



## **DUOBRII<sup>MC</sup>**

### ***Psoriasis en plaques***

#### **Avis transmis au ministre en août 2020**

**Marque de commerce :** Duobrii

**Dénomination commune :** halobétasol (propionate de)/tazarotène

**Fabricant :** Bausch

**Forme :** Lotion topique

**Teneur :** 0,01 % - 0,045 %

#### **Refus d'inscription**

---

#### **RECOMMANDATION**

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Duobrii<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

## **Évaluation**

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Duobrii<sup>MC</sup> est une association médicamenteuse topique sous forme de lotion qui contient du propionate d'halobétasol à 0,01 % et du tazarotène à 0,045 %. L'halobétasol est un corticostéroïde de puissance très élevée, alors que le tazarotène est un promédicament de la classe des rétinoïdes qui est converti en sa forme active, l'acide tazaroténique. Duobrii<sup>MC</sup> est indiqué pour « l'atténuation des signes et des symptômes du psoriasis en plaques modéré ou sévère chez les adultes ». Il est à noter que les composantes individuelles de ce médicament ne sont pas inscrites sur les listes. Actuellement, différents traitements topiques sont inscrits sur les listes pour le traitement de cette condition, soit des corticostéroïdes et des analogues de la vitamine D. De plus, certains produits contenant l'association de ceux-ci, soit calcipotriol/propionate de bétaméthasone 50 mcg/g – 0,5 mg/g (Enstilar<sup>MC</sup>, Dovobet<sup>MC</sup> et Dovobet<sup>MC</sup> Gel) sont inscrits sur les listes, à certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation de Duobrii<sup>MC</sup> par l'INESSS.

#### **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

##### **Besoin de santé**

Il existe plusieurs options thérapeutiques actuellement disponibles pour les patients atteints de psoriasis modéré à grave qui nécessite un traitement topique. Ces patients peuvent être traités par des corticostéroïdes topiques de différente puissance ou des analogues de la vitamine D. Lorsque le contrôle

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

de la maladie est insuffisant malgré ces traitements, les patients peuvent recevoir une combinaison des deux agents. Il existe un besoin de nouvelles options thérapeutiques, particulièrement lorsque les combinaisons de corticostéroïde et d'analogue de la vitamine D ne permettent pas d'obtenir un bon contrôle de la maladie.

### **Analyse des données**

Parmi les données analysées, les études 301 et 302 (Stein Gold 2018) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique, de même que les études 201 (Sugarman 2017), 203 (Bhatia 2018) et 303 (Lebwohl 2019). Des données non publiées ont également été considérées.

#### Études 301 et 302

Il s'agit de deux essais de phase III, multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et au devis similaire. Ils ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association halobétasol/tazarotène à celles de son véhicule chez des adultes atteints de psoriasis modéré à grave. Les patients inclus devaient avoir un score d'au moins trois points sur l'échelle *Investigator's Global Assessment* (IGA) et ils devaient avoir de 3 à 12 % de la surface corporelle atteinte, ce qui excluait le visage, le cuir chevelu, les paumes, le dessous des pieds, les aisselles et les autres zones intertrigineuses. Les patients ont été répartis selon un ratio 2:1 pour appliquer sur la région affectée la lotion d'halobétasol/tazarotène ou la lotion véhicule une fois par jour durant huit semaines.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients qui ont eu une réponse sur l'échelle IGA, définie par la disparition complète ou quasi complète des lésions (score de 0 ou 1, respectivement), accompagnée d'une diminution d'au moins deux points de ce score à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale. Les principaux résultats, sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

