

EUCRISA^{MC} – Dermatite atopique

Avis transmis à la ministre en novembre 2018

Marque de commerce : Eucrisa

Dénomination commune : Crisaborole

Fabricant : Pfizer

Forme : Pommade topique

Teneur : 2 %

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire Eucrisa^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la dermatite atopique légère à modérée, car sa valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Eucrisa^{MC} est une pommade topique contenant du crisaborole à 2 % qui agit en inhibant la phosphodiesterase de type 4. L'inhibition de cette dernière entraînerait une diminution de la libération de certaines cytokines pro-inflammatoires qui seraient impliquées dans la dermatite atopique. Le crisaborole est indiqué « pour le traitement topique de la dermatite atopique légère ou modérée chez les patients âgés de 2 ans ou plus ». Actuellement, différentes formulations à base de corticostéroïdes sont inscrites sur les listes des médicaments. De plus, deux inhibiteurs de la calcineurine, soit le tacrolimus (Protopic^{MC}) ainsi que le pimécrolimus (Élidel^{MC}), figurent sur les listes à la section des médicaments d'exception. Il s'agit de la première évaluation d'Eucrisa^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Analyse des données

Parmi les données analysées, les études AD-301 et AD-302 (Paller 2016), des données de prolongation à 48 semaines de ces dernières (Eichenfield 2017), de même qu'une affiche (Boguniewicz 2017) présentant des données sur la qualité de vie ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée.

Les études AD-301 et AD-302 sont deux essais de phase III au devis identique, multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu. Ils ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une pommade de crisaborole à 2 % à celles de son véhicule chez des patients de 2 ans ou plus atteints de dermatite atopique légère ou modérée. Les patients inclus devaient avoir 5 % ou plus de leur surface corporelle atteinte de dermatite atopique et avoir un score initial au *Investigator's Static Global Assessment* (ISGA) de 2 ou 3. Les patients ont été répartis selon un ratio 2:1 et devaient appliquer

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

localement sur toutes les régions atteintes soit du crisaborole à 2 % ou le véhicule 2 fois par jour durant 28 jours. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant obtenu un score à l'échelle ISGA correspondant à un grade clair ou presque clair (0 ou 1) ainsi qu'une diminution d'au moins 2 points de ce score par rapport à la valeur initiale. Les principaux résultats d'efficacité, selon l'analyse sur la population en intention de traitement, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats des études AD-301 et AD-302 (Paller 2016)

Paramètre d'évaluation (Jour 29)	Étude AD-301 (n = 763)		Étude AD-302 (n = 764)	
	Crisaborole (n = 503)	Véhicule (n = 256)	Crisaborole (n = 513) Valeur p	Véhicule (n = 250)
Proportion de répondants selon l'échelle ISGA ^{a,b}	32,8 % p = 0,038	25,4 %	31,4 % p < 0,001	18,0 %
Proportion de patients ayant un score de 0 ou 1 à l'échelle ISGA ^a	51,7 % p = 0,005	40,6 %	48,5 % p < 0,001	29,7 %
DONNÉES GROUPEES DES ÉTUDES AD-301 ET AD-302				
	Crisaborole		Véhicule	
Temps avant l'amélioration du prurit ^{c,d}	1,37 jour p = 0,001		1,7 jour	
Proportion de patients ayant une amélioration à l'échelle de gravité du prurit ^{c,d}	63 % p = 0,002		53 %	

- a L'Investigator's Static Global Assessment (ISGA) est une évaluation globale statique effectuée par l'investigateur qui a pour but de déterminer la gravité globale des signes cutanés de la dermatite atopique. C'est une échelle de 0 à 4 points et l'obtention d'un score de 0 correspond à un grade clair alors que le score de 4 correspond à un grade sévère.
- b Les patients obtenant une réponse sont définis par l'atteinte d'un score à l'échelle ISGA correspondant à un grade clair ou presque clair (0 ou 1) ainsi qu'une amélioration de 2 points ou plus par rapport à la valeur initiale.
- c L'échelle de gravité du prurit est une échelle de 0 à 3 points et l'obtention d'un score de 0 correspond à l'absence de prurit. L'évaluation est réalisée par le patient, un parent ou un proche aidant.
- d L'amélioration du prurit est définie par l'atteinte d'un score de 0 ou 1 à l'échelle de gravité du prurit ainsi qu'une diminution d'au moins un point par rapport à la valeur initiale.

