

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

tralokinumab

ADTRALZA 150 mg

solution injectable en seringue préremplie

Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication disposant d'une AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 27 octobre 2021

- Dermatite atopique
- Secteurs : Ville et hôpital

L'essentiel

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : Dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec aux traitements disponibles.

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'autorisation d'accès précoce revient au Collège de la HAS.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Indications	4
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2	Existence de traitements appropriés	6
4.3	Mise en œuvre du traitement	10
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	11
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	11
5.	Conclusions de la Commission	15
6.	Recommandation de la Commission	15
7.	Informations administratives et réglementaires	15

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM pour ADTRALZA (tralokinumab), solution injectable en seringue préremplie, dans le « traitement de la dermatite atopique (DA) **modérée à sévère** de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, **en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec aux traitements disponibles** » en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

ADTRALZA (tralokinumab) fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) depuis le 9 juin 2021 dans la même indication. Cette ATUc a été octroyée jusqu'au 30 octobre 2021, et concerne, à la date du 18 octobre 2021, 35 patients.

L'indication concernée par la demande d'accès précoce est identique à celle de l'ATUc mais elle est restreinte par rapport à celle validée dans l'AMM d'ADTRALZA (tralokinumab), octroyée le 17 juin 2021, qui est plus large : « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte **qui nécessite un traitement systémique**. »

Parallèlement à la demande d'autorisation d'accès précoce, une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée le 19/07/2021 et est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence¹.

2. Indications

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

Traitement de la dermatite atopique (DA) modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, **en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec aux traitements disponibles**.

➔ Autre indication ayant l'AMM non concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

L'indication sollicitée pour la demande d'autorisation d'accès précoce est restreinte par rapport à celle de l'AMM. Par conséquent, l'indication de l'AMM non concernée par la demande correspond aux patients qui nécessitent un traitement systémique et qui ne sont pas en échec de l'ensemble des traitements systémiques actuellement disponibles (ciclosporine, autres immunosuppresseurs utilisés hors AMM, dupilumab et baricitinib).

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP.

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de ADTRALZA (tralokinumab) dans l'indication concernée.

¹ Pour rappel, le laboratoire doit effectuer cette demande de prise en charge de droit commun dans le mois qui suit l'AMM.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

La dermatite (ou eczéma) atopique (DA) est une dermatose inflammatoire chronique et fréquente, d'origine multifactorielle, souvent associée à d'autres maladies atopiques telles que l'asthme ou la rhinite allergique. Elle débute généralement dans l'enfance avant l'âge de 2 ans, et évolue par poussées pour s'atténuer avant l'adolescence. Elle peut néanmoins persister, récidiver ou apparaître chez l'adulte². On estime qu'environ 10 % des patients continuent d'avoir des manifestations d'eczéma à l'âge adulte.

La prévalence de la DA chez l'adulte n'est pas connue avec précision, elle toucherait environ 3,5 % de la population en France et entre 2 et 5 % en Europe^{3,4,5}. Dans l'étude observationnelle GLOBAL AWARE⁵, les formes sévères représentaient 7,2 % des DA, 37,4 % des patients qui avaient une forme sévère avaient reçu un traitement systémique et 13,4 % de ces patients avaient arrêté leur traitement systémique au cours des 12 mois précédant l'étude. En rapportant ces données de prévalence à la population adulte française, il peut être estimé qu'environ 6 490 patients ayant une DA sévère sont en échec d'au moins un traitement systémique.

La DA de l'adulte se manifeste, dans sa forme chronique, par des lésions cutanées érythémateuses d'étendue et d'intensité variables, caractérisées par des plaques d'eczéma rouges, épaisses, lichénifiées et une hyperpigmentation cutanée. Les lésions cutanées sont toujours associées à un prurit intense et parfois à des papules isolées de prurigo. Les excoriations dues au grattage sont très fréquentes⁶. Chez l'adulte, les mains, le visage et le cou sont le plus souvent atteints ainsi que les grands plis. L'évolution de la DA est caractérisée par une succession de poussées et de rémissions. Les poussées aiguës se caractérisent par des vésicules suintantes et croûteuses et dans certains cas les poussées sont subintrantes aboutissant à un état chronique de peau lichénifiée et constamment prurigineuse.