### Principaux résultats d'efficacité des études 301 et 302 (Stein Gold 2018, données non publiées)

Paramètre d'évaluation (semaine 8)	Étude 301 (n = 203)		Étude 302 (n = 215)	
	Halobétasol/Tazarotène <sup>a</sup> (n = 135) Valeur p	Véhicule (n = 68)	Halobétasol/Tazarotène <sup>a</sup> (n = 141) Valeur p	Véhicule (n = 74)
Répondants selon l'échelle IGA <sup>b,c</sup>	35,8 %; p < 0,001	7,0 %	45,3 %; p < 0,001	12,5 %
Répondants selon l'échelle des signes de gravité pour <sup>b,d</sup>				
- l'érythème	44,2 %; p < 0,001	10,0 %	49,6 %; p < 0,001	18,7 %
- l'épaisseur de la plaque	59,3 %; p < 0,001	17,9 %	59,7 %; p < 0,001	21,3 %
- la desquamation	59,4 %; p < 0,001	20,6 %	62,9 %; p < 0,001	21,0 %
Variation de la surface corporelle atteinte <sup>e,f</sup>	■ %	■ %	■ %	■ %
Pourcentage de variation de la surface corporelle atteinte <sup>e,f,g</sup>	-32,8 %; p < 0,001	2,3 %	-42,5 %; p < 0,001	8,3 %

a Lotion contenant de l'halobétasol à 0,01 % et du tazarotène à 0,045 %.

b Résultats exprimés en pourcentage de patients.

c L'*Investigator's Global Assessment* (IGA) est une évaluation de la gravité de la maladie (échelle de 5 points, soit de 0 à 4). La réponse est définie par l'atteinte d'un score de 0 (élimination complète des lésions) ou de 1 (quasi-élimination des lésions) et une amélioration de 2 points ou plus par rapport à la valeur initiale.

d Échelle mesurant les signes de la gravité de la maladie (érythème, épaisseur de la plaque et desquamation). La réponse est définie par l'amélioration de 2 points ou plus par rapport à la valeur initiale.

e Le *Body Surface Area* (BSA) est l'évaluation des régions principales du corps affectées par le psoriasis (tronc, bras et jambes) par l'investigateur, se traduisant en pourcentage de toutes les régions principales combinées. L'échelle va de 0 (absence de région affectée) à 100 %. Le calcul de la surface corporelle atteinte n'inclut pas le visage, le cuir chevelu, les paumes, le dessous des pieds, les aisselles ni les autres zones intertrigineuses.

f À la semaine 8 par rapport à la valeur initiale.

g Paramètre d'évaluation *post hoc*.

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable. Le nombre de patients inclus est suffisant. La répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté.
- Les caractéristiques de base des patients sont globalement comparables entre les groupes. À l'inclusion, 85,2 % des patients avaient un score IGA d'au moins 3 points et 14,8 % des patients avaient un score IGA d'au moins 4 points. En moyenne, 6,2 % (étude 301) et 5,6 % (étude 302) de la surface corporelle des patients étaient atteints.
- En général, la population étudiée représente celle atteinte de psoriasis modéré à grave qui recevrait un traitement topique au Québec.
- Plus de 82 % des patients ont complété l'étude, ce qui est acceptable.
- Le paramètre d'évaluation principal et les paramètres secondaires sont appropriés. Les analyses portant sur la diminution de la surface corporelle atteinte sont pertinentes puisque la diminution de celle-ci est un objectif en clinique. Il s'agit toutefois d'analyses exploratoires.
- La durée de l'étude est courte, mais tout de même acceptable. L'évaluation de l'efficacité du traitement a aussi été évaluée à la semaine 12 (soit quatre semaines après l'arrêt), ce qui est pertinent.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- L'absence d'un comparateur actif est déplorée. Cette étude ne nous renseigne pas sur l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'association halobétasol/tazarotène par rapport aux traitements actuellement disponibles, ce qui est déploré par l'INESSS.

Les résultats montrent qu'après huit semaines de traitement, l'association halobétasol/tazarotène est plus efficace que le véhicule quant à l'élimination ou la quasi-disparition des lésions, ainsi que pour l'atteinte de la réponse sur l'échelle de la gravité du psoriasis pour les trois signes, soit l'érythème, l'épaisseur de la plaque et la desquamation. Ces différences sont statistiquement significatives et considérées comme cliniquement significatives. De plus, les résultats à la semaine 12, soit quatre semaines après l'arrêt du traitement, indiquent que l'effet tend à se maintenir.

