



Cibinqo® (abrocitinib), le nouveau membre de la famille des inhibiteurs Janus Kinase indiqués dans le traitement de la dermatite atopique chez l'adulte

Cibinqo® (abrocitinib), the newest family member of Janus kinase inhibitors indicated for the treatment of atopic dermatitis in adults

MTIMET L., DEL MARMOL V. et WHITE J.

Service de Dermatologie, H.U.B – Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Introduction : L'abrocitinib est un inhibiteur spécifique de protéines kinase (Janus kinase 1 : JAK 1) indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte. Cet article a pour but de passer en revue la place de l'abrocitinib dans la prise en charge de la dermatite atopique chez l'adulte tant sur le plan clinique que thérapeutique et économique.

Matériel et méthodes : Une revue de littérature a été réalisée sur la base de données PubMed en utilisant les mots clés « abrocitinib » et « atopic dermatitis »

Résultats : Les études d'essais cliniques ont évalué l'efficacité de l'abrocitinib en monothérapie ou en association avec des traitements topiques versus placebo ou versus dupilumab chez des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère. Elles ont démontré qu'il était plus efficace que le placebo et plus efficace de manière cliniquement significative que le dupilumab. Les effets secondaires les plus fréquents de l'abrocitinib sont les troubles digestifs (nausées), céphalées et rhinopharyngites. Les effets secondaires à considérer sont le risque accru de malignité, d'évènements cardiovasculaires et thromboemboliques et d'infections graves.

Conclusion : L'abrocitinib est un traitement intéressant pour les adultes atteints de dermatite atopique sévère non contrôlée par le dupilumab et est actuellement remboursé en Belgique pour ces derniers. Néanmoins, d'autres études sont nécessaires pour comparer l'efficacité et la sûreté de l'abrocitinib par rapport aux autres inhibiteurs JAK et aux autres traitements systémiques indiqués dans la dermatite atopique.

Rev Med Brux 2024; 45 : 52-55

Doi : 10.30637/2024.23-091

Mots-clés : abrocitinib, dermatite atopique, inhibiteurs de JAK

ABSTRACT

Introduction: Abrocitinib is a specific Janus kinase (JAK1) inhibitor indicated in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. The aim of this article is to review not only the therapeutic aspects of abrocitinib in the management of atopic dermatitis in adults but also its practical clinical and economic aspects.

Materials and methods: in order to achieve these objectives, we reviewed articles from Pubmed database using the keywords "abrocitinib" and "atopic dermatitis".

Results: Clinical trials compared abrocitinib's efficacy as monotherapy or in combination with topical treatments versus placebo or versus dupilumab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults. They showed that it was more effective than placebo and more clinically effective than dupilumab. The most common side effects of abrocitinib are digestive disorders (nausea), headache and nasopharyngitis. Adverse effects to consider are the risk of developing cardiovascular events, thromboembolic diseases, malignancies, and severe infections.

Conclusion: Abrocitinib is a promising treatment for severe atopic dermatitis in adults whose disease is not controlled by dupilumab and is currently reimbursed in Belgium. However, further studies are necessary in order to compare abrocitinib's efficacy and safety to other JAK inhibitors and to other systemic treatments of atopic dermatitis.

Rev Med Brux 2024; 45: 52-55

Doi: 10.30637/2024.23-091

Key words: abrocitinib, atopic dermatitis, JAK inhibitors

INTRODUCTION

La dermatite atopique (DA) est une maladie inflammatoire cutanée chronique de la peau se traduisant cliniquement par du prurit, une xérose cutanée, de l'érythème. Elle est associée à des comorbidités non atopiques telles que troubles de sommeil, anxiété et dépression, qui peuvent être sévères et engendrer des coûts importants pour le système de santé publique, d'où l'importance d'une prise en charge correcte et efficace. Elle touche principalement les enfants mais les adultes peuvent aussi être atteints. En effet, environ 2-5 % des adultes souffrent de DA¹. Cependant, il n'y a pas de données spécifiques récemment publiées pour la Belgique.

Différents traitements immunosuppresseurs systémiques peuvent être recommandés dans la prise en charge de la DA lorsque les traitements topiques sont insuffisants^{2,3} dont les anticorps monoclonaux tels que le dupilumab (Dupixent[®]) (inhibiteur des interleukines 4 et 13) et le tralozumab (Adtralza[®]) (inhibiteur de l'interleukine 13). Récemment, les inhibiteurs de Janus-kinase (JAK) se sont montrés révolutionnaires dans le traitement de la DA modérée à sévère de par l'avantage de leur prise orale mais surtout de par leur efficacité. Le baricitinib (Olmniant[®]) (inhibiteur de JAK 1 et 2) et depuis mai 2023, l'abrocitinib (Cibinquo[®]) (inhibiteur sélectif JAK 1) sont remboursés en Belgique pour le traitement de la DA sévère de l'adulte non contrôlée par les traitements immunosuppresseurs associés aux thérapies topiques ou chez les patients intolérants aux immunosuppresseurs.