La DA peut s'accompagner de complications graves telles que l'érythrodermie. C'est une poussée inflammatoire généralisée, grave, qui évolue pendant plus de 6 semaines et atteint la totalité de la peau. Elle peut se compliquer d'infections et de troubles métaboliques, ce qui justifie une hospitalisation. Les surinfections cutanées bactériennes ou virales sont les complications les plus communes (une colonisation cutanée par *staphylococcus aureus* est retrouvée dans 90 % des cas)⁷.

Dans les formes modérées et sévères, la qualité de vie des patients est fortement altérée, principalement en raison du prurit, de troubles du sommeil, ainsi que du caractère stigmatisant des lésions cutanées qui ont un fort retentissement psychologique (faible estime de soi, anxiété, dépression) et socio-professionnel (impact sur les activités, difficulté à établir ou maintenir des relations sociales voire un évitement des interactions sociales). La prise en charge au quotidien est par ailleurs chronophage, nécessitant plus d'une heure de soins par jour. Par conséquent, l'impact de cette dermatose sur la qualité de vie des patients est important⁸.

² Hello M. et al. Dermatite atopique de l'adulte. La Revue de médecine interne 2016;37:91-9

³ Harrop J. et al. Eczema, atopy and allergen exposure in adults: A population-based study. Clin Exp Allergy 2007;37:526-35.

⁴ Wollenberg A. et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2016;30:729-47

⁵ Etude observationnelle EPI AWARE, avis de la Commission de la Transparence du 11/07/2028 relatif à DUPIXENT (dupilumab).

⁶ Wallach D. La dermatite atopique de l'adulte. Février 2015. Disponible sur <http://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/espace-patients-parents-famille/actualites/la-dermatite-atopique-de-ladulte>

⁷ CEDEF. Item 114 - Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte : dermatite (ou eczéma) atopique. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2008;135S:F80-F87

⁸ Karimkhani C. et al. Global burden of skin disease as reflected in Cochrane Database of Systematic Reviews. JAMA Dermatol 2014;150:945-51.

Cette description de la maladie et de la dégradation de la qualité de vie qu'elle engendre est corroborée par celle faite par les associations de patients.⁹

Par conséquent, la DA n'est habituellement pas une maladie grave mais elle peut se présenter sous des formes sévères voire très sévères et elle peut s'accompagner de complications graves, notamment une érythrodermie nécessitant une hospitalisation, et de troubles psychologiques importants tels qu'une dépression. La DA n'est pas une maladie rare. Elle impacte fortement la qualité de vie des patients (prurit, troubles du sommeil, retentissement psychosocial important, stigmatisation, traitement chronophage), notamment dans les formes les plus sévères.

La spécialité est destinée à traiter une maladie non grave, non rare mais invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

L'objectif de la prise en charge est globalement d'améliorer la qualité de vie des patients en traitant les lésions cutanées, en prévenant le risque de surinfection lors des poussées, de rechutes précoces et de xérodermie. Il convient de traiter tous les patients hors poussées inflammatoires par des mesures adjuvantes (hygiène, émollients) et de traiter précocement les rechutes.

Selon les recommandations internationales^{10,11,12}, la prise en charge des poussées aiguës repose dans un premier temps sur l'utilisation de traitements topiques (dermocorticoïdes ou en cas d'échec/contre-indication, un inhibiteur de la calcineurine), très efficaces à court terme et bien tolérés, bien que l'adhésion au traitement soit perfectible compte tenu de la corticophobie des patients.

La photothérapie est principalement recommandée dans la prise en charge de la phase chronique mais peut être utilisée en deuxième ligne dans les poussées aiguës en cas d'échec des traitements locaux bien que son accessibilité limite son utilisation.

Les traitements systémiques sont réservés aux DA chroniques, sévères et résistantes aux dermocorticoïdes ou à la photothérapie sans qu'il existe de données suffisantes pour recommander un schéma optimal de traitement. Le choix du traitement systémique dépend de différents facteurs, notamment les comorbidités, l'âge, l'expérience clinique ou un éventuel désir de grossesse.