Par ailleurs, une analyse *post hoc* évaluant le pourcentage de variation de la surface corporelle atteinte indique une diminution plus importante chez les patients ayant reçu l'association halobétasol/tazarotène comparativement à ceux ayant reçu le véhicule. Cependant, des données non publiées indiquent qu'il y a numériquement peu de différence entre les deux groupes pour ce qui est de la diminution de la surface corporelle atteinte à 8 semaines par rapport à la valeur initiale, et ce, pour les deux études. En effet, dans l'étude 301, la surface corporelle atteinte moyenne est passée de ■ % à ■ % chez les patients ayant reçu l'association halobétasol/tazarotène et de ■ % à ■ % chez les patients ayant reçu le véhicule. Pour ce qui est de l'étude 302, la surface corporelle atteinte moyenne est passée de ■ % à ■ % chez les patients ayant reçu l'association halobétasol/tazarotène et de ■ % à ■ % chez les patients ayant reçu le véhicule. Ces résultats sont décevants, car en pratique clinique, la diminution de la surface corporelle atteinte est un objectif de traitement important pour les patients puisque cela se traduit par une diminution des plaques visibles.

#### *Innocuité*

Les effets indésirables cutanés ont entre autres été évalués par la variation sur l'échelle des réactions de la peau à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale. Cette échelle a été utilisée pour mesurer le prurit, la xérose ainsi que la sensation de brûlure ou picotement. Les résultats indiquent qu'après 8 semaines, l'association halobétasol/tazarotène provoque moins de réactions cutanées que le véhicule. Par ailleurs, les effets indésirables de l'association halobétasol/tazarotène sont peu fréquents et généralement légers à modérés. Les plus fréquemment rapportés avec ce médicament sont notamment les dermatites de contact, le prurit et la douleur au site d'application. Peu de patients ont abandonné l'étude à cause des effets indésirables, soit 4,0 % pour l'association halobétasol/tazarotène comparativement à 2,8 % pour le véhicule.

#### Étude 201

Il s'agit d'un essai de phase II à répartition aléatoire, à double insu d'une durée de huit semaines. Il a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association halobétasol/tazarotène à chacune de ses composantes individuelles, soit l'halobétasol 0,01 % et le tazarotène 0,045 %, ainsi qu'au véhicule. Les critères d'inclusion sont similaires à ceux des études 301 et 302. L'essai porte sur 212 patients qui devaient appliquer localement l'association halobétasol/tazarotène, l'halobétasol 0,01 %, le tazarotène 0,045 % ou le véhicule une fois par jour pendant huit semaines. Les paramètres d'évaluation incluent notamment la proportion de patients qui ont eu une réponse sur l'échelle IGA, selon la même définition que celle des études 301 et 302, ainsi que la proportion de patients ayant une réponse sur l'échelle des signes de gravité de la maladie pour l'érythème, l'épaisseur de la plaque et la desquamation, définie par une amélioration

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

d'au moins deux points. Les principaux résultats, à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale, sont présentés dans le tableau suivant :

**Principaux résultats d'efficacité de l'étude 201 (Sugarman 2017, données non publiées)**

Paramètre d'évaluation (semaine 8)	Halobétasol/Tazarotène <sup>a</sup> (n = 59) Valeur p <sup>b</sup>	Halobétasol 0,01 % (n = 63) Valeur p <sup>c</sup>	Tazarotène 0,045 % (n = 59) Valeur p <sup>c</sup>	Véhicule (n = 31)
Répondants selon l'échelle IGA <sup>d,e</sup>	52,5 %; p < 0,001	33,3 %; p = 0,033	18,6 %; p < 0,001	9,7 %
Répondants selon l'échelle des signes de gravité pour <sup>d,f</sup>				
- l'érythème	54,2 %; p = 0,001	█ %; p = █	█ %; p < 0,001	█ %
- la desquamation	67,8 %; p < 0,001	█ %; p = █	█ %; p < 0,001	█ %
- l'épaisseur de la plaque	64,4 %; p = 0,001	█ %; p = █	█ %; p < 0,001	█ %

a Lotion contenant de l'halobétasol à 0,01 % et du tazarotène à 0,045 %.

