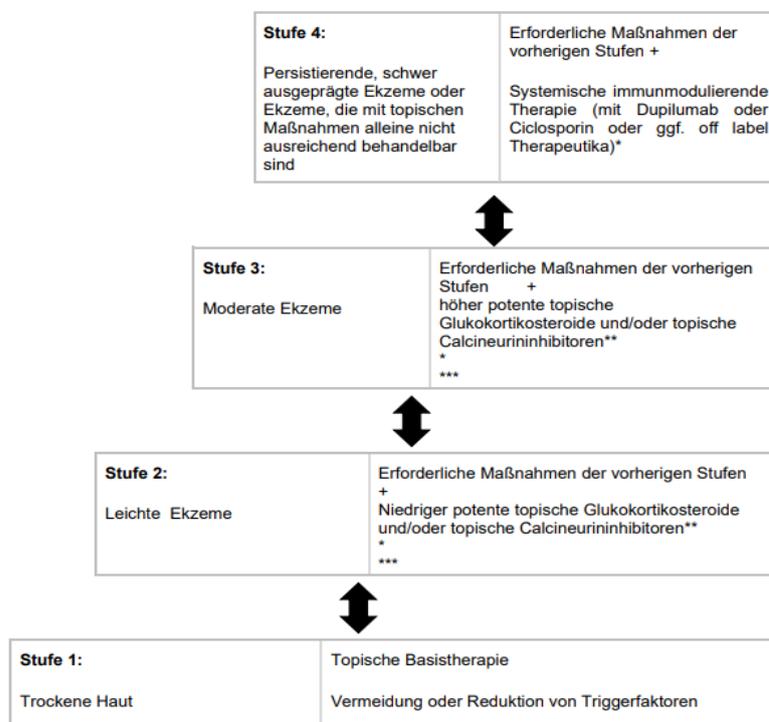


Abbildung 1: Stufentherapie der Neurodermitis

Je nach Schweregrad der Neurodermitis und/oder diagnostischer Fragestellung (zum Beispiel Provokationstestung mit Allergenen) wird eine ambulante, teilstationäre oder vollstationäre Behandlung empfohlen.

\*Eine UV- Therapie ist häufig ab Stufe 2 unter Berücksichtigung der Altersbeschränkung (nicht im Kindesalter) indiziert. Cave: keine Kombination mit Ciclosporin A und topischen Calcineurininhibitoren

\*\*First-line Therapie: In der Regel topische Glukokortikosteroide, bei Unverträglichkeit/Nichtwirksamkeit und an besonderen Lokalisationen (z.B. Gesicht, intertriginöse Hautareale, Genitalbereich, Capillitium bei Säuglingen) topische Calcineurininhibitoren

\*\*\*Die zusätzliche Anwendung von antipruriginösen und antiseptischen Wirkstoffen kann erwogen werden.

Anmerkung: Abbildung 1 enthält aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht alle Verfahren, die in dieser Leitlinie diskutiert werden.

**Wollenberg, A., et al. "Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I / part II." Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 32 (2018): part I: 657-682 / part II: 850-878.**

Die europäischen Leitlinien aus 2018 erwähnen JAK-Inhibitoren als mögliche zukünftige therapeutische Alternativen. Es wird im Wesentlichen eine Stufentherapie auf Basis des SCORAD-Scores empfohlen:

(a) **Treatment recommendation for atopic eczema: adult**

- For every phase, *additional* therapeutic options should be considered
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to guideline text for restrictions, especially for treatment marked with <sup>1</sup>
- Licensed indication are marked with <sup>2</sup>, off-label treatment options are marked with <sup>3</sup>

<b>SEVERE: SCORAD &gt;50 / or persistent eczema</b>	Hospitalization; systemic immunosuppression: cyclosporine A <sup>2</sup> , short course of oral glucocorticosteroids <sup>2</sup> , dupilumab <sup>1,2</sup> , methotrexate <sup>3</sup> , azathioprin <sup>3</sup> , mycophenolate mofetil <sup>3</sup> ; PUVA <sup>1</sup> ; alitretinoin <sup>1,3</sup>
---	--

<b>MODERATE: SCORAD 25-50 / or recurrent eczema</b>	Proactive therapy with topical tacrolimus <sup>2</sup> or class II or class III topical glucocorticosteroids <sup>3</sup> , wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm, medium dose UVA1), psychosomatic counseling, climate therapy
---	--