Les éléments clés relevés durant de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Elle inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté.
- Les taux d'abandon sont jugés acceptables, variant de 6 % à 17 % selon les groupes.
- La durée de l'étude est considérée comme courte, mais tout de même acceptable dans le contexte de cette maladie.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. Plus de 85 % des patients sont âgés de moins de 18 ans, environ 18 % de la surface corporelle est affectée par la dermatite atopique et 60 % à 64 % des patients ont une atteinte modérée selon l'échelle ISGA. De façon générale, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- L'utilisation antérieure de corticostéroïdes topiques ou d'inhibiteurs topiques de la calcineurine n'est pas rapportée; l'effet du crisaborole chez une population traitée antérieurement avec ces agents ne peut donc pas être déterminé.
- Le choix des paramètres d'évaluation est approprié et inclut notamment ceux évaluant le prurit, qui est un des symptômes importants de cette maladie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Cette étude ne nous renseigne pas sur l'efficacité et l'innocuité comparatives du crisaborole par rapport aux traitements actuellement disponibles, ce qui est déploré par l'INESSS.

Les résultats démontrent que la proportion de patients obtenant une réponse selon l'échelle ISGA est plus élevée dans le groupe recevant le crisaborole par rapport à celle recevant le véhicule. Toutefois, cette différence est considérée comme cliniquement modeste. Il en est de même pour le paramètre évaluant la proportion de patients ayant atteint un score de 0 ou 1 à cette échelle. Par ailleurs, la différence entre le crisaborole et le véhicule sur le pourcentage de patients qui obtient une amélioration du prurit est de faible ampleur. De plus, le crisaborole ne permet pas de réduire le prurit plus rapidement que le véhicule de façon cliniquement significative. Or, le prurit est un symptôme notable de la maladie et la diminution de celui-ci est considérée comme un paramètre important en pratique clinique. Finalement, bien que le faible bénéfice clinique du crisaborole par rapport au véhicule puisse être lié à l'efficacité marquée de ce dernier, une plus grande différence d'effet entre ces deux groupes aurait été attendue.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables rapportés sont peu fréquents, généralement de sévérité légère à modérée et ils ont rarement conduit à l'arrêt du traitement. La douleur au site d'application est l'effet indésirable lié au traitement le plus fréquemment observé avec le crisaborole par rapport au véhicule (4,4 % contre 1,2 %). Pour ce qui est des infections cutanées par staphylocoque, elles sont plus fréquentes avec le véhicule. Le profil d'innocuité est acceptable dans le cas d'une application pendant une courte période.

Données de qualité de vie

L'affiche de Boguniewicz présente des données groupées portant sur la qualité de vie des patients ayant participé aux études AD-301 et AD-302. Les résultats portent notamment sur le changement au jour 29, par rapport à la valeur initiale, du score à l'échelle *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) pour les patients de 2 à 15 ans et sur l'échelle *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) chez ceux âgés de 16 ans ou plus. Bien que ces échelles soient reconnues et validées pour cette condition et que la différence de score entre le groupe recevant le crisaborole et celui recevant le véhicule soit statistiquement significative, elle est de faible ampleur et n'a pas été considérée comme cliniquement significative.

Données d'innocuité à long terme (48 semaines)

La publication d'Eichenfield rapporte les résultats d'une phase de prolongation en mode ouvert et sans groupe comparateur, ayant pour but d'évaluer l'innocuité du crisaborole à long terme. Les patients ayant participé aux études AD-301 et AD-302 pouvaient être inclus dans la phase de prolongation, selon certaines conditions. Seulement 517 patients l'ont été, soit environ le tiers de ceux ayant participé aux études pivots, ce qui représente peu de patients. Les sujets ont été évalués tous les 28 jours selon l'échelle ISGA. Si leur score était de 2 points ou plus, ils appliquaient le crisaborole 2 fois par jour pendant 28 jours sur les zones atteintes. Si celui-ci était de 1 point ou moins, ils arrêtaient le traitement jusqu'à la prochaine évaluation. Le traitement était cessé définitivement s'il n'y avait pas d'amélioration sur l'échelle ISGA après 3 périodes consécutives de 28 jours de traitement.

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés sont la douleur au site d'application (2,3 %), l'infection au site d'application (1,2 %) et l'aggravation de la dermatite atopique

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

(3,1 %). La fréquence de ceux-ci n'a pas augmenté au fil du temps et aucun effet indésirable grave considéré comme lié au traitement n'a été rapporté. Seulement 1,7 % des patients ont abandonné le traitement à cause d'un effet indésirable. Le profil d'innocuité à long terme du crisaborole est considéré comme acceptable.