b Valeur p par rapport au groupe recevant le véhicule.

c Valeur p par rapport au groupe recevant l'association halobétasol/tazarotène.

d Résultats exprimés en pourcentage de patients.

e L'*Investigator's Global Assessment* (IGA) est une évaluation de la gravité de la maladie (échelle de 5 points, soit de 0 à 4). La réponse est définie par l'atteinte d'un score de 0 (élimination complète des lésions) ou de 1 (quasi-élimination des lésions) et une amélioration de 2 points ou plus par rapport à la valeur initiale.

f Échelle mesurant les signes de la gravité de la maladie (érythème, épaisseur de la plaque et desquamation). La réponse est définie par l'amélioration de 2 points ou plus par rapport à la valeur initiale.

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable dans le contexte d'une étude de phase II.
- Il aurait été pertinent qu'un paramètre évalue la variation de la surface corporelle atteinte puisque la diminution de celle-ci représente un objectif de traitement en pratique clinique.
- Les composantes individuelles de l'association halobétasol/tazarotène, soit l'halobétasol à 0,01 % et le tazarotène à 0,045 %, ne sont pas commercialisées au Canada; par conséquent, cette étude ne permet pas de comparer l'association à un produit actuellement disponible, ce qui rend difficile la détermination de sa place dans la thérapie.

Les résultats suggèrent qu'à huit semaines, l'association halobétasol/tazarotène est plus efficace que ses composantes individuelles et le véhicule quant à l'élimination ou la quasi-disparition des lésions. Cependant, bien que la différence entre l'association halobétasol/tazarotène et l'halobétasol soit statistiquement significative, elle est d'ampleur modeste. En ce qui concerne l'atteinte de la réponse sur l'échelle de la gravité du psoriasis, l'association halobétasol/tazarotène est plus efficace que le véhicule et le tazarotène pour les trois signes évalués. Cependant, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'association halobétasol/tazarotène et l'halobétasol seul. Par conséquent, l'efficacité du traitement d'association semble comparable à celle d'un corticostéroïde de puissance très élevée utilisé seul.

**Innocuité**

Les effets indésirables liés au traitement chez les patients recevant l'association halobétasol/tazarotène sont tous d'intensité légère à modérée et peu fréquents, alors que dans le groupe recevant le tazarotène, environ 10 % des patients rapportent des effets indésirables modérés et 7 % des effets indésirables

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

graves. Pour ce qui est du groupe halobétasol, aucun n'a été rapporté. Par ailleurs, 3,4 % des patients du groupe halobétasol/tazarotène, 12,1 % du groupe tazarotène et 3,2 % du groupe véhicule ont abandonné l'étude à cause d'effets indésirables, alors qu'aucun patient n'a abandonné dans le groupe halobétasol.

### Étude 203

Il s'agit d'un essai de phase II, à répartition aléatoire, à double insu d'une durée de deux semaines. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association halobétasol/tazarotène à celles de la crème de propionate d'halobétasol 0,05 % (Ultravate<sup>MC</sup>). Les critères d'inclusion sont similaires à ceux des études 301 et 302. L'essai porte sur 154 patients qui ont appliqué localement l'association halobétasol/tazarotène, la crème d'halobétasol 0,05 % ou le véhicule une fois par jour. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant une réponse sur l'échelle IGA selon la même définition que celle des études 301 et 302.