<b>MILD: SCORAD &lt;25 / or transient eczema</b>	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II <sup>2</sup> or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors <sup>2</sup> , antiseptics incl. silver <sup>2</sup> , silver coated textiles <sup>1</sup>
--	---

<b>BASELINE: Basic therapy</b>	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)
------------------------------------	--

### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

#### Daten mit Abrocitinib als Monotherapie versus Placebo:

In zwei Phase-III-Studien (Studie 1 und 2: JADE MONO-1 und JADE MONO-2) erreichte ein signifikant höherer Anteil der mit Abrocitinib 100 mg behandelten Patienten nach Woche 12 ein IGA-Ansprechen mit 0 oder 1 (24 % resp. 28.4 %) und ein EASI-75-Ansprechen (40 % resp. 44.5%) im Vergleich zu Placebo (Ko-primärer Endpunkt). Die Langzeitdaten dieser zwei Studien (Studie 3: JADE EXTEND) sind bis Woche 48 vorhanden und weisen auf eine Aufrechterhaltung der Wirksamkeit hin.

#### Daten mit Abrocitinib in Kombination mit topischer Therapie (TCS, TCI, Phosphodiesterase-4-Inhibitoren) versus Placebo und Dupilumab:

In der Phase-III-Studie 4 (JADE COMPARE) erreichte im Ko-primären Endpunkt ein signifikant höherer Anteil der mit Abrocitinib 100 mg und topischer Therapie behandelten Patienten nach Woche 12 ein IGA-Ansprechen mit 0 oder 1 (36.6 %) und ein EASI-75-Ansprechen (58.7 %) im Vergleich zu Placebo. In der Studie 4 gab es einen aktiven Kontrollarm mit Dupilumab. Die Studie war allerdings im primären Endpunkt nicht für einen Direktvergleich von Abrocitinib und Dupilumab konzipiert. In Woche 2 erreichte ein signifikant höherer Anteil im Abrocitinib 100 mg-Arm ein PP-NRS4-Ansprechen versus Placebo (einer von drei hauptsekundären Endpunkten). Im Vergleich des Abrocitinib 100 mg-Arm zum Dupilumab-Arm konnte in Woche 2 kein signifikanter Unterschied bezüglich PP-NRS4-Ansprechen festgestellt werden. Die beobachteten Therapieansprechraten sind in der Studie 4 (JADE COMPARE) höher als in den Studien 1 und 2 (JADE MONO-1 und JADE MONO-2); dies lässt sich durch die Kombination mit einer topischen Therapie erklären.

Es liegen keine Daten vor, sofern nach einem Therapieabbruch (bspw. aufgrund von UAW oder Sicherheitsbedenken) die Behandlung wiederaufgenommen wird. Ebenfalls liegen keine finalen Langzeitdaten vor. Laut Angaben der Zulassungsinhaberin vom 14. Januar 2022 werden die finalen Studiendaten von JADE EXTEND gegen Ende 2024 verfügbar sein.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Abrocitinibum (CIBINQO) ist als Filmtablette zu 50 mg und 100 mg in einer Packung zu je 28 Stück erhältlich. Die empfohlene orale Dosis von CIBINQO beträgt 100 mg einmal täglich. Bei Patienten mit mässiger (eGFR 30 bis < 60 mL/min) oder schwerer (eGFR < 30 mL/min) Nierenfunktionsstörung sollte die empfohlene Dosis von CIBINQO um die Hälfte auf 50 mg einmal täglich reduziert werden.

CIBINQO kann mit oder ohne medikamentöse topische Therapien für atopische Dermatitis verwendet werden. Ein Abbruch der Behandlung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die nach 8 Wochen keine Anzeichen für einen therapeutischen Nutzen zeigen.

### **Beurteilung durch Zulassungsbehörden**

#### **EMA Indikation:**

Cibinqo is indicated for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults who are candidates for systemic therapy.