On dispose actuellement de traitements systémiques non-biologiques, parmi lesquels la ciclosporine utilisée en première intention, et des médicaments utilisés hors-AMM (méthotrexate, mycophénolate mofétil et azathioprine). L'utilisation de ces traitements repose sur un niveau de preuves scientifiques insuffisant et doit être limitée dans le temps en raison de leur toxicité.

On dispose également depuis peu d'un traitement biologique anti-IL4 et anti-IL13, le dupilumab (2017) administré par voie SC, et d'un inhibiteur de janus kinase (anti-JAK 1 et 2) administré par voie orale, le baricitinib (2020). Ces traitements sont recommandés par la Commission de la Transparence en cas d'échec d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

Un autre inhibiteur de janus kinases, RINVOQ (upadacitinib) à activité anti-JAK 1 et anti-JAK1/3, a obtenu une extension d'indication dans la DA modérée à sévère de l'adulte et l'adolescent qui

⁹ Contribution patient de l'association française de l'Eczéma

¹⁰ Wollenberg A. *et al.* ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2016;30:729–47.

¹¹ Simpson EL. *et al.* When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:623–33.

¹² Sidbury R. *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;71:327–49

nécessite un traitement systémique le 20/08/2021. Cette spécialité est actuellement disponible par le biais d'une ATUc.

Dans la pratique, avant la mise à disposition du tralokinumab et de l'upadacitinib, faute d'alternatives supplémentaires disponibles en cas d'échappement à la ciclosporine, au dupilumab, au baricitinib et aux immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM (méthotrexate, mycophénolate mofétil et azathioprine) une stratégie de traitement rotationnelle pouvait être envisagée avec reprise de la photothérapie, des enveloppements, de la ciclosporine en cure courte puis d'autres traitements systémiques (avis d'experts).

L'alitrétinoïne, un rétinoïde systémique, a une AMM uniquement dans le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains après échec des dermocorticoïdes puissants.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ADTRALZA (tralokinumab) dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation précoce sont l'ensemble des thérapeutiques utilisées dans la prise en charge de la DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec aux traitements disponibles.

4.2.2.1 Médicaments

La spécialité RINVOQ (upadacitinib) est un inhibiteur de janus kinases par voie orale, qui a obtenu une extension d'indication de son AMM le 20/08/2021 dans le « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique ». Elle bénéficie d'une ATUc depuis le 17/03/2021 pour le dosage 15 mg et depuis le 06/04/2021 pour le dosage à 30 mg. L'indication de l'ATUc pour le dosage à 15 mg est : « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique, **en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements commercialement disponibles** ». Celle du dosage à 30 mg est similaire mais limitée **en cas de réponse insuffisante à la dose de 15 mg**. Ces ATU de cohorte prendront fin le 21/12/2021.

Comme ADTRALZA (tralokinumab), RINVOQ (upadacitinib) fait actuellement l'objet d'une demande d'inscription **chez les patients en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine**, et d'une demande d'accès précoce post-AMM **chez les patients en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements disponibles**. Il est retenu comme comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de ces évaluations et sous réserve des conclusions de la Commission.

Avant la mise à disposition en dernier recours d'ADTRALZA (tralokinumab) et de RINVOQ (upadacitinib) dans le cadre d'une ATUc, les patients étaient traités par ciclosporine, et en cas d'échec de la ciclosporine par DUPIXENT (dupilumab), OLUMIANT (baricitinib) ou d'autres immunosuppresseurs utilisés hors AMM (méthotrexate et mycophénolate mofétil principalement). En cas d'échappement thérapeutique à ces traitements, une stratégie rotationnelle pouvait être mise en place faute d'alternatives supplémentaires avec reprise de la photothérapie, des enveloppements, de la ciclosporine en cure courte puis d'autres traitements systémiques (avis d'experts). De ce fait, ils sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

Les médicaments qui ont une AMM dans le traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique figurent dans le Tableau 1 avec le rappel des conclusions de la Commission.

Les autres immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM dans la DA mais recommandés sont le méthotrexate (très nombreuses spécialités et génériques par voie orale et injectable), l'azathioprine (IMUREL, laboratoire HAC PHARMA et génériques des laboratoires EG, MYLAN et TEVA) et le mycophénolate mofétil (CELL-CEPT laboratoire Roche SAS et nombreux génériques). Ils sont utilisés

dans la DA réfractaire aux autres traitements, notamment en cas d'échec de la ciclosporine (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication).