Les principaux résultats, à la semaine 2 par rapport à la valeur initiale, sont les suivants :

- 32,79 % des patients ayant reçu l'association halobétasol/tazarotène et 33,97 % des patients ayant reçu la crème halobétasol ont atteint une réponse sur l'échelle IGA, comparativement à 3,33 % de ceux ayant reçu le véhicule ( $p = 0,002$  pour chacune des comparaisons entre un traitement actif et le placebo).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'association halobétasol/tazarotène et l'halobétasol pour le pourcentage de patients ayant atteint une réponse sur l'échelle de gravité de la maladie, et ce, pour les trois signes mesurés par cette échelle, soit l'érythème (34,43 % contre 43,49 %), l'épaisseur de la plaque (54,10 % contre 50,79 %) et la desquamation (60,66 % contre 50,79 %).
- Une proportion statistiquement plus importante de patients ayant reçu l'association halobétasol/tazarotène, comparativement à ceux du groupe ayant reçu le véhicule, a atteint une réponse sur l'échelle de gravité de la maladie, et ce, pour les trois signes de gravité, soit l'érythème, l'épaisseur de la plaque et la desquamation.
- Le pourcentage de diminution de la surface corporelle atteinte est de 25 % chez les patients ayant reçu l'association halobétasol/tazarotène et de 24,8 % chez ceux ayant reçu la crème halobétasol, comparativement à 5 % chez ceux du groupe recevant le véhicule ( $p < 0,001$  pour chacune des comparaisons entre un traitement actif et le placebo).

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable dans le contexte d'un essai de phase II.
- La durée de l'étude est courte, mais tout de même acceptable puisque la durée maximale d'utilisation continue de la crème d'halobétasol 0,05 % est de deux semaines selon la monographie du produit.
- Les analyses portant sur la variation de la surface corporelle atteinte sont pertinentes puisque la diminution de celle-ci est un objectif de traitement en pratique clinique.
- Le choix d'un corticostéroïde topique de puissance très élevée comme comparateur est intéressant. Bien que la crème d'halobétasol 0,05 % soit commercialisée au Canada, elle n'est pas inscrite sur les listes; cependant, d'autres corticostéroïdes de puissance très élevée sont actuellement inscrits. Une comparaison avec une association comprenant un corticostéroïde et un analogue de la vitamine D aurait cependant été préférable. Ainsi, l'étude ne permet pas de comparer l'association halobétasol/tazarotène à un produit actuellement inscrit.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les résultats indiquent qu'après deux semaines de traitement, l'association halobétasol/tazarotène et la crème d'halobétasol sont plus efficaces que le véhicule quant à la réponse sur l'échelle IGA. Bien qu'il n'y ait pas d'analyse statistique entre l'association halobétasol/tazarotène et la crème d'halobétasol pour ce paramètre, leurs résultats sont considérés comme numériquement comparables. En ce qui concerne l'atteinte d'une réponse pour les trois signes sur l'échelle de gravité de la maladie, l'association halobétasol/tazarotène est plus efficace que le véhicule; cependant, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'association halobétasol/tazarotène et la crème d'halobétasol. Par ailleurs, le pourcentage de diminution de la surface corporelle atteinte est plus important avec l'association halobétasol/tazarotène et la crème d'halobétasol, comparativement au véhicule. Bien qu'il n'y ait pas de comparaison statistique entre les deux groupes recevant un traitement actif, l'ampleur de l'effet semble similaire. Par ailleurs, des données non publiées, évaluant l'effet de ces deux produits après deux semaines de traitement, indiquent qu'il y a numériquement peu de différence entre ces groupes pour ce qui est de la diminution de la surface corporelle atteinte et que les deux traitements se distinguent numériquement peu par rapport au véhicule. Ces résultats sont décevants puisqu'en pratique clinique, la diminution de la surface corporelle atteinte est un objectif de traitement important pour les patients. Par conséquent, l'efficacité du traitement d'association ne s'est pas clairement distinguée comparativement à un corticostéroïde de puissance très élevée seul.

#### *Innocuité*

Après deux semaines de traitement, l'association halobétasol/tazarotène et la crème d'halobétasol diminuent de façon numériquement comparable la xérose, le prurit et la sensation de brûlure, sur l'échelle des réactions de la peau. Par ailleurs, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté et aucun patient n'a abandonné l'étude à cause des effets indésirables, et ce, dans tous les groupes.

