



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

27 OCTOBRE 2021

tralokinumab

ADTRALZA 150 mg, solution injectable en seringue préremplie

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement 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.**

Avis défavorable au remboursement après échec des traitements topiques, chez les patients **naïfs de ciclosporine**, faute de données comparatives.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à la 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.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif de la prise en charge de la dermatite atopique est 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.

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 dermatites atopiques chroniques, sévères et résistantes aux dermocorticoïdes ou à la photothérapie, sans qu'il n'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 en cas d'échec, contre-indication ou intolérance à la ciclosporine, du dupilumab (anti-IL4 et anti-IL13) et du baricitinib (anti-JAK) et des médicaments utilisés hors-AMM (méthotrexate, mycophénolate mofétil et azathioprine). L'utilisation de ces derniers repose sur un niveau de preuve scientifique insuffisant et doit être limitée dans le temps en raison de leur toxicité.

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

Place du médicament

En l'état actuel des données, en l'absence de comparaison directe du tralokinumab (anti-IL13) à la ciclosporine orale après échec des traitements topiques, sa place par rapport à la ciclosporine ne peut être établie en 1^{ère} ligne de traitement systémique (après échec des dermocorticoïdes). En conséquence, la Commission de la Transparence considère que ADTRALZA (tralokinumab) est un traitement systémique de 2^{ème} ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

Faute de données comparatives, sa place ne peut être située par rapport aux alternatives actuellement disponibles notamment :

- **DUPIXENT (dupilumab), autre traitement systémique recommandé après échec de la ciclosporine alors que cette comparaison était faisable,**
- **Les anti-JAK RINVOQ (upadacitinib) et OLUMIANT (baricitinib), la comparaison à ces médicaments n'était toutefois pas attendue par la Commission compte tenu de développements concomitants.**

► Recommandations particulières

Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec le tralokinumab administré par voie sous-cutanée (voir rubrique 4.4 du RCP) mais aussi avec les autres traitements biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	ADTRALZA est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique ¹ .
SMR	<p>IMPORTANT uniquement dans le traitement 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.</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients naïfs de ciclosporine au regard des alternatives disponibles.</p>
ASMR	<p>► Dans le périmètre de remboursement retenu par la Commission</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du tralokinumab par rapport au placebo en termes de réponses IGA 0 ou 1 et/ou EASI-75 après 16 semaines de traitement (critères de jugement principaux selon les études) : <ul style="list-style-type: none"> ○ en monothérapie (études ECZTRA 1 et 2) ou en association aux dermocorticoïdes (étude ECZTRA 3), chez des adultes ayant une dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique, ○ chez des patients en échec (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication) de la ciclosporine (étude ECZTRA 7), - d'un profil de tolérance marqué principalement par des infections des voies aériennes supérieures, des réactions au site d'injection et des conjonctivites, <p>Mais compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des différences statistiquement significatives observées <i>versus</i> placebo en termes de qualité de vie (DLQI), mais non cliniquement pertinentes, chez les patients qui nécessitent un traitement systémique (études ECZTRA 1, 2 et 3) et de l'absence de démonstration de la supériorité du tralokinumab par rapport au placebo sur ce score chez les patients en échec de la ciclosporine (étude ECZTRA 7, arrêt de la séquence hiérarchique n'ayant pas permis une évaluation de ce critère), - des incertitudes sur le maintien de l'efficacité au-delà de 52 semaines de traitement, - de l'absence de comparaison au dupilumab après échec de la ciclosporine, alors qu'elle était réalisable, <p>ADTRALZA 150 mg (tralokinumab), solution injectable en seringue préremplie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge 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.</p> <p>► Dans le périmètre non retenu au remboursement</p> <p>Sans objet.</p>
ISP	ADTRALZA (tralokinumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	En l'état actuel des données, en l'absence de comparaison directe du tralokinumab (anti-IL13) à la ciclosporine orale après échec des traitements topiques, sa place par rapport à la ciclosporine ne peut être établie en 1 ^{ère} ligne de traitement systémique (après échec des dermocorticoïdes). En conséquence, la Commission de la Transparence considère que ADTRALZA (tralokinumab) est un traitement systémique de 2 ^{ème} ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

¹ Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir chez les patients qui nécessitent un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine., la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.

	<p>Faute de données comparatives, sa place ne peut être située par rapport aux alternatives actuellement disponibles notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DUPIXENT (dupilumab), autre traitement systémique recommandé après échec de la ciclosporine alors que cette comparaison était faisable, - Les anti-JAK RINVOQ (upadacitinib) et OLUMIANT (baricitinib), la comparaison à ces médicaments n'était toutefois pas attendue par la Commission compte tenu de développements concomitants.
Population cible	26 500 et 42 500 patients
Recommandations	<p>► Conditionnement</p> <p>Le conditionnement en boîte de 4 seringues préremplies permet un traitement d'un mois ou l'administration de la dose de charge.</p> <p>Toutefois, le conditionnement primaire (seringue préremplie de 150 mg) n'est pas adapté à la posologie dans la mesure où il est nécessaire de faire 2 injections de 150 mg (soit 2 seringues préremplies) pour administrer la dose de 300 mg et 4 injections (soit 4 seringues préremplies) pour administrer la dose de charge de 600 mg.</p> <p>La Commission de la Transparence recommande la mise à disposition de seringues préremplies dosées à 300 mg, ce qui permettraient de réduire le nombre d'injections nécessaires.</p> <p>► Demande particulière inhérente à la prise en charge</p> <p>La Commission recommande d'accorder à ADTRALZA (tralokinumab) le statut de médicament d'exception.</p> <p>► Recommandation particulière</p> <p>Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec le tralokinumab administré par voie sous-cutanée (voir rubrique 4.4 du RCP) mais aussi avec les autres traitements biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité ADTRALZA (tralokinumab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une partie de l'indication de l'AMM limitée au « **traitement 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** ». Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer ADTRALZA (tralokinumab) dans l'entièreté de l'AMM.

ADTRALZA (tralokinumab), solution injectable en seringue préremplie, dont le principe actif est un anticorps monoclonal humain anti-IL13, a obtenu une AMM le 17/06/2021 dans le « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique ».

Par ailleurs, des ATU nominatives ont été accordées par l'ANSM depuis le 1er février 2021 relayée par une ATU de cohorte (ATUc) octroyée le 09/06/2021 (date de début : 23/06/2021 – date de fin : 30/10/2021 prolongée au 10/11/2021) dans le « traitement de la 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 ». À la date du 18 octobre 2021, 17 patients ont été traités dans le cadre des ATU nominatives et 35 patients ont été inclus dans l'ATUc.

A noter qu'ADTRALZA (tralokinumab) fait l'objet d'une demande d'accès précoce, en cours d'évaluation par la HAS.

L'indication revendiquée pour l'inscription sur les listes Sécurité sociale et Collectivités correspond à celle pour laquelle la Commission de la Transparence a conclu à un avis favorable au remboursement pour deux autres médicaments ayant une AMM dans une indication identique à celle d'ADTRALZA (tralokinumab), à savoir dans le « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique » :

- DUPIXENT (dupilumab) : SMR important et ASMR III dans la stratégie thérapeutique (avis du 11 juillet 2018) ;
- OLUMIANT (baricitinib) : SMR faible et ASMR V dans la stratégie thérapeutique (SMR insuffisant dans le reste de l'indication).

Pour ces deux médicaments, le SMR a été considéré insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en échec des traitements topiques et naïfs de traitements systémiques en l'absence de données comparatives robustes *versus* ciclosporine par voie orale.

02 INDICATIONS

« Adtralza est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique ».

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la dermatite atopique.

Posologie

La dose recommandée de tralokinumab pour les patients adultes est une dose initiale de 600 mg (quatre injections de 150 mg), suivie de 300 mg (deux injections de 150 mg) administrés **toutes les 2 semaines** par injection sous-cutanée.

Une administration **toutes les quatre semaines** peut être envisagée par le prescripteur pour les patients dont la peau est blanchie ou presque blanchie après 16 semaines de traitement. La probabilité de maintenir une peau blanchie ou presque blanchie peut être diminuée avec une administration toutes les 4 semaines.

Un arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients n'ayant pas présenté de réponse après 16 semaines de traitement. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration de la réponse par la suite en poursuivant le traitement toutes les deux semaines au-delà de 16 semaines.

Le tralokinumab peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques. L'utilisation de corticostéroïdes topiques, lorsqu'elle est appropriée, peut apporter un effet complémentaire à l'efficacité globale du tralokinumab. **Les inhibiteurs de la calcineurine topiques peuvent être utilisés**, mais ils doivent être limités aux zones sensibles, telles que le visage, le cou, les zones intertrigineuses² et les parties génitales.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci devra être administrée dès que possible. Par la suite, le schéma d'administration devra être repris à la date prévue habituellement.

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés. Les données disponibles chez les patients de plus de 75 ans sont limitées.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont très limitées.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère sont très limitées.

Poids corporel élevé

Chez les patients de poids corporel élevé (> 100 kg), dont la peau est blanchie ou presque blanchie après 16 semaines de traitement, la réduction de la posologie à une administration toutes les 4 semaines peut ne pas être appropriée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du tralokinumab chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

04 BESOIN MEDICAL

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

² Zones de plis

chez l'adulte³. On estime qu'environ 10 % des patients continuent d'avoir des manifestations d'eczéma à l'âge adulte. La prévalence de l'eczéma atopique 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^{4,5}.

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. L'érythrodermie est une poussée inflammatoire généralisée, grave, qui évolue pendant plus de 6 semaines et atteint la totalité de la peau. L'érythrodermie peut se compliquer d'infections et de troubles métaboliques et justifie d'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.

La sévérité de la dermatite atopique est définie selon des scores cliniques composites validés^{8,9} évaluant des critères objectifs (intensité, étendue et localisation des lésions cutanées) et des critères subjectifs (qualité du sommeil, prurit). Ils permettent de classer la maladie en trois groupes de sévérité : légère (SCORAD < 25 et/ou EASI < 8), modérée (25 ≤ SCORAD ≤ 50 et/ou 8 ≤ EASI ≤ 21) et sévère (SCORAD > 50 et/ou EASI > 21). 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 retentissement psychologique et socio-professionnel. L'impact de cette dermatose sur la qualité de vie des patients est important^{1,10}.

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, émoullients) et de traiter précocement les rechutes.

Selon les recommandations internationales^{11,12,13,14}, 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

³ Hello M. et al. Dermatite atopique de l'adulte. La Revue de médecine interne 2016;37:91-9

⁴ Harrop J. et al. Eczema, atopy and allergen exposure in adults: A population-based study. Clin Exp Allergy 2007;37:526-35.

⁵ 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

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 **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.

⁹ **Score EASI (Eczema Area and Severity Index)** : Score composite évalué par l'investigateur d'étendue et de sévérité de l'eczéma selon une échelle validée de 0 à 72 (état le plus altéré). Une variation de 6,6 est considérée comme la différence minimale cliniquement importante.

¹⁰ Karimkhani C. et al. Global burden of skin disease as reflected in Cochrane Database of Systematic Reviews. JAMA Dermatol 2014;150:945-51.

¹¹ Wollenberg A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. JEADV 2018;32:657-682

¹² Wollenberg A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. JEADV 2018;32:850-878

¹³ 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.

¹⁴ 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

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 n'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 (DUPIXENT, depuis 2017), et d'un inhibiteur de janus kinase (JAK 1 et 2) administré par voie orale, le baricitinib (OLUMIANT, depuis 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 le 20/08/2021 une extension d'indication dans la DA modérée à sévère de l'adulte et l'adolescent qui nécessite un traitement systémique. Cette spécialité est actuellement disponible par le biais d'une ATUc, uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements commercialisés actuellement disponibles.

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 (exceptionnellement avec le dupilumab sur avis d'experts). Toutefois, les possibilités de retraitement avec une molécule déjà utilisée sont limitées en raison d'une efficacité qui peut être insuffisante, des effets indésirables importants ou de la survenue de nouvelles contre-indications.

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

Compte tenu de la prise en charge thérapeutique actuelle et du peu d'alternatives disponibles, notamment en cas d'échec de la ciclosporine, le besoin médical est considéré comme partiellement couvert dans la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. De ce fait, il existe un besoin médical à disposer de traitements efficaces (sur les lésions cutanées, la prévention du risque de surinfection lors des poussées, des rechutes précoces et de la xérodermie) et bien tolérés au long cours permettant d'améliorer la qualité de vie des patients.