Tableau 1 : Médicaments disposant d'une AMM dans la DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, utilisables dans le cadre d'une stratégie de traitement rotationnelle en cas d'échappement thérapeutique à ces médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Traitements systémiques conventionnels						
NEORAL et génériques** (ciclosporine) Novartis Pharma	Non	Patients atteints de dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique	21/06/2017 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
Traitements biologiques						
DUPIXENT (dupilumab) Sanofi-Aventis France	Oui	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	11/07/2018(Ins- cription)	Important	ASMR III dans la stratégie de prise en charge des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine	Oui
Anti-JAKs oraux						
OLUMIANT (baricitinib) Lilly France SAS	Non	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	03/02/2021 (Inscription)	Faible en cas d'échec d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Insuffisant dans les autres situations	ASMR V dans la stratégie thérapeutique de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.	Oui
RINVOQ (upadacitinib) AbbVie	Non	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent qui nécessite un traitement systémique.	En cours d'évaluation			Uniquement dans le cadre de l'ATUc***

*classe pharmaco-thérapeutique

**génériques des laboratoires SANDOZ

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

→ Conclusion

Il existe un comparateur cliniquement pertinent à ADTRALZA (tralokinumab) au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce : RINVOQ (upadacitinib).

Par ailleurs, chez les patients en échec des traitements actuellement disponibles et pris en charge, une stratégie de traitement rotationnelle peut être envisagée (avis d'experts) en cas d'échappement thérapeutique. Elle peut comporter la photothérapie, les enveloppements, la ciclosporine (NEORAL) en cure courte puis d'autres traitements systémiques, dont DUPIXENT (dupilumab), OLUMIANT (baricitinib) et des immunosuppresseurs utilisés hors AMM (méthotrexate, mycophénolate mofétil, azathioprine). Ces traitements sont donc retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

4.2.3 Traitements appropriés

La spécialité RINVOQ (upadacitinib) dispose d'une AMM dans la même situation clinique qu'ADTRALZA (tralokinumab), mais son évaluation est en cours par la Commission de la Transparence. Toutefois, ce médicament peut être considéré comme un traitement approprié dans la mesure où il est actuellement disponible dans le cadre d'une ATUc jusqu'au 21 décembre 2021.

Les thérapeutiques non médicamenteuses (photothérapie, enveloppements) et les médicaments qui disposent d'une AMM dans la DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique et qui sont pris en charge dans cette indication à savoir NEORAL (ciclosporine), DUPIXENT (dupilumab) et OLUMIANT (baricitinib), sont des traitements appropriés dans la mesure où une stratégie thérapeutique rotationnelle avec ces traitements peut être mise en place en cas d'échappement thérapeutique (sur avis d'experts).

→ Conclusion

Il existe des traitements appropriés dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Les patients qui sont en échec de l'ensemble des traitements actuellement disponibles ont des formes sévères voire très sévères de la maladie avec une dégradation importante de leur qualité de vie (prurit, troubles du sommeil, fatigue, retentissement psychosocial important, stigmatisation, traitement chronophage). La maladie peut également être associée à des complications graves telles qu'une dépression ou une érythrodermie qui nécessite une hospitalisation afin de prévenir les complications infectieuses et les troubles métaboliques et hémodynamiques.

Toutefois, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements disponibles et dans l'attente de la mise à disposition d'ADTRALZA (tralokinumab), les patients peuvent bénéficier d'un traitement par RINVOQ (upadacitinib) ou par des traitements déjà utilisés dans le cadre d'une stratégie rotationnelle (voir le § 4.2.3 Traitements appropriés).

Dans la mesure où il existe des traitements appropriés pour la prise en charge de cette maladie invalidante, la mise en œuvre du traitement par ADALTRAZA (tralokinumab) peut être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

ADTRALZA (tralokinumab) a obtenu le 17/06/2021 une AMM dans le traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

On ne dispose toutefois pas de données spécifiques dans la population faisant l'objet de la demande d'accès précoce à savoir les patients en échec de tous les traitements actuellement disponibles.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

ADTRALZA (tralokinumab) représente une option de traitement pour les patients atteints de DA modérée à sévère, qui nécessite un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec aux traitements disponibles.