#### Étude 303

Il s'agit d'un essai de phase III, à devis ouvert et sans groupe comparateur d'une durée de 52 semaines, présenté dans une lettre à l'éditeur. Il a pour but d'évaluer l'innocuité de l'association halobétasol/tazarotène chez des patients atteints de psoriasis modéré à grave. Les critères d'inclusion sont similaires à ceux des études 301 et 302. L'essai porte sur 555 patients qui ont appliqué localement l'association halobétasol/tazarotène une fois par jour. Le paramètre d'évaluation principal est la survenue d'effets indésirables. La réponse au traitement, définie par un score de 0 ou 1 sur l'échelle IGA, était évaluée toutes les quatre semaines à partir de la semaine 8. Les patients qui obtenaient une réponse devaient cesser le traitement jusqu'à la prochaine évaluation. Ceux qui n'avaient pas obtenu une diminution du score IGA d'au moins un point à la semaine 12 et ceux qui n'avaient pas obtenu de réponse (score de 0 ou 1 sur l'échelle IGA) à la semaine 24 devaient définitivement abandonner l'étude. De plus, les patients qui ont appliqué le traitement durant 24 semaines consécutives au cours de l'essai sans avoir de réponse devaient également abandonner l'étude. Les principaux résultats sont les suivants :

- Durant l'étude, les effets indésirables rapportés par 5 % ou plus des patients sont la dermatite (11 %), le prurit (6 %) et la douleur (5 %).
- Les effets indésirables ont conduit à l'abandon du traitement par 5,9 % des patients.
- Le pourcentage de patients ayant abandonné l'étude à cause d'un manque d'efficacité lors des évaluations de celle-ci est de 4,7 % après 12 semaines de traitement et 20,9 % après 24 semaines.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

- Environ 75 % des patients n'ont pas complété l'étude. La principale raison ayant conduit à l'abandon du traitement est le manque d'efficacité de ce dernier, ce qui correspond à environ 27 % des patients.

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

- Il s'agit d'une étude de faible niveau de preuve, en devis ouvert et sans groupe comparateur.
- Seuls les résultats d'innocuité sont présentés, alors que les patients étaient évalués selon l'échelle IGA toutes les quatre semaines. Dans ce contexte, il est déplorable que le devis de l'étude n'ait pas inclus de paramètre évaluant l'efficacité.
- À la suite de l'évaluation de la semaine 12, les patients ayant une diminution d'au moins un point sur l'échelle IGA pouvaient continuer le traitement. Or, cette diminution est trop peu exigeante pour que le traitement soit considéré comme efficace.
- Les patients pouvaient appliquer le traitement sur une durée consécutive allant jusqu'à 24 semaines, ce qui n'est pas représentatif de la pratique clinique où un traitement inefficace serait arrêté avant ce délai. De plus, l'application d'un corticostéroïde topique de puissance très élevée sur une longue période continue n'est pas recommandée, afin d'éviter les effets indésirables.

Les résultats indiquent que peu d'effets indésirables ont été rapportés avec l'association halobétasol/tazarotène et peu de patients ont abandonné l'étude à cause d'effets indésirables liés au traitement. Le pourcentage de patients ayant abandonné le traitement lors de l'évaluation de l'efficacité à 12 semaines est faible, alors que celui-ci est plus élevé à 24 semaines lorsqu'un score de 0 ou 1 est exigé. Par ailleurs, en raison du faible pourcentage de patients qui ont complété l'étude (environ 25 %), les résultats sont empreints d'incertitudes et les conclusions qui peuvent en être tirées sont limitées.