Bien que l'objectif de cette étude fût d'évaluer l'innocuité, certaines données cliniques étaient également colligées. Parmi celles-ci, il a été rapporté que près de 69 % des patients ont été traités pendant au moins 2 périodes de 28 jours consécutives durant les 12 premières semaines de la phase de prolongation. Les experts sont d'avis qu'il s'agit d'une proportion de patients plus élevée que celle qui serait attendue.

Méta-analyse en réseau

La méta-analyse en réseau non publiée a pour but de comparer l'efficacité, l'innocuité et l'effet sur la qualité de vie de la pommade de crisaborole 2 % à ceux du tacrolimus 0,03 % et 0,1 % en pommade ainsi qu'à ceux du pimécrolimus 1 % en crème. La méta-analyse inclut les résultats de neuf études portant sur les médicaments faisant l'objet de l'analyse. Le paramètre d'évaluation principal d'efficacité est l'obtention d'un score de 0 ou 1 sur une échelle d'évaluation globale par l'investigateur au jour 28 ou 29.

L'appréciation de l'INESSS concernant cette méta-analyse en réseau est la suivante :

- La méthode d'analyse inclut une approche bayésienne avec un modèle à effet aléatoire et un modèle à effet fixe, ce qui est jugé adéquat.
- La description de la revue de littérature est présentée.
- Seule l'efficacité comparative des traitements a été évaluée par la méta-analyse en réseau puisque les données ne permettent pas de comparer leur effet sur l'innocuité et la qualité de vie.
- Certaines des études incluses comparent le traitement actif au véhicule, toutefois, celui-ci diffère à travers les études. Cela entraîne de l'hétérogénéité puisque l'ampleur de l'effet peut varier selon le véhicule. Même si certaines analyses ont été effectuées en lien avec cette hétérogénéité, il a été considéré que cet élément peut influencer les résultats.
- D'autres sources d'hétérogénéité ont été relevées entre les études, notamment l'âge moyen des patients, la gravité de la maladie et la surface corporelle atteinte. De plus, les échelles d'évaluation diffèrent entre certaines des études et elles sont inconnues pour deux des études retenues.

Les conclusions retenues par le fabricant indiquent que les différents agents topiques comparés dans la méta-analyse auraient une efficacité relativement similaire. Or, les experts consultés sont plutôt d'avis que le tacrolimus a une efficacité supérieure au pimécrolimus en pratique clinique. Ainsi, en tenant compte des limites de la méta-analyse, l'INESSS estime que les résultats présentent trop d'incertitude pour qu'ils puissent être retenus.

Besoin de santé

Il existe présentement plusieurs options thérapeutiques inscrites sur les listes des médicaments pour le traitement de la dermatite atopique, notamment différentes formulations topiques à base de corticostéroïdes. Dans le cas d'un échec à celles-ci, les patients peuvent recevoir une formulation topique de tacrolimus ou de pimécrolimus, selon certaines conditions. Le crisaborole pourrait représenter une option de traitement supplémentaire. Cependant, en raison du manque de données

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

comparatives par rapport aux traitements disponibles et vu l'absence de données d'efficacité quand il est utilisé en deuxième intention, après un échec ou en cas d'intolérance aux corticostéroïdes topiques, il n'est pas possible de déterminer la place du crisaborole dans la thérapie. Par conséquent, les données actuelles ne démontrent pas qu'il comblerait un besoin de santé.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du crisaborole pour le traitement de la dermatite atopique légère ou modérée n'est pas reconnue.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- La différence d'efficacité entre le crisaborole et le véhicule selon l'échelle ISGA est considérée comme modeste.
- Le crisaborole se distingue peu du véhicule en ce qui concerne la diminution du prurit et la différence entre ces deux groupes n'est pas cliniquement significative en ce qui concerne le délai d'amélioration du prurit. Ces résultats sont préoccupants considérant qu'il s'agit d'un symptôme important de la maladie.
- Le crisaborole ne permet pas d'améliorer de façon cliniquement significative la qualité de vie comparativement au véhicule.
- Puisqu'aucune donnée comparative n'est disponible par rapport aux traitements actuellement utilisés, il n'est pas possible de déterminer la place du crisaborole dans la thérapie.
- Les données actuelles ne démontrent pas que le crisaborole comblerait un besoin de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Boguniewicz M, Simpson EL, Paller AS, et coll.** Crisaborole ointment, 2%, resulted in clinically significant improvement in the quality of life of patients with mild to moderate atopic dermatitis and their families. Affiche présentée au Maui Derm for Dermatologists, Maui, Hawaii, 20-27 Mars 2017.
- **Eichenfield LF, Call RS, Forsha DW, et coll.** Long-term safety of crisaborole ointment 2% in children and adults with mild to moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(4):641-9.
- **Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, et coll.** Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(3):494-503.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).