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

Etudes cliniques

Le laboratoire a soumis 4 études pour sa demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM. **Aucune étude n'a été réalisée chez les patients en échec de tous les traitements actuellement disponibles.**

Les études présentées, ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3 et ECZTRA 7, ont inclus des patients atteints de DA modérée à sévère, nécessitant un traitement systémique (sans précision d'un échec à un ou plusieurs traitements systémiques) et ne se situent donc pas au même niveau de la stratégie thérapeutique. Ces études ont permis de démontrer la supériorité du tralokinumab par rapport au placebo lorsque ces traitements ont été administrés en monothérapie (ECZTRA 1 et 2) ou en association aux dermocorticoïdes (ECZTRA 3). L'étude ECZTRA 7 a démontré, en association aux dermocorticoïdes, la supériorité du tralokinumab par rapport au placebo chez des patients en échec (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication) à la ciclosporine.

Données de l'ATUc

A la date du 18/10/2021, 35 patients étaient inclus dans l'ATUc et recevaient ADTRALZA (tralokinumab). Le rapport de synthèse des données recueillies dans le cadre du protocole temporaire d'utilisation sera disponible après le 30/10/2021, date de fin de l'ATUc. Les informations relatives aux scores de sévérité, de qualité de vie et aux antécédents de traitements sont toutefois disponibles (voir Tableau 2, 3 et 4).

Parmi les 35 patients inclus dans la cohorte, 12 ont bénéficié d'ADTRALZA (tralokinumab) à partir de février 2021 via une ATU nominative (17 patients) et les 2 seuls arrêts de traitement sont issus de ces patients.

Sur ces 35 patients, 20 bénéficient d'un traitement concomitant.

Les scores moyens à l'inclusion, quand ils sont disponibles, sont :

- SCORAD¹³ : 51,3
- IGA¹⁴ : 3,4
- EASI¹⁵ : 21,2
- DLQI¹⁶ : 17,3

Ces scores traduisent une sévérité importante de la maladie.

L'ancienneté moyenne du diagnostic est de 7996 jours (avec une date au 01/07/2021 pour les années sans précision).

Les motifs d'arrêt des traitements antérieurs ne sont pas recueillis dans le PUT de l'ATUc en cours octroyée par l'ANSM.

Tableau 2 : Traitements antérieurs des patients en ATUc (au 18 octobre 2021)

Patient	Produit (DCI)	Produit (DCI)	Produit (DCI)	Produit (DCI)	Produit (DCI)	Produit (DCI)
1	Corticoïdes					
2	Ciclosporine	Méthotrexate	Dupilumab			
6	Ciclosporine	Puvathérapie	Baricitinib	Upadacitinib	Dupilumab	
7	Dupilumab					
9	Ciclosporine	Dupilumab	Baricitinib			
12	Ciclosporine	Dupilumab	Ciclosporine	Upadacitinib		
13	Ciclosporine	UVB	Upadacitinib	Dupilumab		
15	Dermocorticoïde	Photothérapie	Dupilumab			
17	Dupilumab					
18	Dupilumab					
19	Dupilumab					
20	Ciclosporine	Dupilumab	Baricitinib			
22	Tacrolimus	Ciclosporine	Dupilumab			

¹³ **SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)** : Score composite d'évaluation par l'investigateur de l'étendue et de la sévérité de l'eczéma ainsi que de l'intensité du prurit et des troubles du sommeil évalués par le patient selon une échelle validée spécifique de la DA allant de 0 à 103 (état le plus sévère). Une variation de 8,7 est considérée comme cliniquement significative.

¹⁴ **Le score IGA (Investigator's Global Assessment)** est un instrument de mesure de la sévérité de l'atteinte de la dermatite atopique des patients utilisé dans les études cliniques et relevant de l'interprétation des praticiens. Il est noté sur 5 points allant de 0 (aucune atteinte de la dermatite atopique, patient blanchi) à 4 (atteinte sévère), avec une description morphologique de chaque grade de sévérité de la maladie comprenant des critères cliniquement pertinents.