#### Méta-analyse en réseau non publiée

La méta-analyse en réseau non publiée avait pour but de déterminer l'efficacité relative de l'association halobétasol/tazarotène comparativement à celle d'autres thérapies topiques pour le traitement du psoriasis modéré à grave. Les études sélectionnées portent sur l'association halobétasol/tazarotène, différents corticostéroïdes topiques et analogues de la vitamine D, ainsi que sur des produits associant ces deux traitements actifs. Parmi les produits inclus, seuls le calcitriol 3 mcg/g en onguent (Silkis<sup>MC</sup>) et l'association calcipotriol/propionate de bétaméthasone 50 mcg/g – 0,5 mg/g en gel (Dovobet<sup>MC</sup>) sont inscrits sur les listes. La méta-analyse inclut les résultats de 14 études. Deux paramètres d'efficacité ont été analysés, soit l'atteinte d'un score de 0 ou 1 sur une échelle d'évaluation globale et l'atteinte d'un score de 0 ou 1 associée à une amélioration de deux points sur ce même type d'échelle.

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

- La stratégie de recherche est détaillée. Toutefois, plusieurs études répertoriées lors de la revue systématique ont été exclues de la méta-analyse, mais les raisons de ces exclusions ne sont pas détaillées.
- Seule l'efficacité des produits a été comparée, alors que la comparaison de l'innocuité aurait aussi été pertinente.
- Certaines des études incluses comparent le traitement actif au véhicule, toutefois, ce dernier diffère à travers les études. Cela entraîne de l'hétérogénéité puisque l'ampleur de l'effet peut varier selon le véhicule. De plus, aucune analyse de sensibilité n'a été effectuée en lien avec cette hétérogénéité.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).



- Certaines sources d'hétérogénéité ont été relevées entre les études, notamment la gravité de la maladie et les échelles d'évaluation qui diffèrent entre les études. De plus, certaines caractéristiques de base des patients sont manquantes pour certaines études, notamment la surface corporelle atteinte et la durée de la maladie.
- Les différents traitements actifs ont été comparés aux véhicules et n'ont pas été comparés entre eux.

L'INESSS estime donc que cette méta-analyse en réseau présente trop de limites pour que ses conclusions soient retenues.

### **Perspective du patient**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu deux lettres d'association, soit une lettre provenant de l'Association canadienne de spondylarthrite, ainsi qu'une lettre regroupant la perspective du Réseau canadien du psoriasis, de l'Association canadienne des patients atteints de psoriasis et de l'Alliance canadienne des patients en dermatologie.

Les informations soumises proviennent notamment de sondages, de témoignages et de questionnaires remplis par des patients atteints de psoriasis en plaques ainsi que de patients atteints de spondylarthrite ayant également du psoriasis en plaques.

Il est mentionné que le psoriasis peut entraîner de nombreuses conséquences, entre autres sur la qualité de vie, la vie professionnelle, les relations interpersonnelles, l'estime de soi, ainsi que sur les loisirs et le sommeil. De plus, la maladie peut entraîner de l'anxiété et parfois même des symptômes dépressifs.

Plusieurs patients considèrent que leur psoriasis n'est pas bien contrôlé. Certains ont rapporté avoir essayé de nombreux traitements topiques, la photothérapie, des traitements systémiques ou des agents biologiques pour tenter de maîtriser leur psoriasis, mais ceux-ci se sont avérés inefficaces, ont entraîné des effets indésirables ou sont contre-indiqués chez certains. Ainsi, les patients veulent avoir accès à un traitement topique efficace qui pourrait améliorer leur qualité de vie et aider à améliorer les symptômes. Les patients recherchent une simplicité dans l'application du traitement et la fréquence de l'application.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens qu'il a consultés.

Selon les cliniciens, les patients atteints de psoriasis modéré à grave, qui recevraient des traitements topiques, seraient ceux ayant une faible surface corporelle atteinte, mais dont les plaques de psoriasis présentent une atteinte modérée à grave. Selon eux, la diminution de la surface corporelle atteinte est un paramètre important dans la pratique clinique puisqu'il s'agit d'un objectif de traitement chez les patients, car cela se traduit par une diminution des plaques visibles. Ainsi, il est dommage de constater que l'association halobétasol/tazarotène diminue peu la surface corporelle atteinte selon les différentes études cliniques réalisées avec ce produit.