#### **EMA Assessment Report; 14 October 2021: Cibinqo**

##### *“2.6.7. Conclusions on the clinical efficacy*

*Overall, the three pivotal studies had an adequate design. A statistically significant, and dose-dependent efficacy of abrocitinib 100 mg QD and 200 mg QD versus placebo was demonstrated in patients with moderate to severe atopic dermatitis from 12 years of age and above. The observed level of clinical efficacy is assessed to be of clinical relevance. Cibinqo can be administered together with medicated topical therapy (most often topical corticosteroids). The current application includes a direct comparison with dupilumab. The efficacy of abrocitinib 100 mg QD is comparable to the efficacy of the active comparator dupilumab, while abrocitinib 200 mg QD is superior to dupilumab in overall AD endpoints, but most markedly on itch, the most troublesome symptom.*

*Nevertheless, from a safety perspective, the CHMP considered that the effect of abrocitinib on developing bone should be more thoroughly characterised including relevant long-term data before a potential use in adolescents can be further assessed (see Safety section). Therefore, the therapeutic indication was restricted to adults only.”*

##### *“3.7.2. Balance of benefits and risks*

*A statistically significant and dose-dependent efficacy of clinical relevance of abrocitinib 100 mg QD and 200 mg QD has been observed in the target population moderate to severe atopic dermatitis. The proposed therapeutic indication initially reflected the population included in the clinical programme performed. Nevertheless, based on pre-clinical findings, there are uncertainties pertaining to potential detrimental effects on bone physiology and associated consequences on bone tissue formation and maintenance, in particular in growing bone. The clinical studies or the monitoring in these studies were likely insensitive to detect adverse events related to bone tissue formation. The therapeutic indication is therefore presently limited to adults only.*

*Contraindications for pregnancy, breast-feeding, severe hepatic impairment and ongoing serious infection (including TB) have been implemented in the product information. Additionally, hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients is included as contraindication.*

*Other adverse events that pertain mostly to known drug-class effects for JAK inhibitors were also recorded, such as haematological changes which could be associated with a higher risk for VTEs and infections. Potential effects on cardiovascular safety must be assumed. Those risks will be followed up post approval (see RMP section).*

*Overall, the exposure of patients to abrocitinib is considered sufficiently sized. The demonstrated safety profile of abrocitinib including dose related common adverse events, show similarities with other JAK inhibitors and is consistent with the mechanism of action. “*

### **Beurteilung durch ausländische Institute**

#### **HAS Commission de la Transparence; Avis 9 Mars 2022 :**

« ASMR :

Compte tenu :de la démonstration dans des études ayant inclus des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique :

- de la supériorité de l'abrocitinib 100 mg et 200 mg par rapport au placebo, avec une quantité d'effet importante, en termes de réponses IGA 0 ou 1, EASI-75, et de prurit après 12 semaines de traitement (critères de jugement hiérarchisés), en monothérapie (études JADE MONO-1 et 2) ou en association à un traitement de fond topique (étude JADE COMPARE) chez des patients adultes ou adolescents ;
- de la supériorité de l'abrocitinib 200 mg par rapport au dupilumab, en termes de réponse EASI-75 à la semaine 16 (54,3 % versus 41,9 %,  $p < 0,0008$ ), de réponse EASI-90 à la semaine 4 (28,5 % versus 14,6 %,  $p < 0,0001$ ) et du pourcentage de répondeurs PP-NRS4 à la semaine 2 (48,2 % versus 25,5 %,  $p < 0,0001$ ), dans l'étude JADE DARE ;
- de la probabilité d'absence poussée au cours de la période d'entretien chez des patients répondeurs au traitement d'induction, qui a été plus faible dans le groupe placebo (19,1 %) comparativement aux groupe abrocitinib 200 mg (81,1 %,  $p < 0,0001$ ) et au groupe abrocitinib 100 mg (57,4 %,  $p < 0,0001$ ) dans l'étude JADE REGIMEN ;

Et malgré :

- l'absence de bénéfice démontré sur la qualité de vie des patients, or celle-ci est particulièrement impactée dans cette maladie ;
- les incertitudes sur le maintien de l'efficacité au-delà de 26 semaines de traitement pour les critères évaluant la sévérité de la maladie et l'intensité du prurit, et au-delà de 52 semaines pour la probabilité d'absence de poussée au cours de la phase d'entretien chez des patients répondeurs au traitement d'induction ;
- une tolérance comparable à celle observée avec les autres inhibiteurs de janus kinases, comportant :
  - des risques importants identifiés (tels que les événements thrombotiques, y compris embolie pulmonaire et le risque d'herpès zoster),
  - des incertitudes pour les risques cardiovasculaires majeurs, les risques d'infections graves, de perforations gastro-intestinales, de myopathies, d'altération de la croissance et cancérogènes notamment,
  - la nécessité du suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques et lipidiques) et
  - une contre-indication en cas de grossesse.

La Commission considère que CIBINQO (abrocitinib) 50 mg, 100 mg et 200 mg, comprimés pelliculés, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à DUPIXENT (dupilumab) chez l'adulte atteint de dermatite atopique qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. »

#### **G-BA: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abrocitinib (Atopische Dermatitis);**

Beschlussfassung: Anfang Juli 2022

#### **NICE: Abrocitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis in people aged 12 and over**

[ID3768]: Expected publication date: TBC

Das BAG hält fest, dass in der Schweiz die Dosierung mit 200 mg pro Tag nicht zugelassen ist.

#### **Medizinischer Bedarf**

In der Schweiz werden zur systemischen Erstlinien-Behandlung schwerer Formen der AD Glukokortikoide und Ciclosporin vergütet. Glukokortikoide werden zur Kupierung akuter schwere Exazerbationen eingesetzt und werden nicht für eine Langzeitanwendung empfohlen. Der Einsatz von Ciclosporin kann zur kurz- und mittelfristigen Therapie der chronischen, schweren AD erwogen werden. Dupilumab (IL4/IL 13-Inhibitor, subkutane Verabreichung), Baricitinib und Upadacitinib (orale JAK-Inhibitoren) werden zudem nach vorgängiger erfolgloser Therapie mit systemischen Immunsuppressiva oder derer zu starken Nebenwirkungen vergütet. Für Dupilumab, Baricitinib und Upadacitinib ist das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil anhand von Langzeitdaten noch in Beurteilung. Es besteht somit weiterhin ein medizinischer Bedarf für Arzneimittel zur Behandlung der AD, welche auch bei längerer Anwendung ein günstiges Nutzen-Risikoprofil aufweisen.

## Beurteilung der Zweckmässigkeit

Der Stellenwert in der Therapie von Abrocitinib in der Indikation AD ist aufgrund fehlender Erwähnung in den Guidelines und weniger Daten im direkten Vergleich mit Therapiealternativen noch unklar.

## 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Befristung von 3 Jahren; laut Angaben der ZulassungsinhaberIn werden die finalen Studiendaten von JADE EXTEND gegen Ende 2024 verfügbar sein,
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für CIBINQO Filmtabletten 100 mg, 28 Stk.:

Präparat	Wirkstoff	Packung	FAP [Fr.]	Dosierung laut Fachinformation	Dosis pro Applikation [mg]	Anzahl mg pro Packung [mg]	Dosis [mg/Jahr]	Jahrestherapie kosten (JTK) [Fr.]
OLUMIANT	Baricitinib	Filmtabl 2 mg, 28 Stk.	909.27	2 mg 1 x täglich	2	56	730.00	11'852.98
RINVOQ	Upadacitinib	Ret Tabl 15 mg, Blist 28 Stk.	927.13	15 mg 1 x täglich	15	420	5'475.00	12'085.80
							<b>TQV-Niveau</b>	<b>11'969.39</b>
CIBINQO	Abrocitinib	Filmtabl 100 mg, Blist 28 Stk.	918.20	100 mg 1 x täglich	100	2800	36'500.00	11'969.39
							<b>TQV-Preis (FAP)</b>	<b>918.20</b>

Baricitinib (Olumiant, Filmtabl.) war der erste JAK Inhibitor, der für die Anwendung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD zugelassen wurde. Olumiant wird seit dem 1. April 2021 bei der schweren AD vergütet, ist patentgeschützt und kommt entsprechend für den TQV in Frage. Upadacitinib (Rinvoq, Ret. Tabl.), ein weiterer JAK Inhibitor, wird zudem seit dem 1. Januar 2022 vergütet. Dupilumab (Dupixent) wird ebenfalls bei der schweren AD vergütet, wird aber als subkutane Injektion verabreicht. Da mit Olumiant und Rinvoq orale Vergleichspräparate vorliegen, führt das BAG den TQV praxisgemäss innerhalb der oralen Gamme ausschliesslich mit Olumiant und Rinvoq durch. Dupixent wird aufgrund der unterschiedlichen Gammenzugehörigkeit für den TQV nicht berücksichtigt. Entsprechend dem Rundschreiben «Überprüfung der Aufnahmebedingungen alle drei Jahre im Jahr 2022 [...]» wird als Therapiedauer für ein Jahr mit 365 Tagen gerechnet. Da für Olumiant ein Flat-Pricing besteht, berechnet das BAG den TQV mit der kleinsten Dosierung von 2 mg pro Tag. Die empfohlene orale Dosis von Rinvoq beträgt 15 mg einmal täglich.

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 2. Mai 2022, Preisen aus 6 Referenzländern (A, D, DK, FI, NL, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro, Fr. 1.26/GBP, Fr. 0.1454/DKK und Fr. 0.1066/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
28 Stk. Filmtablette 50 mg	1'191.20
28 Stk. Filmtablette 100 mg	1'191.67

In allen Referenzländern besteht grundsätzlich zwischen den Dosisstärken 50 mg und 100 mg ein Flat-Pricing. Bei den Niederlanden wird der in der Länderbestätigung ausgewiesene Apothekereinstandspreis und der FAP für 14 Stück, 50 mg jeweils linear auf 28 Stück hochgerechnet. Der Apothekereinstandspreis ist dabei für beide Dosisstärken identisch. Aus der resultierenden Differenz zwischen Apothekereinstandspreis und FAP ergibt sich ein höherer Abzug bei der Packung mit 50 mg im Vergleich zu 100 mg.

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- Im vorliegenden Fall sind die Preisrelationen in der therapeutischen Gruppe «Flat Pricing» (unabhängig von der Dosierung einheitliche Therapiekosten pro Tag). Entsprechend wird für die beiden Dosisstärken von 50 mg und 100 mg das gleiche TQV-Niveau verwendet. Es wird der APV der wirtschaftlicheren Dosisstärke/Packung berücksichtigt.
- zu Preisen von:

	FAP	PP
28 Stk. Filmtablette 50 mg	Fr. 1'054.70	Fr. 1'218.25
28 Stk. Filmtablette 100 mg	Fr. 1'054.70	Fr. 1'218.25

- mit einer Limitierung:

**„Atopische Dermatitis**

*Die Therapie bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.*

*Als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit topischen Kortikoiden zur Behandlung erwachsener Patienten (ab dem 18. Lebensjahr) mit schwerer atopischer Dermatitis (IGA 4 [auf IGA Skala von 0-4] oder SCORAD > 50 oder EASI  $\geq$  21.1), sofern die Patienten auf eine intensivierete Lokalbehandlung mit verschreibungspflichtigen topischen Therapien (topische Kortikoide und/oder Calcineurininhibitoren) und Phototherapie (sofern verfügbar und angezeigt) und auf eine systemische Behandlung mit einem konventionellen Immunsuppressivum (ausgenommen systemische Kortikoide) während mindestens einem Monat unzureichend angesprochen haben oder bei denen diese Therapien kontraindiziert sind oder aufgrund von klinisch relevanten Nebenwirkungen abgebrochen werden mussten.*

*Abrocitinib wird nicht in Kombination mit anderen systemischen Arzneimitteln zur Behandlung der atopischen Dermatitis vergütet.*

*Falls nach 12 Wochen Behandlung mit Abrocitinib kein therapeutischer Erfolg eingetreten ist, d.h. keine IGA Reduktion um  $\geq$  2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert oder keine  $\geq$  50% Verbesserung des EASI-Scores (EASI 50) gegenüber dem Ausgangswert oder keine  $\geq$  50% Verbesserung des SCORAD-Score (SCORAD 50) gegenüber dem Ausgangswert, ist die Behandlung abzubrechen.*

*Nach 52 Wochen ununterbrochener Therapie der atopischen Dermatitis mit Abrocitinib ist eine erneute Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes einzuholen.*

*Die Diagnosestellung, die Verordnung und die Verlaufskontrolle von Abrocitinib in der Indikation atopische Dermatitis darf ausschliesslich durch einen Facharzt für Dermatologie und Venerologie oder Facharzt für Allergologie und klinische Immunologie erfolgen.”,*

- mit folgenden Auflagen:
  - Erneute Überprüfung der Wirtschaftlichkeit von CIBINQO 12 Monate nach SL-Aufnahme anhand des APV und TQV. Hierzu ist dem BAG ein Formular Anhang 4, sowie die entsprechenden Länderbestätigungen bis zum 5. April 2023 einzureichen. Liegt das Resultat aus APV und TQV unter dem festgelegten Preis, wird eine Preissenkung verfügt.
  - Rechtzeitig vor Ablauf der Befristung, d.h. bis spätestens zum 1. Termin der EAK 2025 muss die Zulassungsinhaberin dem BAG ein vollständiges Gesuch um definitive Aufnahme von CIBINQO ab dem 1. Juni 2025 einreichen. Im Rahmen dieses Gesuches werden die Aufnahmebedingungen (sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) erneut beurteilt.

**5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Mai 2025.**