¹⁵ **Le score EASI (Eczema Area and Severity Index)** est un instrument de mesure de l'étendue des lésions et de la sévérité de l'atteinte de la dermatite atopique utilisé dans les études cliniques ainsi qu'en pratique courante. Quatre caractéristiques de la maladie (érythème, indurations/papules, excoriation et lichénification) sont évaluées à l'aide d'un score de sévérité dans quatre régions du corps (tête/cou, tronc, membres supérieurs et membres inférieurs). De plus, un second score est évalué par le % de surface atteinte. Le score EASI total, de 0 à 72 (atteinte la plus sévère), est calculé en additionnant les scores de sévérité individuels multipliés par le score de surface atteinte, pondérés par des coefficients de localisation en fonction de la région atteinte.

¹⁶ **DLQI (Dermatology Life Quality Index)** : questionnaire validé permettant d'évaluer le retentissement des maladies dermatologiques sur la qualité de vie des patients durant la semaine précédente. Il évalue le ressenti et les symptômes liés à la peau, les activités quotidiennes, le rapport au travail ou à l'école, les loisirs, les relations sociales et familiales et les traitements (10 items au total, avec une attribution d'un score de 0 (aucun impact) à 3 (impact très important). Le score global correspondant à la somme des scores individuels s'étend de 0 à 30, un score élevé (≥ 10) traduisant un retentissement important de la maladie dermatologique sur la qualité de vie. Une différence ≥ 4 points est considérée comme cliniquement pertinente.

24	Méthotrexate	Dupilumab	Ciclosporine			
25	UVB	Ciclosporine	Méthotrexate	Dupilumab	Baricitinib	
26	Dermocorticoïde	Méthotrexate	Ciclosporine	Dupilumab	Phototherapie	
28	Dupilumab	Méthotrexate	Upadacitinib	Baricitinib		
30	Dupilumab	Ciclosporine				
31	Ciclosporine					
32	Dermocorticoïde	Dupilumab				
33	Ciclosporine					
34	Méthotrexate	Dupilumab				
35	Dupilumab	Upadacitinib	Ciclosporine			

Tableau 3 : Traitements antérieurs des patients en ATUn puis en ATUc (au 18 octobre 2021)

Patient	Produit (DCI)	Produit (DCI)	Produit (DCI)	Produit (DCI)	Produit (DCI)	Produit (DCI)
1	Corticoïdes					
2	Ciclosporine	Méthotrexate	Dupilumab			
6	Ciclosporine	PUVATherapie	Baricitinib	Upadacitinib	Dupilumab	
7	Dupilumab					
9	Ciclosporine	Dupilumab	Baricitinib			
12	Ciclosporine	Dupilumab	Ciclosporine	Upadacitinib		
13	Ciclosporine	UVB	Upadacitinib	Dupilumab		
15	Dermocorticoïdes	Photothérapie	Dupilumab			

Tableau 4 : Traitements antérieurs des patients en ATUn puis en ATUc avec arrêt de traitement (au 18 octobre 2021)

Patient	Produit (DCI)	Produit (DCI)	Produit (DCI)	Produit (DCI)	Produit (DCI)	Produit (DCI)
5	Méthotrexate	Ciclosporine	Dupilumab	Upadacitinib	Baricitinib	
8	Ciclosporine	Dupilumab				

4.5.2.2 Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents observés avec le tralokinumab sont des infections des voies respiratoires supérieures (principalement une rhinite virale), des réactions au site d'injection, des conjonctivites et des céphalées. Ils sont en général d'intensité légère à modérée. Il convient de noter la survenue possible, chez un faible pourcentage de patients, d'une hyperéosinophilie ou d'un eczéma herpétiforme.

Dans le Plan de gestion des risques (PGR), aucun risque important n'a été identifié et les risques importants potentiels sont les conjonctivites et le développement de cancers.