Les cliniciens mentionnent qu'il leur est difficile de déterminer la place dans la thérapie de l'association halobétasol/tazarotène puisqu'il n'y a pas de données cliniques qui permettent de la comparer à une

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

association combinant un corticostéroïde topique et un analogue de la vitamine D. La seule comparaison avec un traitement commercialisé au Canada, soit la crème d'halobétasol 0,05 %, indique que l'association halobétasol/tazarotène ne serait pas plus efficace que celle-ci. Il leur apparaît insatisfaisant que cette association de deux produits ne soit pas plus efficace qu'un corticostéroïde seul.

#### **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 de l'association halobétasol/tazarotène pour le traitement du psoriasis modéré à grave 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**

- L'association halobétasol/tazarotène est plus efficace que son véhicule pour obtenir une réponse sur l'échelle IGA et elle est bien tolérée. Toutefois, lorsque cette association est comparée à ses composantes individuelles, son efficacité n'est pas clairement démontrée par rapport à l'halobétasol 0,01 %. En effet, plus de patients ont eu une réponse sur l'échelle IGA avec l'association, mais la différence entre cette dernière et l'halobétasol 0,01 % seul est considérée comme modeste. De plus, l'association ne se distingue pas de l'halobétasol 0,01 % seul pour les trois signes évalués sur l'échelle des signes de gravité de la maladie, ce qui est déplorable.
- Lorsque l'association halobétasol/tazarotène est comparée à la crème d'halobétasol 0,05 %, un traitement topique commercialisé au Canada, les deux produits entraînent une réponse sur l'échelle IGA numériquement similaire. De plus, il n'y a pas de différence statistique entre les deux pour les trois signes évalués sur l'échelle des signes de gravité de la maladie et le pourcentage de diminution de la surface corporelle atteinte est numériquement comparable. Ces résultats indiquent que l'association halobétasol/tazarotène n'apparaît pas plus efficace qu'un corticostéroïde seul, ce qui est décevant. Par ailleurs, des données non publiées portant sur la diminution de la surface corporelle atteinte indiquent que l'association se distingue peu, numériquement, de la crème d'halobétasol 0,05 % et du véhicule. Ces résultats sont déplorés considérant qu'il s'agit d'un objectif important en pratique clinique.
- Il n'est pas possible de déterminer la place de l'association halobétasol/tazarotène dans la thérapie puisqu'aucune donnée comparative n'est disponible par rapport aux traitements actuellement inscrits, notamment une association d'un corticostéroïde topique avec un analogue de la vitamine D.
- Les données actuelles ne démontrent pas que l'association halobétasol/tazarotène comblerait un besoin de santé.

#### **PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**

- **Bausch**. Ultravate<sup>MC</sup>. Monographie de produit. Québec, Canada: Bausch Health Canada Inc. (Canada); 2019. [En ligne. Page consultée le 6 juillet 2020] : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00053570.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00053570.PDF)

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Bhatia ND, Pariser DM, Kircik L, et coll.** Safety and efficacy of halobetasol 0.01%/tazarotene 0.045% fixed combination lotion in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a comparison with halobetasol propionate 0.05% cream. *J Clin Aesthet Dermatol* 2018;11(11):15-9
- **Lebwohl MG, Sugarman JL, Stein Gold L, et coll.** Long-term safety results from a Phase 3 open-label study of a fixed combination halobetasol propionate 0.01% and tazarotene 0.045% (HP/TAZ) lotion in moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(1):282-5.
- **Stein Gold L, Lebwohl M, Sugarman J, et coll.** Safety and efficacy of a fixed combination of halobetasol and tazarotene in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of 2 phase 3 randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2018;79(2):287-93.
- **Sugarman JL, Stein Gold L, Lebwohl MG, et coll.** A phase 2, multicenter, double-blind, randomized, vehicle controlled clinical study to assess the safety and efficacy of a halobetasol/tazarotene fixed combination in the treatment of plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2017;16(3):197-204.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).