L'abrocitinib est inhibiteur de JAK1 qui inhibe la voie de signalisation des interleukines 4 et 13 et d'autres cytokines impliquées dans la pathogenèse de la DA. Il est administré oralement de manière journalière uniquement pour la dermatite atopique, contrairement au baricitinib.

Quel est le mode d'action de l'abrocitinib? Son efficacité dans la DA? Ses effets secondaires? Son moyen d'administration? Et quelles sont les précautions à prendre avant d'instaurer un traitement par abrocitinib?

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Une revue de littérature a été réalisée sur la base de données PubMed en utilisant les mots clés « abrocitinib » et « atopie dermatitis ».

RÉSULTATS

Plusieurs études cliniques ont comparé l'abrocitinib en monothérapie ou en association avec des traitements topiques versus placebo ou versus dupilumab chez des enfants de plus de 12 ans et des adultes atteints de DA modérée à sévère :

Dans l'étude randomisée de phase III conduite par Simpson *et al.*, 387 patients atteints de DA modérée à sévère âgés d'au moins 12 ans ont reçu oralement 100 mg ou 200 mg d'abrocitinib par jour soit un placebo durant une période de 12 semaines⁴. Au bout des 12 semaines, plus de patients ont atteint un score IGA

de 0 ou 1 et un EASI-75 dans les groupes abrocitinib 100 mg et abrocitinib 200 mg que le groupe placebo.

Dans l'étude randomisée en double aveugle de phase III conduite par Bieber *et al.*, 838 adultes atteints de DA ne répondant pas aux traitements topiques ont reçu 100 mg ou 200 mg d'abrocitinib oral par jour soit des injections sous-cutanées de 300 mg de dupilumab toutes les deux semaines après une dose de charge de 600 mg, soit un placebo durant 16 semaines⁵. Un IGA de 0 ou 1 a été observé chez 48,4 % des patients du groupe abrocitinib 200 mg, 36,6 % du groupe abrocitinib 100 mg, 36,6 % du groupe dupilumab et 14 % du groupe placebo ($p < 0,001$ pour les deux doses d'abrocitinib vs placebo). Un EASI-75 à 12 semaines a été observé chez 70,3 %, 58,7 %, 58,1 % et 14,0 % des patients respectivement ($p < 0,001$ pour les deux doses d'abrocitinib vs placebo). La dose de 200 mg a permis une diminution du prurit plus importante que le dupilumab à la deuxième semaine.

Dans l'étude randomisée en double aveugle de phase III conduite par Reich *et al.*, 727 patients ont reçu 200 mg d'abrocitinib oral par jour ou 300 mg de dupilumab chaque deux semaines pendant 26 semaines⁶. Plus de patients ont atteint un meilleur résultat de *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* à 2 semaines et un EASI-90 à 4 semaines dans le groupe abrocitinib que le groupe dupilumab.

DISCUSSION

Mécanisme d'action de l'abrocitinib

L'abrocitinib est un inhibiteur sélectif JAK1. Plusieurs cytokines inflammatoires médiées par la voie de signalisation JAK1 sont impliquées dans la pathogenèse de la DA tels que IL-4, les récepteurs de cytokine de type II et les voies de signalisation IFN- α et IFN- β ^{7,8}.

Pharmacocinétique de l'abrocitinib

L'abrocitinib est administré par voie orale de manière journalière. Il est rapidement absorbé au niveau gastrique. Son absorption n'est pas influencée par l'alimentation mais par la dose reçue (une plus haute dose pourrait retarder son absorption). Il atteint sa concentration plasmatique maximale dans l'heure suivant son administration. Sa demi-vie est de 5 h et une concentration sérique stable peut être obtenue au bout de 48 h de traitement. L'abrocitinib est métabolisé au niveau du foie par le cytochrome P450 (CYP2C19/CYP2C9) majoritairement en pyrrolidinone pyrimidine (inactif), 2-hydroxypropyle (actif) et 3-hydroxypropyle (actif). Seulement 1 à 4,4 % des doses sont retrouvés non métabolisés dans les urines⁷⁻⁹.

Efficacité de l'abrocitinib

Dans les études randomisées en double aveugle, l'abrocitinib 100 mg ou 200 mg par jour, avec ou sans traitement topique associé, s'est montré plus efficace que le placebo dans la réduction des signes et des symptômes de la DA modérée à sévère. Comparé au dupilumab, il a permis une diminution plus rapide du prurit. Néanmoins, il n'y pas de différence signifi-

cative d'efficacité entre l'abrocitinib et le dupilumab au plus long cours^{4-6,8}.

Effets secondaires et tolérance

Les effets secondaires les plus fréquents sont nausées, céphalées, rhinopharyngites, acné, exacerbation de la DA et infections herpétiques. Ils sont plus fréquents chez les patients ayant reçu une dose de 200 mg d'abrocitinib. Néanmoins, vu l'appartenance de l'abrocitinib aux inhibiteurs JAK, d'autres effets secondaires sont à considérer tels que risque d'infections opportunistes, malignités, événements cardio-vasculaires sévère (troubles lipidiques, élévation créatine kinase) et thrombo-emboliques et de troubles hématologiques (thrombocytopénie).

Précautions particulières

Compte tenu des effets secondaires de l'abrocitinib, plusieurs précautions sont à prendre avant de l'instaurer. Un dépistage de tuberculose latente doit être réalisé par test cutané à la tuberculine ou test IGRA et radiographie de thorax. Toutes infections chroniques telles les hépatites virales B et C doivent être recherchées. Le statut immunitaire doit être approprié à l'âge du patient et les vaccins vivants doivent être évités directement avant ou après et durant le traitement. Une prise de sang avec la numération formule sanguine et un bilan lipidique doivent être réalisés avant l'instauration du traitement, 4 semaines après

l'instauration du traitement et puis en fonction du suivi du patient.

Les contre-indications de l'abrocitinib sont celles des inhibiteurs JAK : cytopénie sévère, accident vasculaire ischémique, infarctus myocardique, infections sévères ou opportunistes, hypersensibilité à la substance active ou à l'excipient, grossesse, allaitement et insuffisance hépatique sévère. Il est déconseillé chez les patients à haut risque cardio-vasculaire, haut risque thrombo-embolique, insuffisants rénaux et hépatiques sévères. Il est recommandé d'ajuster les doses à la fonction rénale et en cas de co-médication par des inhibiteurs/inducteurs de CYP2C19/CYP2C9.

Mode d'administration et remboursement

L'abrocitinib se présente sous forme de comprimés de 50 mg, 100 mg ou 200 mg. Il s'administre par voie orale de manière journalière. La dose initiale recommandée est de 100 mg ou 200 mg une fois par jour, en fonction des caractéristiques individuelles du patient.

L'abrocitinib est remboursé en Belgique (formulaire b) pour les adultes (≥ 18 ans) atteints de dermatite atopique sévère (NRS ≥ 3 et SCORAD ≥ 50 et/ou EASI ≥ 21.1) non contrôlée malgré l'évitement des facteurs déclencheurs et un traitement adéquat par dupilumab ou tralokinumab ou d'un autre anticorps monoclonal anti IL-13 et/ou -4 ou en cas d'intolérance à ces derniers ; et en l'absence de tuberculose évolutive.

CONCLUSION

L'abrocitinib est un traitement intéressant pour les adultes atteints de DA modérée à sévère. Il est actuellement remboursé en Belgique pour les adultes souffrant de DA sévère non contrôlée. Néanmoins, d'autres études sont nécessaires pour comparer l'efficacité et la sûreté de l'abrocitinib par rapport aux autres inhibiteurs JAK et aux autres traitements systémiques indiqués dans la DA.

Conflits d'intérêt : néant.



SCANNEZ CE QR-Code pour répondre aux questions et obtenir 0,5 point d'accréditation

BIBLIOGRAPHIE

1. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 1:8-16.
2. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:116.
3. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:327.
4. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M *et al.* Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396:255.
5. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE *et al.* Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021;384:1101.
6. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, Eyerich K, Soong W, Rice ZP *et al.* Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400:273.
7. Iznardo H, Roé E, Serra-Baldrich E, Puig L. Efficacy and Safety of JAK1 Inhibitor Abrocitinib in Atopic Dermatitis. *Pharmaceutics.* 2023;15(2):385. doi:10.3390/pharmaceutics15020385. PMC 9960033. PMID 36839707.
8. De SK. Abrocitinib: First Globally Approved Selective Janus Kinase-1 Inhibitor for the Treatment of Atopic Dermatitis. *Curr Med Chem.* 2023;30(38):4278-82. doi:10.2174/0929867330666230216123419. PMID 36797599. S2CID 256940104.
9. Peeva E, Hodge MR, Kieras E, Vazquez ML, Goteti K, Tarabar SG *et al.* Evaluation of a Janus kinase 1 inhibitor, PF-04965842, in healthy subjects: A phase 1, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Aug;84(8):1776-1788. doi:10.1111/bcp.13612. PMC 6046510. PMID 29672897.

Travail reçu le 7 décembre 2023; accepté dans sa version définitive le 12 décembre 2023

AUTEUR CORRESPONDANT :

L. MTIMET
H.U.B – Hôpital Erasme
Service de Dermatologie
Route de Lennik, 808 – 1070 Bruxelles
E- mail: mtimetlyna@gmail.com