4.5.3 Plan de développement

Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte nécessitant un traitement systémique		
ECZTEND	Phase III prospective, ouverte, multicentrique, de suivi à long terme	Rapport final : Q1 2025
Etude PASS sur l'utilisation du tralokinumab au cours de la grossesse	Etude observationnelle sur les données électroniques des patientes déclarant une grossesse sous traitement par tralokinumab	Résultats intermédiaires : fin 2024 Rapport final : mi 2030
ECZTRA 6	Phase III, prospective vs. placebo chez les adolescents ayant une dermatite atopique modérée à sévère	Rapport final : Août 2021
Auto-injecteur	Etude PK croisée comparant 1 auto-injecteur 2 ml de 150 mg/ml de tralokinumab vs. 2 injections sous-cutanées avec 1 seringue préremplie de 1 ml, chez des sujets sains	Q3 2022
-	Etude de PK et de tolérance chez les enfants de 2 à 12 ans	Q2 2024
-	Etude d'efficacité et de tolérance chez les enfants de 2 à 12 ans	Q2 2027
-	Etude de PK, d'efficacité et de tolérance chez les nourrissons entre 6 mois et moins de 2 ans	Q1 2029

Études en vie réelle

Une étude évaluant l'utilisation en vie réelle du tralokinumab dans la DA sera menée au niveau mondial, avec un rapport d'étude prévue Q4 2024. Il s'agit de l'étude observationnelle TRACE (Tralokinumab ReAl world Clinical use).

4.5.4 Conclusion

ADTRALZA (tralokinumab) est un nouveau médicament systémique biologique dans le traitement de la DA, dont l'activité anti IL-13 est proche de celle du dupilumab, qui possède une activité anti-IL4 et anti-IL13. Comme le dupilumab, il a obtenu une AMM dans le traitement de la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, mais il n'a pas été comparé à celui-ci, alors que cette comparaison était possible. En effet, lors du démarrage de la dernière étude du plan de développement clinique du tralokinumab chez les patients en échec de la ciclosporine en décembre 2018, le dupilumab disposait d'une AMM depuis septembre 2017.

Le tralokinumab a démontré sa supériorité au placebo en monothérapie ou en association aux DC chez des patients ayant une DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, ainsi que sa supériorité par rapport au placebo en association aux DC spécifiquement chez des patients en échec de la ciclosporine, toutefois, on ne dispose pas de données cliniques du tralokinumab dans l'indication sollicitée pour la demande d'accès précoce, chez les patients en échec de tous les traitements disponibles.

Le profil de tolérance du tralokinumab est comparable à celui du dupilumab.

Critères présumant le caractère innovant

☐ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients

- ☐ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- ☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard de l'ensemble de ces éléments, ADTRALZA (tralokinumab) ne remplit pas le critère de présomption d'innovation.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie non grave, non rare mais invalidante.
- ➔ Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où une stratégie rotationnelle peut être mise en place et où la spécialité RINVOQ (upadacitinib) dispose d'une AMM et est actuellement disponible dans le cadre d'une ATUc.
- ➔ La mise en œuvre du traitement par ADTRALZA (tralokinumab) peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés pouvant être utilisés dans cette maladie invalidante.
- ➔ ADTRALZA (tralokinumab) dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovant car son mécanisme d'action, une activité anti-IL13, est proche de celui du dupilumab qui possède à la fois une activité anti-IL4 et anti-IL13. De plus, on ne dispose d'aucune étude clinique étayant son bénéfice clinique chez les patients en échec de tous les traitements actuellement disponibles.

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce d'ADTRALZA (tralokinumab) dans le traitement de la dermatite atopique (DA) modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec aux traitements disponibles.

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'autorisation d'accès précoce revient au Collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

Sans objet.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 16/09/2021 Date d'examen et d'adoption : 27/10/2021
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui
Expertise externe	Non
Présentations concernées	ADTRALZA 150 mg, solution injectable en seringue préremplie

	Boîtes de 4 seringues préremplies (CIP : 34009 302 302 6 8)
Demandeur	Laboratoire LEO pharma France
AMM	Date de l'AMM (procédure centralisée) : 17/06/2021
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie et en médecine interne
Classification ATC	D : Dermatologie D11 : Autres préparations dermatologiques D11A : Autres préparations dermatologiques D11AH : Agents pour dermatite, excluant les corticostéroïdes D11AH07 : Tralokinumab

ADTRALZA 150 mg, 27 octobre 2021
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr