

Chez les adultes atteints de dermatite atopique ne répondant pas au traitement topique et nécessitant un traitement systémique, est-ce que les inhibiteurs de la Janus kinase 1 (JAK-1) sont une option thérapeutique efficace et sécuritaire ?

Contribution à la prise de décision clinique

Selon cet essai clinique randomisé d'assez bonne qualité méthodologique, mais dont la validité externe est limitée, l'abrocitinib (un anti-JAK1) est une option thérapeutique efficace et sécuritaire pour la dermatite atopique modérée à sévère.

Référence de l'article

Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, et coll. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2021 Mar 25; 384(12):1101-1112.

Adresse de l'article via Pubmed en hyperlien

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33761207/>

Résumé structuré

Objectifs

Évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'abrocitinib, en comparaison au dupilumab et à un placebo, chez des patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère ne répondant pas au traitement topique.

Conception

Essai clinique randomisé à double insu

Contexte de soins

Cliniques et départements universitaires de dermatologie de 18 pays différents (Australie, Amérique du Nord, Amérique du Sud, Europe et Asie).

Participants

Les participants devaient être des adultes de 18 ans et plus, avoir un diagnostic de dermatite atopique depuis 1 an ou plus d'intensité modérée à sévère au début de l'étude (IGA ≥ 3 , EASI ≥ 16 , BSA ≥ 10 et PP-NRS ≥ 4), avoir eu un échec à des traitements topiques d'au moins 4 semaines dans les 6 derniers mois ou avoir besoin d'un traitement systémique pour contrôler leur maladie.



[Jérémy Bouchard](#), R2

[Camille Couture-Lapointe](#), R2

[Frédéric Pelchat](#), R2

Discipline médicale et milieu de formation :

Dermatologie, Université Laval

Révisé par :

D^{re} Hélène Veillette

D^r Michel Cauchon

Les femmes enceintes étaient exclues. La médication concomitante prise pour d'autres maladies devait être stable avant et durant l'étude. Les participants ayant déjà eu un traitement antérieur avec des anti-JAK ou le dupilumab et ceux ayant d'autres conditions cutanées étaient exclus de l'étude. Ceux avec des conditions hématologiques étaient aussi exclus. Les participants ne souhaitant pas discontinuer leur thérapie topique avant le début de l'étude ou ayant des thérapies interdites par le protocole étaient aussi exclus. Toute condition médicale ou psychiatrique pouvant nuire au déroulement de l'étude ou à l'interprétation des données rendait également le participant non éligible.

Interventions

Parmi les 1234 patients évalués initialement, 838 patients ont été assignés de façon aléatoire dans quatre groupes d'interventions selon un ratio 2:2:2:1.

Le premier groupe (226 patients) recevait, par voie orale, 200 mg d'abrocitinib par jour.

Le deuxième groupe (238 patients) recevait, par voie orale, 100 mg d'abrocitinib par jour. Ces deux groupes recevaient aussi une injection placebo sous-cutanée aux deux semaines.

Le troisième groupe (243 patients) recevait une injection sous-cutanée de 300 mg de dupilumab aux deux semaines (après une dose initiale de 600 mg) en plus de comprimés placebo tous les jours.

Le quatrième groupe (131 patients) était le groupe placebo qui recevait des comprimés et des injections d'apparence identique aux vraies molécules.

La durée de traitement visée était de 16 semaines.

Les patients ont été soumis à une période de quatre semaines sans traitements topiques ou systémiques pour leur dermatite atopique, immédiatement avant le début de l'étude. Des émoullients appliqués deux fois par jour étaient débutés au moins sept jours avant la randomisation et poursuivis pour toute la durée de l'étude. À partir du début de la période de traitement, l'utilisation concomitante de certains traitements topiques appliqués une fois par jour était permise (ex.: corticostéroïdes faibles ou modérés, inhibiteurs de la calcineurine, inhibiteurs de la phosphodiesterase 4). Tout autre médicament systémique ou topique plus puissant que ceux précédemment mentionnés était interdit.

Les évaluateurs ont, à l'aveugle, effectué un suivi téléphonique après une semaine puis en présentiel aux semaines 2, 4, 8, 12, 16 et 20 de l'étude.

Critères de jugement primaires et secondaires

Les critères de jugement primaires étaient une réponse selon l'Investor's Global Assessment (IGA) (score de 0 ou 1 sur 4 avec amélioration d'au moins 2 points) ainsi qu'une réponse selon l'EASI-75 (amélioration d'au moins 75% du score de base, score maximal de 72 points) à la semaine 12. Les deux doses d'abrocitinib devaient être significativement plus efficaces que le placebo pour pouvoir atteindre les objectifs de l'étude.

Les trois principaux critères de jugement secondaires étaient: la réponse en matière de démangeaisons selon le PP-NRS à la semaine 2 et les réponses IGA et EASI-75 à la semaine 16.

Résultats

Le critère de jugement primaire du score IGA à 12 semaines a été atteint chez 48,4% des patients du groupe d'abrocitinib à 200 mg, 36,6% des patients du groupe d'abrocitinib à 100 mg, 36,5% des patients du groupe dupilumab et 14% des patients du groupe placebo.

La différence par rapport au groupe placebo est de 34,8 points de pourcentage (IC 95%: 26,1 à 43,5; $p < 0,001$) pour le groupe abrocitinib 100 mg, de 23,1 (IC 95%: 14,7-31,4; $p < 0,001$) pour le groupe abrocitinib 200 mg et de 22,5 (IC 95%: 14,2-30,9) pour le groupe dupilumab.

Pour le deuxième critère de jugement primaire, soit le score EASI-75 à 12 semaines, il a été atteint chez 70,3% des patients du groupe d'abrocitinib à 200 mg, 58,7% des patients du groupe d'abrocitinib à 100 mg, 58,1% des patients du groupe dupilumab et 27,1% des patients du groupe placebo. La différence par rapport au groupe placebo en points de pourcentage est de 43,2 (IC 95%: 33,7 à 52,7; $p < 0,001$) pour le groupe abrocitinib 100 mg, 31,9 (IC 95%: 22,2-41,6; $p < 0,001$) pour le groupe abrocitinib 200 mg et 30,9 (IC 95%: 21,2-40,6) pour le groupe dupilumab.

Au sujet des critères de jugements secondaires, la réponse en matière de démangeaisons selon le PP-NRS à la semaine 2 a été atteinte chez 49,1% des patients du groupe d'abrocitinib à 200 mg, 31,8% des patients du groupe d'abrocitinib à 100 mg, 26,4% des patients du groupe dupilumab et 13,8% des patients du groupe placebo. Deuxièmement, une réponse IGA à la semaine 16 a été atteinte chez 47,5% des patients du groupe d'abrocitinib à 200 mg, 34,8% des patients du groupe d'abrocitinib à 100 mg, 38,8% des patients du groupe dupilumab et 12,9% des patients du groupe placebo. Finalement, une réponse EASI-75 à la semaine 16 a été atteinte chez 71,0% des patients du groupe d'abrocitinib à 200 mg, 60,3% des patients du groupe d'abrocitinib à 100 mg, 65,5% des patients du groupe dupilumab et 30,6% des patients du groupe placebo.

Six effets secondaires ont été rapportés dans au moins 5% des cas dans au moins un groupe, soit les nausées, l'acné (surtout avec l'abrocitinib à 200 mg), les conjonctivites (surtout avec le dupilumab), la naso-pharyngite, les infections des voies respiratoires supérieures et les céphalées (similaire dans tous les groupes). Trois patients ont cessé le traitement en raison de nausées, soit un dans le groupe abrocitinib 100 mg, un dans le groupe abrocitinib 200 mg et un

dans le groupe dupilumab. Six cas de zona non compliqués sont survenus dans les deux groupes d'abrocitinib combinés (effet également rapporté avec d'autres inhibiteurs du JAK)¹. Une thrombocytopénie dose-dépendante a aussi été notée chez les patients recevant l'abrocitinib, mais celle-ci n'est jamais allée sous 75 000 de plaquettes.

Conclusion des auteurs

Chez les patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère pouvant recevoir de façon concomitante une thérapie topique, l'abrocitinib (à dose de 100 mg ou 200 mg) a engendré une réduction supérieure des signes et symptômes de dermatite atopique, comparativement au placebo.

L'abrocitinib 200 mg était supérieur au dupilumab en matière de réduction du prurit à 2 semaines, mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour les autres critères secondaires entre l'abrocitinib et le dupilumab.

La survenue d'effets secondaires était plus élevée chez le groupe abrocitinib 200mg que les groupes dupilumab et placebo. Elle était toutefois similaire entre le groupe abrocitinib 100mg et le groupe dupilumab. Des infections sérieuses sont survenues chez deux patients des groupes abrocitinib et davantage de cas d'herpes zoster ont été répertoriés chez les patients recevant de l'abrocitinib par rapport aux groupes dupilumab ou placebo.

Commentaires

Pertinence de l'étude

La dermatite atopique est la condition cutanée inflammatoire la plus fréquente². Dans les dernières années, de nouveaux traitements sont devenus disponibles pour traiter cette condition. Les traitements topiques représentent la première ligne de traitement, mais lorsqu'ils ne suffisent pas, il faut se tourner vers des traitements systémiques ou la photothérapie. Cette dernière demande beaucoup de temps au patient et n'est pas accessible partout. Les traitements systémiques actuels peuvent engendrer plusieurs effets secondaires non négligeables, ne sont pas efficaces chez tous les patients et ne sont pas toujours indiqués officiellement comme traitement de la dermatite atopique (ex: MTX, cyclosporine, prednisone). Cette étude est intéressante, puisqu'elle compare l'utilisation et la sécurité d'un traitement systémique relativement nouveau, soit l'abrocitinib (anti-JAK), à un placebo et au dupilumab, qui est un traitement systémique couramment utilisé en dermatite atopique.

Critique de la méthodologie

La randomisation des participants s'est faite selon un ratio 2:2:2:1. Les participants, les évaluateurs ainsi que les représentants du commanditaire n'étaient pas au courant du groupe d'assignation. De plus, les suivis téléphoniques et en présentiel étaient à la même fréquence dans les 4 groupes, ce qui ne donnait pas d'indice sur l'assignation des patients. Aussi, les quatre groupes à l'étude étaient similaires. Ceux-ci étaient principalement composés de caucasiens d'âge moyen. La majorité avait une dermatite atopique modérée, un score IGA à 3 (score élevé indique plus grande sévérité) et un score EASI à environ 30 (score élevé indique plus grande sévérité).

838 participants ont été randomisés et 91,4% d'entre eux ont reçu 16 semaines de traitement tel que prévu dans l'étude. Selon les calculs de puissance statistique effectués, un échantillon de 700 participants était nécessaire pour détecter avec une puissance de 96% une différence de pourcentage de 20 points dans le score IGA à 12 semaines et à 99% une différence de pourcentage de 30 points au niveau du score EASI-75 à 12 semaines. Ainsi, les données analysées étaient suffisantes pour atteindre la puissance statistique visée.

Pour ce qui en est des pertes au suivi, elles sont à environ 10% dans tous les groupes, ce qui permet de conserver la comparabilité entre les groupes. Tous les patients ayant été randomisés et ayant reçu au moins 1 dose de médicament ou placebo étaient inclus dans l'analyse.

L'utilisation concomitante de certains traitements topiques pourrait être une source de biais de confusion. L'étude ne spécifie pas si les groupes sont comparables en termes d'usage de thérapies topiques. Il est aussi plus difficile de comparer cette étude à d'autres études en raison du fait que la majorité des études existantes comparaient l'abrocitinib au placebo en monothérapie et non pas en association avec des traitements topiques comme c'est le cas dans cette étude.

Il n'y avait pas de plan d'ajustement des valeurs p selon les analyses multiples. Le fait que les données manquantes chez les patients ayant quitté de façon définitive l'étude soient considérées comme des " non-réponses au traitement " à partir du moment où ils ont quitté est une autre source de biais potentiel. Toutefois le pourcentage d'abandon entre les groupes est similaire (environ 10%).

En ce qui concerne la qualité des mesures, bien que les scores utilisés fassent consensus et aient déjà été validés dans d'autres études, ils laissent tout de même place à une certaine subjectivité².

Enfin, les participants ayant d'autres conditions cutanées en plus de la dermatite atopique ont été exclus. Cela rend difficile l'application des données de cette étude à notre pratique clinique. En effet, plusieurs de nos patients ont plus qu'une affection dermatologique, ainsi que des maladies systémiques et psychiatriques. Cette étude n'a pas inclus d'enfants, alors qu'ils constituent une bonne partie de la clientèle atteinte de dermatite atopique.

Étant donné que l'étude a été effectuée sur une courte période, l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'abrocitinib ne sont pas évaluées.

Financement de l'étude

Cette étude a été financée par Pfizer. C'est cette compagnie qui a développé la molécule d'abrocitinib étudiée dans cet essai clinique. Le plan de l'étude a été élaboré par Pfizer avec l'aide du quatrième auteur.

Mise en perspective selon l'état des connaissances

Depuis une dizaine d'années, les inhibiteurs de la Janus kinase ont été étudiés et se sont révélés efficaces pour le traitement d'une multitude de maladies, dont plusieurs pathologies dermatologiques².

Dans une étude, l'upadacitinib, un inhibiteur de la JAK-1, a entre autres démontré une atteinte du score EASI-75 chez 80% des patients à une dose de 30mg die, comparativement à 16% dans le groupe placebo³. Un autre essai clinique de phase 3 a obtenu des résultats similaires, avec une atteinte du score EASI-75 chez 77% du groupe à dose de 30mg en comparaison à 26% pour le groupe placebo⁴.

Une étude utilisant l'abrocitinib en monothérapie démontrait une atteinte du score EASI-75 chez 61% des patients du groupe à dose de 200mg versus 10,4% dans le groupe placebo. Les effets secondaires rapportés étaient comparables à ceux du groupe placebo⁵.

Cette dernière étude vient ainsi renforcer les données scientifiques suggérant que les inhibiteurs de la JAK-1 pourraient représenter une option thérapeutique intéressante pour les patients souffrant de dermatite atopique modérée à sévère.

Références

1. Furumoto, Y., & Gadina, M. (2013). The arrival of JAK inhibitors: advancing the treatment of immune and hematologic disorders. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, 27(5), 431–438. <https://doi.org/10.1007/s40259-013-0040-7>
2. Bolognia, J., Schaffer, Cerroni, L. (2018) *Dermatology*, 4ème édition
3. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, Thaçi D, Chu CY, Hong HC, Katoh N, Paller AS, Calimlim B, Gu Y, Hu X, Liu M, Yang Y, Liu J, Tenorio AR, Chu AD, Irvine AD. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021 Jun 5;397(10290):2151-2168. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2. Epub 2021 May 21. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jun 5;397(10290):2150. PMID: 34023008.
4. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, Werfel T, Zeng J, Huang X, Hu X, Hendrickson BA, Ladizinski B, Chu AD, Silverberg JI. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jun 5;397(10290):2169-2181. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00589-4. Epub 2021 May 21. PMID: 34023009.
5. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, Biswas P, Valdez H, DiBonaventura M, Nduaka C, Rojo R. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020 Aug 1;156(8):863-873. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1406. PMID: 32492087; PMCID: PMC7271424.

Avertissement:

Tous les éléments du contenu sont présentés à titre informatif et éducatif seulement et ne remplacent en rien les conseils d'un médecin. AMC Impact inc. se dégage de toute responsabilité civile ou légale découlant de toute erreur ou omission, ou de l'utilisation de tout renseignement contenu aux présentes.