1 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

2 L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité pour le
3 remboursement.

4 Les comparateurs cliniquement pertinents d'ADTRALZA (tralokinumab) sont l'ensemble des thérapeutiques utilisées dans la prise en charge de la DA
5 modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

6

7 05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
Traitement systémique conventionnel						
NEORAL et génériques** (ciclosporine) <i>Novartis Pharma</i>	Non	Patients atteints de dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique	21/06/2017 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
Traitement biologique						
DUPIXENT (dupilumab) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Oui	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	11/07/2018 (Inscription)	<u>Important</u> en cas d'échec d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. <u>Insuffisant</u> dans les autres situations	ASMR III dans la stratégie de prise en charge des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, <u>en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.</u>	Oui
Anti-JAK oral						
OLUMIANT (baricitinib) <i>Lilly France SAS</i>	Non	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	03/02/2021 (Inscription)	<u>Faible</u> en cas d'échec d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. <u>Insuffisant</u> 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, <u>en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.</u>	Oui

RINVOQ (upadacitinib) <i>AbbVie</i>	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***
--	-----	---	-----------------------	---------------------------------------

1 *classe pharmaco-thérapeutique

2 **génériques des laboratoires SANDOZ

3 ***Uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication ou aux autres aux traitements commercialement disponibles.

4

5 **RINVOQ (upadacitinib) dispose d'une AMM dans la même situation clinique qu'ADTRALZA (tralokinumab), mais son évaluation est en cours**
 6 **par la CT. Il est retenu comme CCP dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.**

7

8 Les autres immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM dans la DA mais recommandés^{10,11,12,13}, sont le méthotrexate (très nombreuses
 9 spécialités et génériques par voie orale et injectable), l'azathioprine (IMUREL, laboratoire HAC PHARMA et génériques des laboratoires EG, MYLAN
 10 et TEVA) et le mycophénolate mofétil (CELL-CEPT laboratoire Roche SAS et nombreux génériques). Ils sont utilisés dans la DA réfractaire aux autres
 11 traitements, notamment en cas d'échec de la ciclosporine (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication). De ce fait, ils sont retenus comme
 12 comparateurs cliniquement pertinents.

14 05.2 Comparateurs non médicamenteux

15 Néant.

16 La photothérapie est utilisée à un stade plus précoce de la stratégie thérapeutique, elle n'est donc pas retenue comme un CCP.

19 ► Conclusion

20 Les comparateurs cliniquement pertinents d'ADTRALZA (tralokinumab) sont :

- 21 ▪ **dans l'indication de l'AMM : les médicaments cités dans le tableau : NEORAL (ciclosporine), DUPIXENT (dupilumab), OLUMIANT**
 22 **(baricitinib) et RINVOQ (upadacitinib), dans l'attente de son évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission, ainsi que les**
 23 **immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM (méthotrexate, mycophénolate mofétil et azathioprine) ;**
- 24 ▪ **dans le périmètre de remboursement retenu par la Commission limité à la DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement**
 25 **systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine : DUPIXENT (dupilumab), OLUMIANT (baricitinib) et**
 26 **RINVOQ (upadacitinib), dans l'attente de son évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission, ainsi que les**
 27 **immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM (méthotrexate, mycophénolate mofétil et azathioprine) ;**
- 28 ▪ **dans le périmètre non retenu au remboursement (1^{ère} ligne de traitement systémique) : NEORAL (ciclosporine)**

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► **Prise en charge**

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON/EN COURS	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	Chez les patients adultes avec une dermatite atopique modérée à sévère, n'ayant pas répondu à au moins un traitement systémique, ou lorsque les traitements systémiques sont contre-indiqués ou ne sont pas tolérés
Allemagne	En cours	AMM
Pays-Bas	En cours	Chez les patients adultes avec une dermatite atopique modérée à sévère, n'ayant pas répondu à au moins un traitement systémique, ou lorsque les traitements systémiques sont contre-indiqués ou ne sont pas tolérés
Belgique	En cours	Chez les patients adultes avec une dermatite atopique sévère, non-contrôlée après un traitement par dermocorticoïdes et un traitement systémique conventionnel (minimum 4 mois de ciclosporine dans les 12 mois précédents), ou avec une intolérance ou une contre-indication à ces traitements
Espagne	En cours	Chez les patients adultes avec une dermatite atopique sévère (score EASI \geq 21), réfractaires aux traitements topiques, ayant déjà été traités par ciclosporine avec une réponse insuffisante, ou pour lesquels la ciclosporine est considérée comme non adéquate compte-tenu de contre-indications ou d'intolérance
Italie	En cours	Chez les patients adultes avec une dermatite atopique sévère (score EASI \geq 24) en échec, avec une intolérance ou contre-indiqués à la ciclosporine

► **AMM aux Etats-Unis**

En cours d'évaluation.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'ADTRALZA (tralokinumab) repose sur 4 études cliniques de phase III de supériorité **versus placebo**, randomisées, en double aveugle, multicentrique :

- Les études ECZTRA 1 et ECZTRA 2, de méthodologie similaire, d'une durée de 52 semaines, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du tralokinumab **en monothérapie** des adultes atteints de DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique ;
- L'étude ECZTRA 3, d'une durée de 32 semaines, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du tralokinumab **en association avec des dermocorticoïdes (DC)** chez des adultes atteints de DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique ;
- L'étude ECZTRA 7, d'une durée de 26 semaines, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du tralokinumab **en association avec des DC** chez des adultes atteints de DA modérée à sévère **insuffisamment contrôlés ou ayant des contre-indications à la ciclosporine**.

Le laboratoire a également fourni une étude de comparaison indirecte pour évaluer l'efficacité du tralokinumab par rapport au dupilumab (DUPIXENT) chez les patients en échec de la ciclosporine, basée sur l'étude ECZTRA 7 pour le tralokinumab et l'étude CAFE pour le dupilumab, Toutefois, il ne peut être tenu compte de cette analyse dans la mesure où les patients de l'étude CAFE ont été traités par des DC d'activité modérée alors que ceux de l'étude ECZTRA 7 ont été traités par des DC d'activité forte.

Enfin, le laboratoire a fourni les résultats intermédiaires (après 3 ans et 7 mois de suivi) de l'étude EZCTEND de phase III, ouverte, ayant pour objectif principal d'évaluer la tolérance à long terme du tralokinumab, après un suivi de 5 ans. L'évaluation de l'efficacité était un objectif secondaire de l'étude.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes ECZTRA 1 et ECZTRA 2, en monothérapie versus placebo

Référence	Etudes : LP0162-1325 ECZTRA 1 et LP0162-1326 ECZTRA 2 En monothérapie versus placebo
Clinicaltrials.gov	ECZTRA 1 : NCT03131648 ECZTRA 2 : NCT03160885
Objectif principal des études	Démontrer la supériorité du tralokinumab en monothérapie, par rapport au placebo, chez des adultes atteints de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, en groupes parallèles, de 52 semaines. Randomisation 3 : 1 entre le groupe tralokinumab et le placebo.
Date et durée des études	<u>ECZTRA 1 :</u> Premier patient inclus : 30 mai 2017 Dernière visite : 18 juillet 2019 Date du rapport de l'étude : 11 février 2020 115 centres dans 5 pays (Allemagne, Espagne, Etats-Unis, France, Japon) dont 49 centres en Europe et 14 centres en France (108 patients). <u>ECZTRA 2 :</u> Premier patient inclus : 29 juin 2017 Dernière visite : 14 août 2019 Date du rapport de l'étude : 20 février 2020 93 centres dans 9 pays (Australie, Canada, Corée du Sud, Danemark, Etats-Unis, Italie, Pologne, Royaume-Uni, Russie) dont 32 centres en Europe et aucun centre en France
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">▪ Adulte (> 18 ans) atteint de DA depuis plus d'un an

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antécédent récent (< 1 an) de réponse insuffisante aux traitements topiques ou de contre-indication à ces traitements : <ul style="list-style-type: none"> - absence de rémission / échec au maintien d'une rémission ou d'un faible taux d'activité de la maladie (score IGA 0,1 ou 2) malgré un traitement quotidien par dermocorticoïdes de puissance modérée à forte (\pm inhibiteurs de la calcineurine topiques si nécessaire) suivi pendant 28 jours ou pendant la durée maximale recommandée selon le DC employé ; - antécédent de traitement systémique au cours de l'année précédant l'inclusion ; - effets indésirables importants ou risques concernant la sécurité du patient (intolérance, réactions d'hypersensibilité, atrophie significative de la peau et effets systémiques), tels qu'évalués par l'investigateur ou le médecin traitant du patient ; ▪ Etendue de l'atteinte cutanée de la DA supérieure à 10 % de la surface corporelle à la visite de sélection et à l'inclusion ▪ Score EASI¹⁵ \geq 12 à la visite de sélection et \geq 16 à l'inclusion ▪ Score IGA¹⁶ \geq 3 à la visite de sélection et à l'inclusion ▪ Score moyen d'intensité du prurit maximal NRS¹⁷ \geq 4 pendant la semaine précédant l'inclusion ▪ Application d'émollients à dose stable (2 fois par jour ou plus si nécessaire) pendant 14 jours précédant la randomisation ▪ Contraception chez les femmes en âge de procréer
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autre pathologie cutanée pouvant interférer avec le diagnostic ou le traitement de la DA (ex. : gale, lymphome cutané, psoriasis) ▪ Traitement par photothérapie dans les 6 semaines précédant la randomisation ▪ Traitement par médicament immunosuppresseur (méthotrexate, ciclosporine, azathioprine, mycophénolate mofétil, inhibiteurs de Janus kinase, etc.) ou par corticoïde systémique (hormis les administrations topiques, inhalées ou intranasales) dans les 4 semaines précédant la randomisation ▪ Traitement par dermocorticoïdes, inhibiteurs de la calcineurine topiques ou inhibiteurs de la PDE-4 topiques dans les 2 semaines précédant la randomisation ▪ Traitement par dupilumab dans les 3 mois précédant la randomisation
<p>Schémas des études</p>	<p>Les schémas des études ECZTRA 1 & 2 étaient identiques et comprenaient quatre périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>période de sélection</u> de 2 à 6 semaines ▪ <u>période de 16 semaines randomisée</u>, en double aveugle, au cours de laquelle les patients reçoivent le tralokinumab 300 mg toutes les deux semaines après une dose de charge de 600 mg ou le placebo ▪ <u>période de 36 semaines au cours de laquelle</u> : <ul style="list-style-type: none"> - les patients répondeurs à S16 du groupe tralokinumab ont été randomisés en trois groupes : tralokinumab 300 mg toutes les deux semaines, tralokinumab 300 mg toutes les 4 semaines, ou placebo ; - les patients du groupe placebo ont continué à recevoir le placebo ; - les patients non-répondeurs à S16 des groupes placebo et tralokinumab pouvaient être inclus dans un groupe de traitement ouvert et recevoir du tralokinumab 300 mg toutes les 2 semaines ; ▪ <u>période de suivi de la tolérance</u> de 14 semaines après arrêt du traitement

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 **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.

¹⁷ **Le questionnaire Itch NRS (Itch Numeric Rating Scale)** est rempli par le patient pour évaluer le pire niveau de prurit maximal ressenti dans les dernières 24h, allant de 0 (absence de prurit) à 10 (le pire prurit imaginable). Une amélioration de 4 points du score est considérée comme la différence minimale cliniquement pertinente.

	<p style="text-align: center;">Schéma des études ECZTRA 1 et ECZTRA 2</p>
<p>Groupes de traitement</p>	<p><u>Période jusqu'à S16 (randomisation 3 :1) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tralokinumab : <ul style="list-style-type: none"> - tralokinumab 600 mg (4 ml) par voie SC en dose de charge - puis tralokinumab 300 mg (2 ml) SC toutes les 2 semaines (Q2W, AMM) ▪ Placebo : <ul style="list-style-type: none"> - placebo par voie SC (4 ml) en dose de charge puis 2 ml Q2W. <p><u>Période jusqu'à S52 (randomisation 2:2:1 des patients répondeurs à S16) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tralokinumab 300 mg SC Q2W (AMM) ▪ Tralokinumab 300 mg SC Q4W (AMM) : pour garantir le maintien de l'aveugle, le tralokinumab 300 mg SC a été administré en alternance toutes les 2 semaines avec le placebo SC. ▪ Placebo SC Q2W. <p>Les patients répondeurs du groupe placebo à S16 continuaient à recevoir le placebo par voie SC toutes les 2 semaines (maintien de l'aveugle).</p> <p>Les patients non-répondeurs à S16 des groupes placebo et tralokinumab pouvaient être inclus dans un groupe de traitement ouvert pour recevoir du tralokinumab 300 mg toutes les 2 semaines, et éventuellement des dermocorticoïdes.</p>
<p>Traitements concomitants</p>	<p><u>Traitements concomitants autorisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - antibiotiques, antiviraux ou antifongiques par voie orale pour traiter les infections cutanées - émollients à dose stable - antihistaminiques par voie orale. <p><u>Traitements concomitants interdits :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dermocorticoïdes (à l'exception des patients non répondeurs du groupe placebo pouvant recevoir du tralokinumab en ouvert à partir de la semaine 16) - tout médicament topique utilisé pour le traitement de la DA (ex : inhibiteurs de la calcineurine topiques) - luminothérapie (UVA, UVB, PUVA, photothérapie) - émollients contenant des additifs (céramide, acide hyaluronique, urée ou filaggrine [sauf traitement démarré avant la période de sélection]) - plus de 3 bains à l'eau de javel par semaine - immunoglobulines, médicaments dérivés du sang - corticoïdes systémiques (hors corticoïdes nasaux et inhalés) - traitement immunosuppresseur/immunomodulateur systémique pour la DA. <p><u>Traitements de secours :</u></p> <p>Les investigateurs de l'étude décidaient si nécessaire de mettre les patients sous traitement de secours pour la DA, tout d'abord à l'aide de traitements locaux (dermocorticoïdes, inhibiteurs de la calcineurine topiques) et au-delà de 14 jours en cas d'absence d'amélioration par des traitements systémiques (corticoïdes, ciclosporine, méthotrexate, mycophénolate mofétil, azathioprine, etc.).</p> <p>Les patients qui recevaient un traitement de secours pendant les 16 premières semaines étaient considérés comme non-répondeurs, mais continuaient le traitement de l'étude (tralokinumab ou placebo) si les traitements de secours utilisés étaient uniquement topiques.</p>

Co-critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à la semaine 16 (S16) ▪ Pourcentage de répondeurs EASI-75¹⁸ à S16
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de patients avec une amélioration (réduction \geq 4 points) du score moyen de prurit maximal hebdomadaire entre l'inclusion et S16 ▪ Variation du SCORAD⁸ entre l'inclusion et S16 ▪ Variation du DLQI¹⁹ entre l'inclusion et S16 <p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés supplémentaires chez les patients répondeurs à la semaine 16 (entretien) n'ayant pas eu recours aux traitements de secours :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S52 (tralokinumab Q2W vs. placebo) - Pourcentage de répondeurs EASI-75 à S52 (tralokinumab Q2W vs. placebo) - Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S52 (tralokinumab Q4W vs. placebo) - Pourcentage de répondeurs EASI-75 à S 52 (tralokinumab Q4W vs. placebo). <p><u>Critères de jugement exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de répondeurs EASI-50 à S16 - Pourcentage de répondeurs EASI-90 à S16 - Variation du score moyen de prurit maximal NRS hebdomadaire entre l'inclusion et chaque nouvelle semaine de traitement, de la semaine 1 à la semaine 15 - Variation du score POEM entre l'inclusion et S16 - Variation du score SF-36 entre l'inclusion et S16 - Variation du score EQ-5D-5L entre l'inclusion et S16 - Variation du score WPAI-GH entre l'inclusion et S16 - Evaluation de la satisfaction du traitement à S16 (score TSQM) <p>Note : En l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne seront pas présentés.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Dans l'étude de Phase IIb (NCT02347176) ayant évalué le tralokinumab 300 mg toutes les deux semaines versus placebo chez 204 patients atteints de DA modérée à sévère :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 après 12 semaines de traitement était de 26,7 % dans le groupe tralokinumab 300 mg et 11,8 % dans le groupe placebo. - le pourcentage de répondeurs EASI-75 à la semaine 12 était de 42,5 % dans le groupe tralokinumab 300 mg et 15,5 % dans le groupe placebo. <p>Considérant un niveau de réponse attendu à la semaine 16 pour le pourcentage de répondeurs IGA 0 et pour le pourcentage de répondeurs EASI-75 (co-critères principaux) de 30 % et 40 % respectivement dans le groupe tralokinumab, contre 10 % et 15 % respectivement pour le groupe placebo, avec la randomisation 3:1, un échantillon de 780 patients devait permettre de détecter une différence dans l'effet du traitement par rapport au placebo à un degré de significativité de 5 % (bilatéral) avec une puissance supérieure à 99 %, pour les deux co-critères.</p> <p>Prenant en compte un taux d'échec lors de la sélection des patients de 25 %, environ 1 040 patients devaient être enrôlés dans chaque étude.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Populations d'analyse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population en intention de traiter modifiée (ITTm) : tous les patients randomisés initialement pour recevoir le tralokinumab Q2W ou le placebo et ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude. - Population Per Protocol (PP) : les patients de la population FAS pour lesquels aucune évaluation des scores IGA ou EASI n'était réalisée, ayant pris le mauvais traitement à l'étude ou ne répondant pas aux critères d'inclusion 3, 6, 7 et 8 (voir protocole des études ECZTRA 1 et 2) ont été exclu pour constituer la population PP.

¹⁸ Amélioration d'au moins 75 % du score EASI.

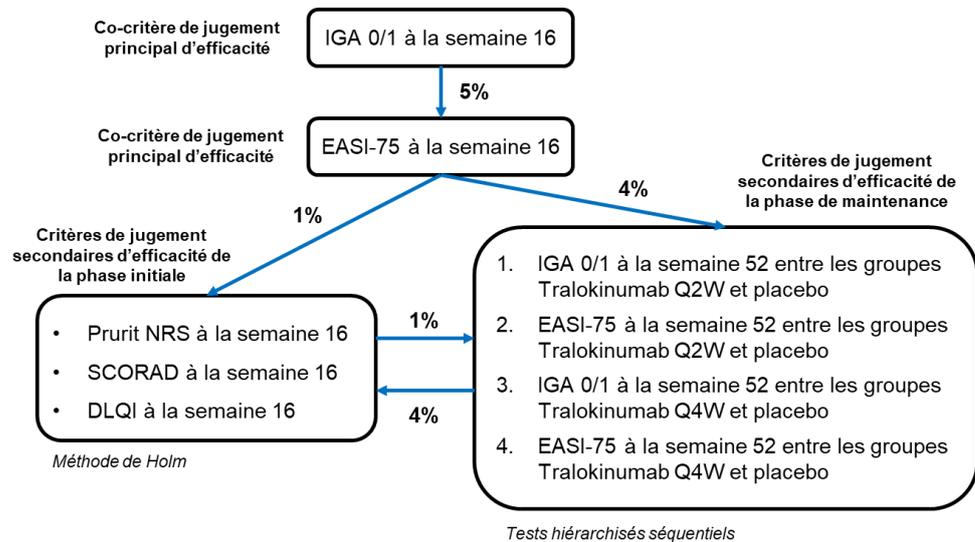
¹⁹ **DLQI (Dermatology Life Quality Index)** : questionnaire validé permettant d'évaluer le retentissement des maladies dermatologiques sur la qualité de vie des patients durant la semaine précédente. Il évalue le ressenti et les symptômes liés à la peau, les activités quotidiennes, le rapport au travail 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 (\geq 10) traduisant un retentissement important de la maladie dermatologique sur la qualité de vie. Une différence \geq 4 points est considérée comme cliniquement pertinente.

- **Population de la phase d'entretien** : patients initialement randomisés dans le groupe tralokinumab Q2W ayant été randomisés une seconde fois à la semaine 16 et ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude pendant la période d'entretien (semaine 16 à 52).
- **Population de tolérance** : tous les patients randomisés initialement pour recevoir le tralokinumab Q2W ou le placebo et ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude (identique à la population ITTm).

Les analyses statistiques des critères de jugement principaux, secondaires et exploratoires ont été réalisées avec des tests bilatéraux à un risque α de 5 %.

Les analyses des critères principaux et secondaires ont été réalisées sur la population ITTm, la différence entre les groupes de traitement étant estimée par régression logistique (modèle de Cochran-Mantel-Haenszel) en utilisant l'origine géographique et la gravité de la maladie à l'inclusion comme facteurs de stratification.

Les co-critères principaux d'efficacité (score IGA 0/1 à S16 et répondeurs EASI-75 à S16) ont été testés séquentiellement à un taux de significativité de 5 %, puis les critères secondaires d'efficacité à S16 ont été testés à 1 % avec un ajustement de la multiplicité par la méthode de Holm. Enfin, les critères de jugement secondaires correspondant à la période d'entretien ont été testés séquentiellement avec un taux de significativité de 4 % (IGA 0/1 et EASI-75 à S52 : groupe tralokinumab Q2W vs placebo ; IGA 0/1 et EASI-75 à S52 : groupe tralokinumab Q4W vs placebo)



Plan de l'analyse statistique hiérarchisée

Les critères de jugement étaient évalués selon des *estimands*, permettant de prendre en compte deux types d'événements intercurrents principaux qui influencent l'estimation de l'effet du traitement (voir guideline EMA sur les *estimands*), à savoir :

- le recours à un traitement de secours
- l'arrêt du traitement à l'étude

Pour les co-critères de jugement principaux, ces *estimands* étaient définis au nombre de 3 :

- *Primary estimand* (« composite ») : différence entre les traitements de la réponse obtenue du paramètre évalué, sans recours à un traitement de secours et sans tenir compte de l'arrêt du traitement à l'étude
- *Secondary estimand* (« hypothetical ») : différence entre les traitements de la réponse obtenue du paramètre évalué, sans recours à un traitement de secours et avec aucun arrêt du traitement à l'étude
- *Tertiary estimand* (« treatment policy ») : différence entre les traitements de la réponse obtenue du paramètre évalué, sans tenir compte du recours à un traitement de secours ni de l'arrêt du traitement à l'étude.

	<p>Le critère de jugement secondaire hiérarchisé du prurit maximal NRS est un critère binaire qui a été étudié selon les mêmes <i>estimands</i> que les co-critères de jugement principaux d'efficacité. Il n'y avait pas d'analyse de <i>tertiary estimand</i> pour ce critère.</p> <p>Pour les critères de jugements secondaires hiérarchisés continus les <i>estimands</i> étaient les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Primary estimand</i> : <i>hypothetical</i> - <i>Secondary estimand</i> : <i>treatment policy</i> - <i>Tertiary estimand</i> : <i>composite</i> <p><u>Analyses en sous-groupes :</u></p> <p>Une analyse en sous-groupes des critères de jugement principaux d'efficacité (réponse IGA 0/1 ou réponse EASI-75) était prévue au protocole, en fonction du score IGA à l'inclusion ou de la zone géographique des patients.</p> <p>Ces résultats ne sont pas présentés dans la mesure où aucune mesure de gestion du risque alpha n'a été prévue au protocole, et où ces résultats sont purement exploratoires.</p>
<p>Principaux amendements au protocole</p>	<p><u>Amendement 3 (ECZTRA 1) & 4 (ECZTRA 2) – Août 2018 :</u></p> <p>Autorisation de l'utilisation de dermocorticoïdes pendant la période de suivi post-traitement (semaines 52 à 68).</p> <p>Possibilité pour les patients de participer à l'étude de suivi à long-terme ECZTEND (LP-0162-1337).</p> <p><u>Amendement 2 (ECZTRA 1) & 3 (ECZTRA 2) – Décembre 2017 :</u></p> <p>Ajout du pourcentage de patients répondeurs EASI-90 en critère de jugement secondaire d'efficacité.</p> <p>Clarifications sur les critères exploratoires d'efficacité.</p> <p><u>Amendement 1 (ECZTRA 1) & 2 (ECZTRA 2) – Août 2017 :</u></p> <p>Ajout de la période de suivi post-traitement de 16 semaines.</p> <p>Précision concernant l'utilisation des émoullients (à appliquer 2x/jour).</p> <p>Ajout des événements indésirables d'intérêt particulier de conjonctivite, kératoconjonctivite et kératite.</p>

Résultats :

Effectifs

Etude ECZTRA 1

Au total, 802 patients ont été randomisés dans l'étude dont :

- 603 dans le groupe tralokinumab
- 199 dans le groupe placebo

A l'issue de la période initiale (semaine 16), 51 patients (8,5 %) ont arrêté le traitement dans le groupe tralokinumab et 18 patients (9,0 %) dans le groupe placebo.

A l'issue des 16 semaines de traitement, un total de 185 patients classés comme « répondeurs » dans le groupe tralokinumab Q2W ont été randomisés une seconde fois (2 :2 :1) pour recevoir :

- le tralokinumab Q2W : 71 patients,
- le tralokinumab toutes les 4 semaines (Q4W) : 78 patients ou
- le placebo Q2W (36 patients).

Parmi les patients initialement randomisés dans le groupe placebo, 29 ont été classés comme « répondeurs » et ont donc poursuivi leur traitement par placebo Q2W.

A l'issue de la période d'entretien (semaine 52), 118 des patients répondeurs au tralokinumab Q2W et randomisés à la semaine 16 dans les groupes tralokinumab Q2W ou Q4W étaient toujours sous traitement à l'étude :

- tralokinumab Q2W : 44 patients,
- tralokinumab Q4W : 53 patients,
- placebo Q2W : 21 patients.

Parmi les 29 patients du groupe placebo répondeurs à la semaine 16 maintenus sous placebo jusqu'à la semaine 52, 15 ont terminé la période d'entretien.

Les différentes populations d'analyse présentes dans cette étude sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1 : Populations d'analyse de l'étude ECZTRA 1

Populations d'analyse	Effectifs
Population en intention de traiter modifiée (ITTm)	798
Population per protocol (PP)	789
Population de la période d'entretien	179
Population de tolérance	798

Etude ECZTRA 2

Au total, 794 patients ont été inclus dans l'étude dans l'étude dont :

- 593 dans le groupe tralokinumab
- 201 dans le groupe placebo.

A l'issue de la période initiale (semaine 16), 33 patients (5,6%) avaient arrêté le traitement dans le groupe tralokinumab et 22 patients (10,9 %) dans le groupe placebo. Les raisons principales d'arrêt de traitement étaient la survenue d'un événement indésirable, les patients perdus de vue, l'arrêt de l'étude par le patient ou le manque d'efficacité.

Un total de 227 patients classés comme « répondeurs » sous traitement dans le groupe tralokinumab Q2W ont été randomisés une seconde fois (2 :2 :1) pour recevoir :

- le tralokinumab Q2W : 91 patients,
- le tralokinumab toutes les 4 semaines (Q4W) : 90 patients ou
- le placebo Q2W : 46 patients.

Parmi les patients initialement randomisés dans le groupe placebo, 31 ont été classés comme « répondeurs » et ont donc poursuivi leur traitement par placebo Q2W.

A l'issue de la période d'entretien (semaine 52), 117 des patients répondeurs au tralokinumab Q2W et randomisés à la semaine 16 dans les groupes tralokinumab Q2W ou Q4W étaient toujours sous traitement à l'étude :

- tralokinumab Q2W : 52 patients
- tralokinumab Q4W : 50 patients
- placebo Q2W : 15 patients

Parmi les 31 patients du groupe placebo répondeurs à la semaine 16 et maintenus sous placebo jusqu'à la semaine 52, 16 ont terminé la période d'entretien.

Les différentes populations d'analyse présentes dans cette étude sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : Populations d'analyse de l'étude ECZTRA 2

Populations d'analyse	Effectifs
Population en intention de traiter modifiée (ITTm)	792
Population per protocol (PP)	787
Population de la période d'entretien	226
Population de tolérance	792

▮ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Etude ECZTRA 1

Dans l'étude ECZTRA 1, l'âge moyen des patients inclus était de 38,8 ans, avec une majorité d'hommes (59,1 %). Au total, 108 patients français ont été inclus.

A l'inclusion, la dermatite atopique (DA) était diagnostiquée chez les patients depuis l'enfance (âge médian de diagnostic : 3,0 ans).

Les principales caractéristiques de la maladie étaient les suivantes :

- atteinte cutanée représentant de 53,1 % de la surface corporelle
- maladie sévère (IGA = 3) chez 48,8 % des patients et très sévère (IGA = 4) chez 50,7 % des patients
- score moyen EASI (échelle de 0 à 72) de 32,4
- score SCORAD (échelle de 0 à 103) moyen de 70,6
- score moyen DLQI de 16,9
- score de prurit maximal moyen NRS hebdomadaire de 7,7.

Pratiquement tous les patients (99,1 %) avaient reçu des traitements pour la DA avant inclusion dans les études. Il s'agissait principalement de dermocorticoïdes (98 %) de puissance forte (45,6 %) à très forte (25,8 %), de corticoïdes systémiques (59,4 %), d'inhibiteurs de la calcineurine topiques ou systémiques (50,0 %), de la photothérapie (48,1 %), de ciclosporine (36,4 %), du méthotrexate (12,8 %) ou d'antibiotiques (29,6 %)

Etude ECZTRA 2

Dans l'étude ECZTRA 2, l'âge moyen des patients inclus était de 36,7 ans (14,6), avec une majorité d'hommes (59,6 %).

A l'inclusion, la dermatite atopique (DA) était diagnostiquée chez les patients depuis l'enfance (âge médian de diagnostic (2,0 ans).

Les principales caractéristiques de la maladie étaient les suivantes :

- atteinte cutanée représentant 52,7 % de la surface corporelle
- maladie sévère (IGA = 3) chez 51 % des patients et très sévère (IGA = 4) chez 48,7 % des patients
- score moyen EASI (échelle de 0 à 72) de 32,2
- score SCORAD (échelle de 0 à 103) moyen de 70,1
- score moyen DLQI de 17,7
- score de prurit maximal moyen NRS hebdomadaire de 7,9.

Pratiquement tous les patients (99,7 %) avaient reçu des traitements pour la DA avant inclusion dans les études. Il s'agissait principalement de dermocorticoïdes (98,7 %) de puissance forte (34,8 %) à très forte (24,8 %), de corticoïdes systémiques (67,4 %), d'inhibiteurs de la calcineurine (46,5 %), de la photothérapie (43,7 %), de ciclosporine (33,9 %), du méthotrexate (20,8 %) ou d'antibiotiques (52,4 %).

► Co-critères de jugement principaux (ITTm)

Les 2 co-critères de jugement principaux dans les études ECZTRA 1 et ECZTRA 2 étaient analysés selon la séquence suivante :

- 1- pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S16
- 2- pourcentage de répondeurs EASI-75 à S16.

Dans les deux études ECZTRA 1 et 2, le tralokinumab Q2W a été supérieur au placebo sur les deux co-critères de jugement principaux :

Etude ECZTRA 1

Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S16

Après 16 semaines de traitement, et selon le *primary estimand*, le pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 a été plus important dans le groupe tralokinumab Q2W (15,8 %) que dans le groupe placebo, (7,1 %), soit une différence de 8,6 % (IC_{95%} = [4,1 ; 13,1], p = 0,002).

Pourcentage de répondeurs EASI-75 à S16

Après 16 semaines de traitement, selon le *primary estimand*, le pourcentage de répondeurs EASI-75 a été plus important dans le groupe tralokinumab Q2W (25 %) que dans le groupe placebo (12,7 %) soit une différence de 12,1 % (IC_{95%} = [6,5 ; 17,7] p < 0,001).

Les résultats selon les deux autres *estimands*, *hypothetical* et *treatment policy*, ainsi que les analyses de sensibilité ont conduit aux mêmes conclusions que l'analyse du *primary estimand*.

Etude ECZTRA 2

Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S16

- Après 16 semaines de traitement, et selon le *primary estimand*, le pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 a été plus important dans le groupe tralokinumab (22,2 %) que dans le groupe placebo (10,9 %) soit une différence de 11,1 % (IC_{95%} = [5,8% ; 16,4%] p < 0,001).

Pourcentage de répondeurs EASI-75 à S16

Après 16 semaines de traitement, selon le *primary estimand*, le pourcentage de répondeurs EASI-75 (33,2 %) a été plus important que dans le groupe placebo (11,4 %) soit une différence de 21,6 % (IC_{95%} = [15,8 ; 27,3] p < 0,001).

Les résultats selon les deux autres *estimands*, *hypothetical* et *treatment policy*, ainsi que les analyses de sensibilité ont conduit aux mêmes conclusions que l'analyse du *primary estimand*.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés (ITTm)

Phase d'induction (16 semaines) :

Dans les deux études ECZTRA 1 et 2, le tralokinumab Q2W a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à la semaine 16 : répondeurs NRS, variation du SCORAD et variation du DLQI par rapport à l'inclusion (voir Tableau 3 et 4)

Tableau 3 : Critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à S16 (population ITTm – ECZTRA 1)

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	ECZTRA 1			
	Tralokinumab Q2W (n = 603)	Placebo (n = 199)	Différence IC _{95%}	p
Répondeurs score de Prurit* à S16 par rapport à l'inclusion				
N analysés	594	194		
<i>Primary estimand</i> « composite » % moyen	20,0	10,3	9,7 [4,4 ; 15,0]	0,002
Variation du SCORAD² à S16 par rapport à l'inclusion				
N analysés	601	197		
<i>Primary estimand</i> « hypothetical » Variation moyenne ajustée* (ET)	- 25,2 (0,94)	- 14,7 (1,80)	- 10,4 [- 14,4 ; - 6,5]	< 0,001
Variation du DLQI³ à S16 par rapport à l'inclusion				
N analysés	601	197		
<i>Primary estimand</i> « hypothetical » Variation moyenne ajustée* (ET)	- 7,1 (0,31)	- 5,0 (0,59)	- 2,1 [- 3,4 ; - 0,8]	0,002

* Patients avec une réduction ≥ 4 points du score moyen hebdomadaire de prurit maximal NRS entre l'inclusion et S16.

Tableau 4 : Critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à S16 (population ITTm – ECZTRA 2)

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	ECZTRA 2			
	Tralokinumab Q2W (n = 593)	Placebo (n = 201)	Différence IC _{95%}	p
Répondeurs score de Prurit¹ à S16 par rapport à l'inclusion				
N analysés	575	200		
<i>Primary estimand</i> « composite » % moyen	25,0	9,5	15,6 [10,3 ; 20,9]	< 0,001
Variation du SCORAD² à S16 par rapport à l'inclusion				
N analysés	591	201		
<i>Primary estimand</i> « hypothetical » Variation moyenne ajustée* (ET)	- 28,1 (0,92)	- 14,0 (1,79)	- 14,0 [- 18,0 ; - 10,1]	< 0,001
Variation du DLQI³ à S16 par rapport à l'inclusion				
N analysés	591	201		
<i>Primary estimand</i> « hypothetical » Variation moyenne ajustée* (ET)	- 8,8 (0,30)	- 4,9 (0,60)	- 3,9 [- 5,2 ; - 2,6]	< 0,001

* Patients avec une réduction ≥ 4 points du score moyen hebdomadaire de prurit maximal NRS entre l'inclusion et S16.

Phase d'entretien (52 semaines) :

La séquence d'analyse des tests évalués à la semaine 52 était la suivante :

1. Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 (tralokinumab Q2W vs. placebo)
2. Pourcentage de répondeurs EASI-75 (tralokinumab Q2W vs. placebo)
3. Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 (tralokinumab Q4W vs. placebo)
4. Pourcentage de répondeurs EASI-75 (tralokinumab Q4W vs. placebo).

Dans l'étude ECZTRA 1 (voir Tableau 5), aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le tralokinumab Q2W et le placebo en termes de pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 n'ayant pas eu recours aux traitements de secours, qui était le premier test de la hiérarchie. Par conséquent, il ne pouvait être procédé à l'analyse des critères suivants.

Dans l'étude ECZTRA 2 (voir Tableau 5), une différence significative a été mise en évidence entre le tralokinumab et le placebo sur les deux critères de jugements pour le schéma Q2W :

- Répondeurs IGA 0 ou 1 à S52 : 59,3 % dans le groupe tralokinumab Q2W versus 25,0 % dans le groupe placebo ($p = 0,004$) ;
- Répondeurs EASI-75 à S52 : 55,8 % versus 21,4 % respectivement ($p < 0,001$).

Aucune différence n'a été mise en évidence sur le critère suivant entre le tralokinumab Q4W et le placebo en termes de réponse IGA 0 ou 1. Par conséquent, il ne pouvait être procédé à l'analyse du 2^{ème} critère de jugement pour la dose Q4W.

Tableau 5 : Critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à S52 (ITTm - études ECZTRA 1 et 2)

	ECZTRA 1			ECZTRA 2		
	Tralokinumab Q2W (n = 71)	Tralokinumab Q4W (n = 78)	Placebo (n = 36)	Tralokinumab Q2W (n = 91)	Tralokinumab Q4W (n = 90)	Placebo (n = 46)
Réponse* IGA 0 ou 1 à S52						
Analysés	39	36	19	54	49	28
n (%)	20 (51,3)	14 (38,9)	9 (47,4)	32 (59,3)	22 (44,9)	7 (25,0)
p	0,68	-	-	0,004	0,084	-
Réponse* EASI-75 à S52						
Analysés	47	57	30	77	74	42
n (%)	28 (59,6)	28 (49,1)	10 (33,3)	43 (55,8)	38 (51,4)	9 (21,4)
p	-	-	-	< 0,001	-	-

*Les patients qui ne disposaient pas de mesure valide du score IGA ou EASI à la semaine 52 étaient considérés comme non-répondeurs

8.1.2 Etude ECZTRA 3, versus placebo, en association aux dermocorticoïdes (DC)

Référence	LP0162-1339 - ECZTRA 3 ²⁰ En association aux DC
Clinicaltrials.gov	NCT03363854
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du tralokinumab en association aux DC, par rapport au placebo, chez des adultes atteints de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, en groupes parallèles, de 32 semaines.

²⁰ J.I. Silverberg, D. Toth et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial, Br J Dermatol 2021; 184:386–387.

	Randomisation 2 :1 entre le groupe tralokinumab et le placebo.
Date et durée de l'étude	Premier patient inclus : 27 février 2018 Dernière visite : 26 juin 2019 Date du rapport de l'étude : 18 février 2020 64 centres dans 8 pays (Allemagne, Belgique, Canada, Espagne, Etats-Unis, Pays-Bas, Pologne, Royaume-Uni) dont 35 centres en Europe et aucun centre en France
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adulte (≥ 18 ans) atteint de DA depuis plus d'un an ▪ Antécédent récent (< 1 an) de réponse insuffisante aux traitements topiques ou de contre-indication à ces traitements : <ul style="list-style-type: none"> - absence de rémission / échec au maintien d'une rémission ou d'un faible taux d'activité de la maladie (score IGA 0,1 ou 2) malgré un traitement quotidien par DC de puissance modérée à forte (\pm inhibiteurs de la calcineurine topiques si nécessaire) suivi pendant 28 jours ou la durée maximale recommandée selon le DC utilisé - antécédent de traitement systémique au cours de l'année précédant l'inclusion ▪ Etendue de l'atteinte cutanée de la DA supérieure à 10 % de la surface corporelle à la visite de sélection et à l'inclusion ▪ Score EASI¹⁵ ≥ 12 à la visite de sélection et ≥ 16 à l'inclusion ▪ Score IGA¹⁶ ≥ 3 à la visite de sélection et à l'inclusion ▪ Score moyen d'intensité du prurit maximal NRS¹⁷ ≥ 4 pendant la semaine précédant l'inclusion ▪ Application d'émollients à dose stable (2 fois par jour ou plus si nécessaire) pendant 14 jours précédant la randomisation ▪ Contraception chez les femmes en âge de procréer
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients contre-indiqués pour l'utilisation de DC (effets indésirables importants, risques sur la tolérance) selon l'évaluation de l'investigateur ▪ Autre pathologie cutanée pouvant interférer avec le diagnostic ou le traitement de la dermatite atopique (ex. : gale, lymphome cutané, psoriasis) ▪ Traitement par photothérapie dans les 6 semaines précédant la randomisation ▪ Traitement par médicament immunosuppresseur (méthotrexate, ciclosporine, azathioprine, mycophénolate mofétil, inhibiteurs de Janus kinase, etc.) ou par corticoïde systémique (hormis les dispensations topiques, inhalées ou intranasales) dans les 4 semaines précédant la randomisation ▪ Traitement par DC, inhibiteurs de la calcineurine topiques ou inhibiteurs de la PDE-4 topiques dans les 2 semaines précédant la randomisation ▪ Traitement par dupilumab dans les 3 mois précédant la randomisation
Schéma de l'étude	<p>L'étude ECZTRA 3 comprenait quatre périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>période de sélection</u> de 2 à 6 semaines ▪ période de 16 semaines randomisée évaluant le tralokinumab à la dose de 300 mg toutes les deux semaines après une dose de charge de 600 mg, associé aux dermocorticoïdes (DC) vs. placebo + DC ▪ <u>période de 16 semaines avec une seconde randomisation</u> des patients répondeurs du groupe tralokinumab de la première période, évaluant le tralokinumab à la dose de 300 mg toutes les deux semaines (Q2W) + DC ou 300 mg toutes les 4 semaines (Q4W) + DC ▪ <u>période de suivi de la tolérance de 14 semaines</u> après arrêt du traitement

	<p style="text-align: center;">Schéma de l'étude ECZTRA 3</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p><u>Période jusqu'à S16 (randomisation 2:1) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Groupe tralokinumab + DC : <ul style="list-style-type: none"> - tralokinumab 600 mg par voie SC en dose de charge - puis tralokinumab 300 mg par voie SC Q2W (AMM) - et une application quotidienne de dermocorticoïde (DC) sur les lésions cutanées pendant la période de traitement (furoate de mométasone 0,1 % crème, tube de 180-200 g, DC de classe III ou puissance forte dispensée par l'investigateur en même temps que le tralokinumab à chaque visite). ▪ Groupe placebo : <ul style="list-style-type: none"> - placebo par voie SC – dose de charge de 4 ml puis 2 ml Q2W - et une application quotidienne de dermocorticoïde (DC) sur les lésions cutanées pendant la période de traitement (furoate de mométasone 0,1% crème, tube de 180-200g, DC de classe III ou puissance forte dispensée par l'investigateur en même temps que le tralokinumab à chaque visite) <p><u>Période jusqu'à S32 :</u> les patients répondeurs du groupe tralokinumab + DC ont été randomisés à nouveau (1:1) pour recevoir l'un des traitements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - tralokinumab 300 mg Q2W (AMM) - tralokinumab 300 mg Q4W et du placebo Q4W en alternance (permettant de garantir l'aveugle) (AMM) <p>et une application quotidienne de dermocorticoïde (DC) sur les lésions cutanées pendant la période de traitement (furoate de mométasone 0,1 % crème, tube de 180-200g, DC de classe III ou puissance forte dispensée par l'investigateur en même temps que le tralokinumab à chaque visite)</p> <p>Les patients répondeurs du groupe placebo à la semaine 16 continuaient à recevoir le placebo Q2W + DC.</p> <p>Les patients non-répondeurs à la semaine 16 des groupes placebo et tralokinumab pouvaient être inclus dans un groupe de traitement ouvert où ils recevaient du tralokinumab 300 mg Q2W + DC.</p> <p>Les patients devaient, si besoin, utiliser le DC une fois par jour jusqu'à disparition des lésions ou sur une période maximale de 3 semaines continues pour chaque lésion.</p> <p>Sur les zones du corps où l'emploi de furoate de mométasone n'était pas adapté (selon l'évaluation de l'investigateur, ex. : visage, plis cutanés, région génitale), un DC moins puissant ou un inhibiteur de la calcineurine topique pouvaient être utilisés.</p>
<p>Traitements concomitants</p>	<p><u>Traitements concomitants autorisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Antibiotiques, antiviraux ou antifongiques par voie orale pour traiter les infections cutanées - Emollients à dose stable - Antihistaminiques par voie orale - DC moins puissants ou inhibiteurs de la calcineurine topique pouvant être utilisés sur des surfaces où le furoate de mométasone n'était pas adapté (visage, plis cutanés, régions génitales, etc.)

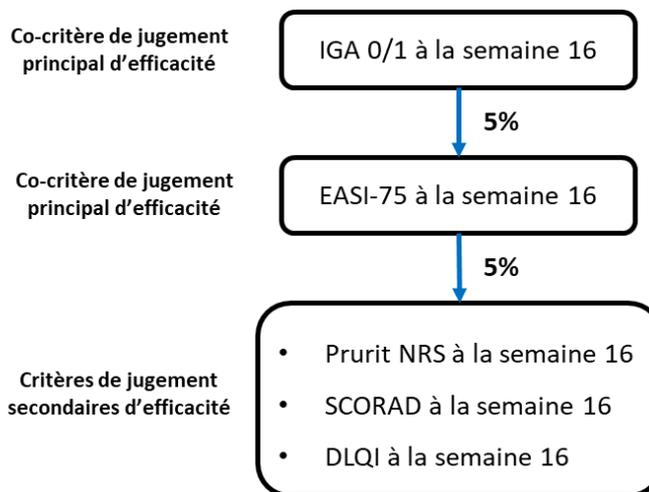
	<p><u>Traitements concomitants interdits :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tout médicament topique utilisé pour le traitement de la DA autre que le DC fourni excepté les éventuels inhibiteurs de la calcineurine topiques et DC moins puissants autorisés sur les zones sensibles, à la discrétion de l'investigateur. - Luminothérapie (UVA, UVB, PUVA, photothérapie) - Plus de 3 bains à l'eau de javel par semaine - Immunoglobulines, médicaments dérivés du sang - Corticoïdes systémiques (hors corticoïdes nasaux et inhalés) - Traitement immunosuppresseur/immunomodulateur systémique pour la DA (ciclosporine, mofétil de mycophénolate, azathioprine, méthotrexate, anti-JAKs, interféron gamma, dupilumab ou autre médicament biologique) <p><u>Traitements de secours :</u> Les investigateurs de l'étude décidaient si nécessaire de mettre les patients sous traitement de secours pour la DA, tout d'abord à l'aide de traitements locaux (DC plus puissants que le furoate de mométasone) et au bout de 14 jours en cas d'absence d'amélioration par des traitements systémiques (corticoïdes, ciclosporine, méthotrexate, mycophénolate mofétil, azathioprine, etc.) avec arrêt du traitement à l'étude.</p> <p>Les patients qui recevaient un traitement de secours étaient considérés comme non-répondeurs.</p>
<p>Co-critères de jugement principaux</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à la semaine 16 ▪ Pourcentage de répondeurs EASI-75 à la semaine 16
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients avec une amélioration (réduction ≥ 4 points) du score moyen de prurit maximal NRS hebdomadaire entre l'inclusion et la semaine 16 - Pourcentage de variation du SCORAD entre l'inclusion et la semaine 16 - Pourcentage de variation du DLQI entre l'inclusion et la semaine 16 <p><u>Critères de jugement exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S32 (tralokinumab Q2W + DC vs. placebo + DC) - Pourcentage de répondeurs EASI-75 à S32 (tralokinumab Q2W + DC vs. placebo + DC) - Quantité de DC utilisée jusqu'à S16 - Poussées de DA jusqu'à S16 - Nombre de jours sans utilisation de traitement topiques jusqu'à S16 - Pourcentage de répondeurs EASI-90 à S16 <p>Note : en l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne seront pas présentés.</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Dans l'étude de Phase IIb (NCT02347176) ayant évalué le tralokinumab 300 mg toutes les deux semaines versus placebo chez 204 patients atteints de DA modérée à sévère :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 après 12 semaines de traitement était de 26,7 % dans le groupe tralokinumab 300 mg et 11,8 % dans le groupe placebo. - Le pourcentage de répondeurs EASI-75 entre l'inclusion et la semaine 12 était de 42,5 % dans le groupe tralokinumab 300 mg et 15,5 % dans le groupe placebo. <p>Considérant un niveau de réponse attendu à la semaine 16 dans le groupe tralokinumab + DC de 30 % pour la réponse IGA 0 ou 1 et 40 % pour la réponse EASI-75, contre 15 % et 15 % respectivement pour le groupe placebo + DC, avec la randomisation 2:1, un échantillon de 369 patients devait permettre de détecter une différence de l'effet du traitement par rapport au placebo à un degré de significativité de 5 % (bilatéral) avec une puissance supérieure à 90 %, pour les deux co-critères. Prenant en compte un taux d'échec lors de la sélection des patients de 25 %, environ 492 patients devaient être enrôlés dans l'étude ECZTRA 3.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Populations d'analyse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population en intention de traiter modifiée (ITTm) : tous les patients randomisés initialement pour recevoir le tralokinumab Q2W + DC ou le placebo + DC et ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude (tralokinumab ou placebo).

- **Population Per Protocol (PP)** : patients de la population ITTm pour lesquels aucune évaluation des scores IGA ou EASI n'était réalisée, ayant pris le mauvais traitement de l'étude ou ne répondant pas aux critères d'inclusion 3, 6, 7 et 8 (voir protocole de l'étude ECZTRA 3).
- **Population de la période d'entretien** : patients initialement randomisés dans le groupe tralokinumab Q2W ayant été randomisés une seconde fois à la semaine 16 et ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude pendant la période de maintenance (semaine 16 à 32).
- **Population de tolérance** : tous les patients randomisés initialement pour recevoir le tralokinumab Q2W + DC ou le placebo + DC et ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude (identique à la population ITTm).

Les analyses statistiques des critères de jugement principaux, secondaires et exploratoires ont été réalisées avec des tests bilatéraux à un risque α de 5 %.

Les analyses des critères principaux et secondaires ont été réalisées sur la population ITTm, la différence entre les groupes de traitement étant estimée par régression logistique (modèle de Cochran-Mantel-Haenszel) avec une stratification selon l'origine géographique et la gravité de la maladie à l'inclusion.

Les co-critères de jugement principaux (score IGA 0/1 à S16 et % répondeurs EASI-75 à S16) étaient testés séquentiellement à un taux de significativité de 5 %, puis les critères de jugement secondaires d'efficacité à S16 étaient testés à 5 % avec un ajustement de la multiplicité par la méthode de Holm.



Méthode de Holm

Plan de l'analyse statistique hiérarchisée

Les critères de jugement étaient évalués selon des *estimands*, permettant de prendre en compte deux types d'événements intercurrents principaux qui influencent l'estimation de l'effet du traitement, à savoir :

- le recours à un traitement de secours
- l'arrêt du traitement à l'étude

Pour les co-critères de jugement principaux, ces *estimands* étaient définis au nombre de 3 :

- *Primary estimand* (« composite ») : différence entre les groupes de traitements de la réponse obtenue du paramètre évalué, sans recours à un traitement de secours et sans tenir compte de l'arrêt du traitement à l'étude
- *Secondary estimand* (« hypothetical ») : différence entre les groupes de traitements de la réponse obtenue du paramètre évalué, sans recours à un traitement de secours et avec aucun arrêt du traitement à l'étude
- *Tertiary estimand* (« treatment policy ») : différence entre les groupes de traitements de la réponse obtenue du paramètre évalué, sans tenir compte du recours à un traitement de secours ni de l'arrêt du traitement à l'étude

	<p>Le critère de jugement secondaire hiérarchisé du prurit maximal NRS est un critère binaire, il a été étudié selon les mêmes <i>estimands</i> que les co-critères de jugement principaux d'efficacité. Il n'y avait pas d'analyse de <i>tertiary estimand</i> pour ce critère.</p> <p>Pour les critères de jugements secondaires hiérarchisés continus (SCORAD et DLQI) les <i>estimands</i> étaient les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Primary estimand</i> : <i>hypothetical</i> - <i>Secondary estimand</i> : <i>treatment policy</i> - <i>Tertiary estimand</i> : <i>composite</i> <p><u>Analyses en sous-groupes :</u> Une analyse des co-critères principaux d'efficacité (réponse IGA 0/1 ou réponse EASI-75) selon les sous-groupes était prévue au protocole, en fonction du score IGA à l'inclusion ou de la zone géographique des patients.</p>
Principaux amendements au protocole	<p><u>Amendement 3 – Août 2018 :</u> Possibilité pour les patients de participer à l'étude de suivi à long-terme ECZTEND (LP-0162-1337)</p>

Résultats :

► Effectifs

Au total, 380 patients ont été inclus dans l'étude dont :

- 253 patients dans le groupe tralokinumab Q2W + DC
- 127 patients dans le groupe placebo + DC

A l'issue de la période initiale (semaine 16), 17 patients (6,7 %) avaient arrêté le traitement dans le groupe tralokinumab et 6 patients (4,7 %) dans le groupe placebo. Les raisons principales d'arrêt de traitement ont été un arrêt de l'étude à l'initiative du patient, la survenue d'un événement indésirable ou le manque d'efficacité.

A l'issue de la période d'entretien (semaine 32), 133 des patients répondeurs au tralokinumab Q2W et randomisés à la semaine 16 dans les groupes tralokinumab Q2W et Q4W étaient toujours sous traitement à l'étude :

- tralokinumab Q2W + DC : 68 patients
- tralokinumab Q4W + DC : 65 patients

Dans le groupe placebo + DC, 38 des 41 patients répondeurs maintenus dans l'étude à la semaine 16 avec le même traitement, étaient encore sous ce traitement à la semaine 32.

Les différentes populations d'analyse sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Populations d'analyse de l'étude ECZTRA 3

Populations d'analyse	Effectifs
Population en intention de traiter modifiée (ITTm)	378
Population per protocol (PP)	376
Population de la période d'entretien	353
Population de tolérance	378

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients inclus dans l'étude étaient âgés de 39,1 (15,2) ans en moyenne et étaient majoritairement de sexe masculin (55 %).

Les principales caractéristiques de la maladie étaient les suivantes :

- atteinte cutanée représentant 38,1 % de la surface corporelle
- maladie sévère (IGA = 3) dans 53,2 % des cas et très sévère (IGA = 4) dans 46,3 % des cas
- score moyen EASI (échelle de 0 à 72) de 29,35
- score moyen SCORAD (échelle de 0 à 103) de 67,59
- score moyen DLQI de 17,45
- score de prurit maximal moyen NRS hebdomadaire de 7,74.

Tous les patients inclus dans l'étude avaient reçu des traitements contre la DA avant l'inclusion. Il s'agissait principalement de dermocorticoïdes (98,2 %), de corticoïdes systémiques, (61,6 %) d'inhibiteurs de la calcineurine topiques ou systémiques (51,6 %), de la photothérapie (46,1 %), des antibiotiques (40 %), de ciclosporine (31,1 %), de méthotrexate (15,5 %).

► Co-critères de jugement principaux (ITTm)

Les deux co-critères de jugement principaux ont été analysés selon la séquence suivante :

- 1- pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S16,
- 2- pourcentage de répondeurs EASI-75 à S16.

Le tralokinumab Q2W + DC a été supérieur au placebo + DC sur les deux co-critères de jugement principaux :

Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S16

Après 16 semaines de traitement, et selon le *primary estimand*, le pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 a été plus important dans le groupe tralokinumab Q2W + DC (38,9 %) que dans le groupe placebo + DC (26,2 %) soit une différence de 12,4 % (IC_{95%} = [2,9 ; 21,9], p = 0,015).

Les résultats selon les deux autres *estimands*, *hypothetical* et *treatment policy*, ainsi que les analyses de sensibilité ont conduit aux mêmes conclusions que l'analyse du *primary estimand*.

Pourcentage de répondeurs EASI-75 à S16

Après 16 semaines de traitement, et selon le *primary estimand*, le pourcentage de répondeurs EASI-75 a été plus important dans le groupe tralokinumab Q2W + DC (56 %) que dans le groupe placebo (35,7 %) soit une différence de 20,21 % (IC_{95%} = [9,8 % ; 30,6 %], p < 0,001).

Les résultats selon les deux autres *estimands*, *hypothetical* et *treatment policy*, ainsi que les analyses de sensibilité ont conduit aux mêmes conclusions que l'analyse du *primary estimand*.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés (ITTm)

Phase d'induction (16 semaines) :

Le tralokinumab Q2W a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à 16 semaines : score NRS, variation du SCORAD et variation du DLQI (voir tableau 7).

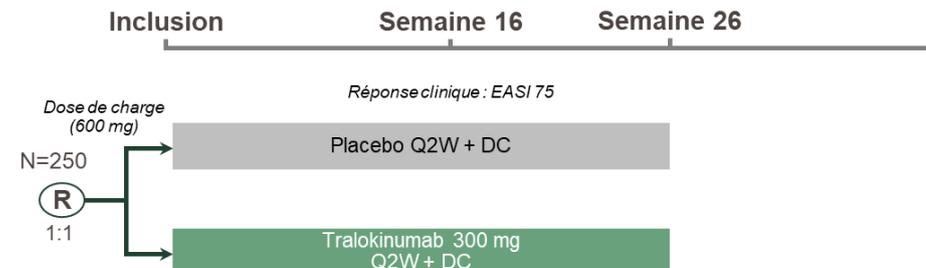
Tableau 7 : Critères de jugement secondaires hiérarchisés à la semaine 16 (population ITTm – étude ECZTRA 3)

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	ECZTRA 3			
	Tralokinumab Q2W + DC (n = 253)	Placebo + DC (n = 127)	Différence (%) (IC _{95%})	p
Répondeurs score NRS de Prurit à S16*				
N analysés	249	127		
<i>Primary estimand</i> « composite » % moyen	45,4	34,1	11,3 [0,9 ; 21,6]	0,037
Variation moyenne du SCORAD à S16 par rapport à l'inclusion				
N analysés	252	126		
<i>Primary estimand</i> « hypothetical » Variation moyenne (ET)	- 37,7 (1,25)	- 26,8 (1,80)	- 10,9 [- 15,2 ; - 6,6]	< 0,001
Variation moyenne du DLQI à S16 par rapport à l'inclusion				
N analysés	252	126		
<i>Primary estimand</i> « hypothetical » Variation moyenne (ET)	- 11,7 (0,39)	- 8,8 (0,56)	- 2,9 [- 4,3 ; - 1,6]	< 0,001

* Patients avec une réduction ≥ 4 points du score moyen hebdomadaire de prurit maximal NRS entre l'inclusion et S16.

8.1.4 Etude ECZTRA 7, *versus* placebo, en association aux dermocorticoïdes (DC) chez les patients en échec de la ciclosporine

Référence	Etude : LP0162-1346 - ECZTRA 7 En association aux DC chez les patients en échec à la ciclosporine
Clinicaltrials.gov	NCT03761537
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du tralokinumab + DC, par rapport au placebo + DC, chez des adultes atteints de DA modérée à sévère insuffisamment contrôlés ou ayant des contre-indications à la ciclosporine
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité <i>versus</i> placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, en groupes parallèles, de 26 semaines.
Date et durée de l'étude	Premier patient inclus : 13 décembre 2018 Dernière visite : 28 septembre 2020 Date du rapport de l'étude : 4 mars 2021 68 centres dans 7 pays en Europe (Allemagne, Belgique, Espagne, France, Pologne, République Tchèque, Royaume-Uni) dont 5 centres en France ayant inclus 19 patients
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adulte (≥ 18 ans) atteint de DA depuis plus d'un an ▪ Antécédent récent (< 1 an) de réponse insuffisante aux traitements topiques ou de contre-indication à ces traitements : <ul style="list-style-type: none"> - absence de rémission / échec au maintien d'une rémission ou d'un faible taux d'activité de la maladie (score IGA 0,1 ou 2) malgré un traitement quotidien par DC de puissance modérée à forte (± inhibiteurs de la calcineurine topiques si nécessaire) suivi pendant 28 jours ou la durée maximale recommandée selon le DC employé - antécédent de traitement systémique au cours de l'année précédant l'inclusion ▪ Etendue de l'atteinte cutanée de la DA supérieure à 10 % de la surface corporelle à la visite de sélection et à l'inclusion ▪ Score EASI ≥ 20 à la visite de sélection et à l'inclusion ▪ Score IGA ≥ 3 à la visite de sélection et à l'inclusion ▪ Score moyen d'intensité du prurit maximal NRS ≥ 4 pendant la semaine précédant l'inclusion ▪ Application d'émollients à dose stable (2 fois par jour ou plus si nécessaire) pendant 14 jours précédant la randomisation ▪ Antécédent concernant la ciclosporine : <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Absence d'antécédent d'exposition et impossibilité de prendre la ciclosporine pour les raisons suivantes</u> : <ul style="list-style-type: none"> - Contre-indication médicale (ex. : hypertension non-contrôlée sous traitement) ou hypersensibilité à la ciclosporine ou à un des excipients des spécialités qui la contiennent - Usage concomitant de traitements incompatibles (ex. : statines, digoxine, macrolides, antibiotiques, barbituriques, anti-épileptiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, millepertuis) - Sensibilité accrue à la néphrotoxicité de la ciclosporine (créatininémie élevée) ou de son hépatotoxicité (marqueurs hépatiques élevés), ou risque accru d'infections graves ○ <u>Antécédent d'exposition à la ciclosporine, et impossibilité de continuer ou reprendre le traitement pour les raisons suivantes</u> : <ul style="list-style-type: none"> - Intolérance ou toxicité inacceptable (créatininémie élevée, marqueurs hépatiques élevés, hypertension non-contrôlée, paresthésies, maux de tête, nausées, hypertrichose) - Réponse insuffisante définie par une poussée de DA malgré 6 semaines de ciclosporine à haute dose (5 mg/kg/jour) suivi d'une diminution à une dose de maintenance de 2 à 3 mg/kg/jour ou d'une poussée après au moins un minimum de 3 mois à la dose de maintenance. Les poussées de DA étaient définies comme une aggravation de la maladie nécessitant une intensification des

	<p>traitements (ex. : augmentation de la puissance du dermocorticoïde, modification du traitement immunosuppresseur)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nécessité d'une posologie supérieure à 5 mg/kg/jour ou d'un prolongement de la durée de traitement supérieure à ce qui est prévu dans le RCP (>1 an) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Contraception chez les femmes en âge de procréer
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients contre-indiqués pour l'utilisation de DC (effets indésirables importants, risques sur la tolérance) selon l'investigateur ▪ Autre pathologie cutanée pouvant interférer avec le diagnostic ou le traitement de la DA (ex. : gale, lymphome cutané, psoriasis) ▪ Traitement par photothérapie dans les 6 semaines précédant la randomisation ▪ Traitement par médicament immunosuppresseur (méthotrexate, ciclosporine, azathioprine, mycophénolate mofétil, inhibiteurs de Janus kinase, etc.) ou par corticoïde systémique (excepté les dispensations topiques, inhalées ou intranasales) dans les 4 semaines précédant la randomisation ▪ Traitement par inhibiteurs de la PDE-4 topiques dans les 2 semaines précédant la randomisation ▪ Traitement par dupilumab dans les 3 mois précédant la randomisation
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude ECZTRA 7 comprenait trois périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>période de sélection</u> de 2 à 6 semaines ▪ <u>période de 26 semaines randomisée</u> évaluant le tralokinumab 300 mg Q2W après une dose de charge de 600 mg, associé aux DC vs. placebo + DC ▪ <u>période de suivi de la tolérance</u> de 14 semaines après arrêt du traitement  <p style="text-align: center;">Schéma de l'étude ECZTRA 7</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Groupe tralokinumab + DC : <ul style="list-style-type: none"> - tralokinumab 600 mg SC en dose de charge - puis tralokinumab 300 mg SC Q2W (AMM) - une application quotidienne de dermocorticoïde (DC) sur les lésions cutanées pendant la période de traitement (furoate de mométasone 0,1 % crème, tube de 180-225g, DC de classe III ou puissance forte dispensée par l'investigateur en même temps que le tralokinumab à chaque visite) ▪ Groupe placebo + DC : <ul style="list-style-type: none"> - placebo par voie SC avec une dose de charge de 4 ml puis 2 ml Q2W - une application quotidienne de dermocorticoïde (DC) sur les lésions cutanées pendant la période de traitement (furoate de mométasone 0,1% crème, tube de 180-225g, DC de classe III ou puissance forte dispensée par l'investigateur en même temps que le tralokinumab à chaque visite) <p>Les patients devaient utiliser le DC une fois par jour jusqu'à disparition des lésions, ou sur une période maximale de 3 semaines continues pour chaque lésion. Sur les zones du corps où l'emploi de furoate de mométasone n'était pas adapté (à la discrétion de l'investigateur, ex. : visage, plis cutanés, région génitale), un DC moins puissant ou un inhibiteur de la calcineurine topique pouvaient être utilisés.</p>
<p>Traitements concomitants</p>	<p><u>Traitements concomitants autorisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Antibiotiques, antiviraux ou antifongiques par voie orale pour traiter les infections cutanées - Emollients à dose stable - Antihistaminiques par voie orale

	<p><u>Traitements concomitants interdits :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tout médicament topique de puissance très forte utilisé pour le traitement de la DA autre que le DC fourni et les éventuels inhibiteurs de la calcineurine topiques et DC moins puissants autorisés sur les zones sensibles aux DC puissants. - Luminothérapie (UVA, UVB, PUVA, photothérapie) - Plus de 3 bains à l'eau de javel par semaine - Immunoglobulines, médicaments dérivés du sang - Corticoïdes systémiques (hors corticoïdes nasaux et inhalés) - Traitement immunosuppresseur/immunomodulateur systémique pour la DA <p><u>Traitements de secours :</u></p> <p>Les investigateurs de l'étude décidaient si nécessaire de mettre les patients sous traitement de secours pour la DA, tout d'abord à l'aide de traitements locaux (DC plus puissants que le furoate de mométasone) pendant au moins 14 jours avant d'escalader avec des traitements systémiques en cas d'absence d'amélioration (corticoïdes, ciclosporine, méthotrexate, mycophénolate mofétil, azathioprine, etc.). Les patients recevant des traitements de secours systémiques devaient arrêter le traitement de l'étude.</p> <p>Les patients qui recevaient un traitement de secours étaient considérés comme non-répondeurs.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Pourcentage de patients répondeurs EASI-75 à la semaine 16.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients avec une amélioration (réduction \geq 4 points) du score moyen de prurit maximal NRS hebdomadaire entre l'inclusion et la semaine 16 - Variation du SCORAD entre l'inclusion et la semaine 16 - Pourcentage de variation du DLQI entre l'inclusion et la semaine 16 - Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à la semaine 16 - Pourcentage de répondeurs EASI-75 à la semaine 26 - Pourcentage de patients avec une amélioration (réduction \geq 4 points) du score moyen de prurit maximal NRS hebdomadaire entre l'inclusion et la semaine 26 - Variation du SCORAD entre l'inclusion et la semaine 26 - Variation du DLQI entre l'inclusion et la semaine 26 - Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à la semaine 26 <p><u>Critères de jugement exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Quantité de DC utilisée jusqu'à la semaine 16/26 - Nombre de jours sans utilisation de traitement topiques jusqu'à la semaine 16/26 - Pourcentage de répondeurs EASI-50 à la semaine 16 - Pourcentage de répondeurs EASI-90 à la semaine 16 - IGA 0 ou 1, EASI-75, SCORAD, Prurit maximal NRS, DLQI, Score de sommeil NRS, SF-36, POEM, HADS et EQ-5D-5L à chaque visite <p>Note : en l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne seront pas présentés.</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Dans l'étude de Phase IIb (NCT02347176) ayant évalué le tralokinumab 300 mg toutes les deux semaines versus placebo chez 204 patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 après 12 semaines de traitement était de 26,7 % dans le groupe tralokinumab 300 mg et 11,8 % dans le groupe placebo. le pourcentage de répondeurs EASI-75 était de 42,5 % dans le groupe tralokinumab 300 mg et 15,5 % dans le groupe placebo. <p>Considérant un niveau de réponse attendu à la semaine 16 dans le groupe tralokinumab + DC de 40 % pour le pourcentage de répondeurs EASI-75, contre 15 % pour le groupe placebo + DC, avec la randomisation 1:1, un échantillon de 250 patients permettrait de détecter une différence de l'effet du traitement par rapport au placebo à un degré de significativité de 5 % (bilatéral) avec une puissance supérieure à 99 %.</p> <p>Considérant un niveau de réponse attendu à la semaine 16 dans le groupe tralokinumab + DC de 30 % pour le pourcentage de répondeurs pour le prurit maximal NRS, contre 15 % pour le groupe placebo + DC, l'étude aurait une</p>

puissance de 80 % de pouvoir conclure sur le critère de jugement principal et le critère de jugement secondaire sur le prurit.

Populations d'analyse :

- **Population en intention de traiter modifiée (ITTm) :** tous les patients randomisés initialement pour recevoir le tralokinumab Q2W + DC ou le placebo + DC et ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude (tralokinumab ou placebo).
- **Population de tolérance :** tous les patients randomisés initialement pour recevoir le tralokinumab Q2W + DC ou le placebo + DC et ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude (identique à la population ITTm)
- **Population de tolérance après période de suivi :** pour les patients exposés au traitement à l'étude durant la période de suivi de 14 semaines.

Les analyses statistiques des critères de jugement principaux, secondaires et exploratoires ont été réalisées avec des tests bilatéraux à un risque α de 5 %.

Les analyses des critères principaux et secondaires ont été réalisées sur la population en intention de traiter modifiée (ITTm), la différence entre les groupes de traitement étant estimée par régression logistique (modèle de Cochran-Mantel-Haenszel) avec la gravité de la maladie à l'inclusion et l'antécédent de traitement par la ciclosporine comme facteurs de stratification. Les critères secondaires avaient un facteur de stratification supplémentaire : l'origine géographique (Allemagne vs autres pays),

Le critère principal d'efficacité (% répondeurs EASI-75 à S16) a été testé à un taux de significativité de 5 %, puis les critères secondaires d'efficacité à S16 puis S26 ont été testés à un taux de significativité de 5 % avec un ajustement de la multiplicité de façon séquentiel.

Méthode d'analyse des résultats

Critère de jugement principal d'efficacité

EASI-75 à la semaine 16

5%

Critères de jugement secondaires d'efficacité

1. Prurit NRS à la semaine 16
2. SCORAD à la semaine 16
3. DLQI à la semaine 16
4. IGA 0/1 à la semaine 16
5. EASI-75 à la semaine 26
6. Prurit NRS à la semaine 26
7. SCORAD à la semaine 26
8. DLQI à la semaine 26
9. IGA 0/1 à la semaine 26

Plan de l'analyse statistique hiérarchisée

Les critères de jugement ont été évalués selon des *estimands*, permettant de prendre en compte trois types d'événements intercurrents principaux qui influencent l'estimation de l'effet du traitement, à savoir :

- le recours à un traitement de secours
- l'arrêt du traitement à l'étude
- l'influence de la pandémie de COVID-19 sur l'observance des patients et le déroulement normal de l'étude, à savoir la première occurrence de l'un des trois scénarios suivants :
 - o arrêt du traitement à l'étude à cause de la pandémie de COVID-19
 - o prise de traitement de secours pour des raisons d'impossibilité de prendre le traitement à l'étude, à cause de la pandémie de COVID-19
 - o interruption prolongée du traitement à l'étude à cause de la pandémie de COVID-19

Pour le critère de jugement principal, ces *estimands* ont été définis au nombre de 4 :

	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Primary estimand</i> (« <i>COVID-19 modified composite</i> ») : différence entre les groupes de traitements de la réponse obtenue sur le paramètre évalué, sans recours à un traitement de secours ou sans arrêt du traitement à l'étude, comme si la pandémie de COVID-19 n'avait pas eu lieu - <i>Secondary estimand</i> (« <i>composite</i> ») : différence entre les groupes de traitements de la réponse obtenue sur le paramètre évalué, sans recours à un traitement de secours ou sans arrêt du traitement à l'étude, sans tenir compte de la pandémie COVID-19 - <i>Tertiary estimand</i> (« <i>treatment policy</i> ») : différence entre les groupes de traitements de la réponse obtenue sur le paramètre évalué, sans tenir compte du recours à un traitement de secours ni de l'arrêt du traitement à l'étude, comme si la pandémie de COVID-19 n'avait pas eu lieu - <i>Quaternary estimand</i> (« <i>hypothetical</i> ») : différence entre les groupes de traitements de la réponse obtenue sur le paramètre évalué, sans recours à un traitement de secours et avec aucun arrêt du traitement à l'étude, comme si la pandémie de COVID-19 n'avait pas eu lieu <p>Les critères de jugements secondaires hiérarchisés binaires ont été étudiés selon les mêmes <i>estimands</i> que le critère de jugement principal d'efficacité.</p> <p>Pour les critères de jugements secondaires hiérarchisés continus les <i>estimands</i> ont été les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Primary estimand</i> : <i>hypothetical</i> - <i>Secondary estimand</i> : <i>treatment policy</i> - <i>Tertiary estimand</i> : <i>COVID-19 modified composite</i> <p><u>Analyses en sous-groupes :</u> Une analyse du critère principal d'efficacité (réponse EASI-75) ainsi que des critères secondaires d'efficacité (réponse IGA 0/1, prurit maximal NRS, SCORAD, DLQI) était prévue au protocole selon les sous-groupes prédéfinis : sexe, antériorité de traitement par ciclosporine, score IGA à l'inclusion, pays (Allemagne / autre pays) et âge à l'inclusion (≤ 65 ans ; > 65 ans).</p>
Principaux amendements au protocole	<p><u>Amendement 3 – Juin 2020 :</u> Modification du plan d'analyse statistique pour tenir compte de l'impact de la pandémie à COVID-19 sur le recueil des données et la conduite de l'étude. Ajout de critères exploratoires d'efficacité</p> <p><u>Amendement 1 – Novembre 2018 :</u> Possibilité pour les patients de participer à l'étude de suivi à long-terme ECZTEND (LP-0162-1337)</p>

Résultats

► Effectifs

Au total, 277 patients ont été inclus dans l'étude, dont :

- 140 dans le groupe tralokinumab Q2W + DC
- 137 dans le groupe placebo + DC.

Deux patients du groupe tralokinumab Q2W + DC n'ont pas reçu de dose de traitement.

A l'issue de la période de traitement (semaine 26), 13 patients (9,3 %) avaient arrêté le traitement dans le groupe tralokinumab et 17 patients (12,4 %) dans le groupe placebo. Les raisons principales d'arrêt de traitement étaient l'arrêt de l'étude décidée par le patient, la survenue d'un événement indésirable, le manque d'efficacité ou la pandémie de COVID-19.

Les différentes populations d'analyse de l'étude ECZTRA 7 sont présentées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Populations d'analyse dans l'étude ECZTRA 7

Population d'analyse	Effectifs
Population d'analyse principale (ITTm)	275
Population de tolérance	275
Population de tolérance après période de suivi	158

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients inclus dans cette étude étaient en moyenne âgés de 36,5 ans et étaient majoritairement de sexe masculin (59,6 %).

La DA était diagnostiquée chez les patients depuis l'enfance, en moyenne à l'âge de 10,3 ans.

Les principales caractéristiques de la maladie étaient les suivantes :

- atteinte cutanée de 54,7 % du corps,
- maladie sévère (IGA = 3) dans 50,2 % des cas et très sévère (IGA = 4) dans 49,8 % des cas,
- score moyen EASI (échelle de 0 à 72) de 32,95,
- score moyen SCORAD (échelle de 0 à 103) de 70,51,
- score moyen DLQI de 16,11,
- score de prurit maximal moyen NRS hebdomadaire de 7,37.

Tous les patients avaient reçu des traitements pour la DA avant l'inclusion. Il s'agissait principalement de dermocorticoïdes (99,6 %), de corticoïdes systémiques (68,2 %), d'inhibiteurs de la calcineurine topiques ou systémiques (67,9 %), de la photothérapie (58,8 %), du méthotrexate (17,7 %) ou d'antibiotiques (43,7 %). De plus, la plupart des patients avait rapporté un traitement antérieur par ciclosporine (74,7 %), dont près des deux tiers d'une durée de plus de 12 semaines (50,9 %). Chez les patients qui n'avaient pas reçu de ciclosporine, 18,8 % avaient des contre-indications à ce traitement et 17,7 % avaient reçu principalement du méthotrexate.

► Critère de jugement principal (ITTm)

Pourcentage de répondeurs EASI-75 à S16

Après 16 semaines de traitement, et selon le *primary estimand*, le pourcentage de répondeurs EASI-75 a été plus important dans le groupe tralokinumab Q2W + DC que dans le groupe placebo + DC : **64,2 % versus 50,5 % respectivement, soit une différence de 14,1 % (IC_{95%} = [2,5 % ; 25,7 %], p = 0,018).**

Les analyses complémentaires (*secondary estimand*, *tertiary estimand*, *quaternary estimand* et analyses de sensibilité) ont confirmé l'analyse principale (p < 0,05 dans toutes les analyses).

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés (ITTm)

Pourcentage de patients avec une amélioration (réduction ≥ 4 points) du score moyen de prurit maximal NRS hebdomadaire entre l'inclusion et la semaine 16

Après 16 semaines de traitement, selon le *primary estimand*, aucune différence significative n'a été observée entre le tralokinumab + DC et le placebo + DC sur le pourcentage de patients avec une amélioration du NRS : 45,5 % versus 35,6 %, soit une différence de 9,7 % (IC_{95%} = [-2,0 ; 21,4], p = 0,106, NS).

Ce résultat étant non significatif, l'analyse des critères de jugement secondaires suivants dans la ligne hiérarchique devenait exploratoire ; les résultats sur ces autres critères ne seront donc pas présentés.

8.1.5 Données à long terme issues de l'étude ECZTEND

Les patients ayant participé à différentes études sur le tralokinumab (principalement les études ECZTRA 1, 2, 3 et 7) ont pu intégrer une étude ouverte de suivi à long terme, l'étude ECZTEND, au cours de laquelle tous les patients étaient traités par tralokinumab 300 mg Q2W. L'objectif principal était l'évaluation de la tolérance à long terme, l'évaluation de l'efficacité étant un objectif secondaire, donc exploratoire, de l'étude. Un total de 1174 patients, issus majoritairement des études de phase III (87,3 %), a été inclus dans cette étude de suivi. Le protocole de l'étude et les résultats concernant

les effectifs de l'étude, les caractéristiques des patients et la tolérance sont détaillés dans le paragraphe Tolérance.

Les résultats sur les critères de jugements secondaires de l'étude ECZTEND utilisés comme critères de jugement principaux dans les études de phase III d'efficacité sont présentés ci-après à titre indicatif étant donné la nature exploratoire de ces données. Les pourcentages de répondeurs EASI-90, critère plus contraignant que l'EASI-75 sont également présentés.

Pourcentage de répondeurs IGA 0/1 : 30,6 % à l'inclusion des patients, 49,8 % à la semaine 16 et 49,3 % à la semaine 56.

Pourcentage de répondeurs EASI-75 : 61,1 % à l'inclusion, 80,7 % à la semaine 16 et 81,1 % à la semaine 56.

Pourcentage de répondeurs EASI-90 : 34,6 % à l'inclusion, 55,9 % à la semaine 16 et 59,7 % à la semaine 56.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3 à l'aide du questionnaire DLQI, évalué en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé dans ces études.

Le score de qualité de vie DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) est un 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.

Résultats :

Dans l'étude ECZTRA 1 :

Après 16 semaines de traitement, le DLQI a diminué de -7,1 par rapport à l'inclusion dans le groupe tralokinumab Q2W *versus* -5,0 dans le groupe placebo, soit une différence intergroupe de -2,1 (IC_{95%} = [-3,4 ; -0,8], $p = 0,002$).

Dans l'étude ECZTRA 2 :

Après 16 semaines de traitement, le DLQI a diminué de -8,8 par rapport à l'inclusion dans le groupe tralokinumab Q2W *versus* -4,9 dans le groupe placebo, soit une différence de -3,9 (IC_{95%} = [-5,2 ; -2,6], $p < 0,001$).

Dans l'étude ECZTRA 3 :

Après 16 semaines de traitement, le DLQI avait diminué de -11,7 par rapport à l'inclusion dans le groupe tralokinumab Q2W + DC *versus* -8,8 dans le groupe placebo + DC, soit une différence de -2,9 (IC_{95%} = [-4,3 ; -1,6] $p < 0,001$).

Bien que statistiquement significatives, les différences observées ne sont pas cliniquement pertinentes car inférieures au seuil de pertinence clinique de 4 points.

Dans l'étude ECZTRA 7, la qualité de vie évaluée par le score DLQI était incluse dans les critères de jugement secondaires hiérarchisés, toutefois, en l'absence de différence significative entre les groupes de traitements sur le premier critère de la séquence hiérarchique, il ne pouvait être procédé à l'analyse de ce critère.

8.2.1 Données à long terme issues de l'étude ECZTEND

Les patients ayant participé aux différentes études sur le tralokinumab ont pu intégrer une étude ouverte de suivi à long terme, l'étude ECZTEND, au cours de laquelle tous les patients étaient traités par tralokinumab 300 mg Q2W, et dont l'objectif principal était l'évaluation de la tolérance à long terme, l'évaluation de l'efficacité étant un objectif secondaire exploratoire de l'étude. Un total de 1174 patients issus de 9 études différentes a été inclus dans cette étude de suivi. Le protocole de l'étude et les résultats concernant les effectifs de l'étude, les caractéristiques des patients et la tolérance sont détaillés dans le paragraphe Tolérance.

Les résultats sur les critères de jugements utilisés comme critères de jugement principaux dans les études de phase III sont présentés ci-après à titre indicatif étant donné la nature exploratoire de ces données. Les pourcentages de répondeurs EASI-90, critère plus contraignant que l'EASI-75 seront également présentés.

Pourcentage de répondeurs IGA 0/1 : 30,6 % à l'inclusion des patients, 49,8 % à la semaine 16 et 49,3 % à la semaine 56.

Pourcentage de répondeurs EASI-75 : 61,1 % à l'inclusion, 80,7 % à la semaine 16 et 81,1 % à la semaine 56.

Pourcentage de répondeurs EASI-90 : 34,6 % à l'inclusion, 55,9 % à la semaine 16 et 59,7 % à la semaine 56.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques initiales

8.3.1.1 Chez les patients qui nécessitent un traitement systémique

La tolérance du tralokinumab a été évaluée dans 5 études randomisées comparatives réalisées chez des patients atteints de DA modérée à sévère :

- Etudes de Phase III ECZTRA 1 et 2, ayant évalué le tralokinumab en monothérapie vs. placebo, avec une durée totale de 52 semaines de traitement (n = 802 + 794)
- Etude de Phase III ECZTRA 3, ayant évalué le tralokinumab en association aux DC vs. placebo + DC pendant une durée de 32 semaines (n = 380)
- Etude de Phase II ECZTRA 5, ayant évalué la réponse aux vaccins à des patients recevant du tralokinumab (n = 215)
- Phase IIb de recherche de dose sur une durée de 16 semaines (n = 204)

Les données présentées ci-après concernent la population des études citées à l'exception des patients ayant été traités par une dose de 45 mg ou 150 mg dans l'étude de recherche de dose.

► Période initiale de 16 semaines : tralokinumab en monothérapie

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 69,0 % dans le groupe tralokinumab et de 71,5 % dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquents, respectivement dans les groupes, tralokinumab et placebo, ont été :

- Dermatitis atopique : 21,3 % versus 35,9 %
- Infections virales des voies respiratoires hautes : 15,7 % versus 14,6 %
- Infections des voies respiratoires hautes : 5,7 % versus 4,8 %
- Conjonctivite : 5,1 % versus 1,8 %.

► Période initiale de 16 semaines : tralokinumab en association aux DC

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 71,4 % dans le groupe tralokinumab Q2W + DC et de 66,7 % dans le groupe placebo + DC.

Les EI les plus fréquents, respectivement dans les groupes, tralokinumab et placebo, ont été :

- Dermatite atopique : 2,4 % versus 7,9 %
- Infections virales des voies respiratoires hautes : 19,4 % versus 11,1 %
- Conjonctivite : 11,1 % versus 3,2 %
- Céphalée : 8,7 % versus 4,8 %
- Infections des voies respiratoires hautes : 7,5 % versus 4,8 %
- Réactions au site d'injection : 6,7 % versus 0,0 %.

► Période de la semaine 16 à la semaine 52 : tralokinumab en monothérapie

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 73,0 % et 66,1 % dans les groupes tralokinumab Q2W et Q4W et de 70,4 % dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquents, respectivement dans les groupes, tralokinumab Q2W/Q4W et placebo, ont été :

- Dermatite atopique : 15,1 %/17,0 % versus 13,3 %
- Infections virales des voies respiratoires hautes : 14,5 %/14,5 % versus 10,0 %
- Infections des voies respiratoires hautes : 9,4 %/6,7 % versus 5,0 %
- Réactions au site d'injection : 5,7 %/6,7 % versus 0,0 %.

► Période de la semaine 16 à la semaine 32 : tralokinumab en association aux DC

Chez les patients répondeurs à S16 ayant poursuivi un traitement par tralokinumab ou par placebo, le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 69,6 %/59,4 dans les groupes tralokinumab Q2W /Q4W+ DC et de 63,4 % dans le groupe placebo + DC.

Les EI les plus fréquents, respectivement dans les groupes, tralokinumab Q2W/Q4W + DC et placebo + DC, ont été :

- Infections virales des voies respiratoires hautes : 17,4 %/13,0 % versus 17,1 %
- Infections des voies respiratoires hautes : 10,1 %/4,3 % versus 4,9 %
- Réactions au site d'injection : 7,2 %/5,8 % versus 0,0 %.
- Conjonctivite : 5,8 %/0,0 % versus 2,4 %
- Céphalée : 2,9 %/7,2 % versus 2,4 %

► Décès

Au cours des études qui ont évalué le tralokinumab dans la DA, 2 décès ont été rapportés chez des patients traités par tralokinumab avec de nombreuses comorbidités et polymédiqués. Ces décès n'ont pas été liés à la prise de tralokinumab.

De plus, 3 décès ont été rapportés après le gel des données : 2 dans l'étude ECZTRA 1, 1 dans l'étude ECZTRA 2, parmi lesquels un cas de carcinome épidermoïde métastatique a été considéré comme possiblement lié au traitement par l'investigateur.

► EI d'intérêt particulier

Plusieurs EI d'intérêt ont été évalués au cours de la période initiale de façon combinée pour les études ECZTRA 1, 2 et 3. Il n'a pas été retrouvé d'éléments permettant d'associer le tralokinumab à un risque plus élevé de développer les affections suivantes :

- infections cutanées nécessitant un traitement systémique
- eczéma herpétiforme
- infections graves et sévères (dont endoparasitoses, infections opportunistes et tuberculose)
- développement de cancers
- choc anaphylactique et réactions allergiques graves
- troubles de l'immunité
- troubles psychiatriques et idées suicidaires
- événements cardiovasculaires d'intérêt
- événements indésirables rares

Les EI d'intérêt particulier d'« affections oculaires » (classés en conjonctivites, kératoconjunctivites et kératites par les investigateurs) étaient retrouvés chez 7,9 % des patients sous tralokinumab vs. 3,4 % des patients sous placebo.

Les EI d'intérêt particulier de « réactions au site d'injection » ont été retrouvés chez 7,2 % des patients sous tralokinumab vs. 3,0 % des patients sous placebo.

8.3.1.2 Chez les patients en échec de la ciclosporine : étude ECZTRA 7

► Exposition

Dans l'étude ECZTRA 7, les traitements à l'étude (tralokinumab Q2W et placebo) ont été associés aux DC.

L'exposition moyenne par patient au traitement a été de 0,474 patients-années (PA) dans le groupe tralokinumab + DC et de 0,477 PA dans le groupe placebo + DC. La plupart des patients (93,5 % et 95,6 % respectivement) ont été exposés au traitement à l'étude pendant au moins 16 semaines.

► Période de traitement de 26 semaines

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de 77,5 % dans le groupe tralokinumab +DC et de 78,8 % dans le groupe placebo + DC.

Les EI étaient principalement de sévérité d'intensité légère à modérée, s'étant résolus pour la plupart. L'incidence et les taux des EI de sévérité importante a été de 2,2% dans le groupe tralokinumab + DC et de 5,8 % dans le groupe placebo + DC.

Les EI les plus fréquents, respectivement dans les groupes tralokinumab + DC et placebo + DC, ont été :

- infections virales des voies aériennes supérieures (principalement rhinite) : 26,8 % vs. 25,5 % ;
- céphalées : 15,2 % vs. 9,5 % ;
- dermatite atopique : 5,1 % vs. 11,7 % ;
- infections des voies aériennes supérieures : 7,2 % vs. 7,3 %.

Les EI ont été considérés comme potentiellement liés au traitement chez 37,7 % des patients du groupe tralokinumab + DC et chez 31,4 % des patients du groupe placebo + DC. Il s'agissait principalement des infections virales des voies aériennes supérieures (5,8 % dans le groupe tralokinumab + DC vs. 6,6 % dans le groupe placebo + DC) et un prurit (3,6 % vs 1,5 % respectivement).

Les autres EI possiblement liés au traitement les plus fréquents ont été rapportés chez moins de 3 % des patients dans les deux groupes (infections des voies aériennes supérieures, conjonctivite, DA, alopecie diffuse, douleur au site d'injection et céphalées).

Des EI graves (EIG) 11 EIG ont été rapportés chez 7 patients, dont un seul chez un patient du groupe tralokinumab Q2W + DC (« appendicite », considérée comme non reliée au traitement par l'investigateur).

Cinq EI ont conduit à l'arrêt du traitement à l'étude chez 4 patients dont :

- dans le groupe tralokinumab + DC : 1 EI d'intensité légère de douleur au site d'injection, considéré par l'investigateur comme potentiellement relié au traitement à l'étude, et résolutif ;
- dans le groupe placebo + DC :
 - 1 EIG d'accident vasculaire cérébral, considéré comme potentiellement relié au traitement à l'étude,
 - 1 EIG de dépression et 1 EIG d'idées suicidaires d'intensité modérée, survenus chez 1 patient, considérés comme potentiellement reliés au traitement à l'étude, et de résolution inconnue,
 - 1 EI d'aggravation de dermatite atopique, d'intensité modérée, considéré comme non-relié au traitement à l'étude et résolutif.

Aucun décès n'est survenu pendant l'étude.

► Période de suivi post-traitement (semaines 26 à 40)

Au total 4 EI sont survenus chez 4 patients (5,3 %) précédemment traités par tralokinumab Q2W + DC et 12 EI sont survenus chez 6 patients (7,2 %) précédemment traités par placebo + DC. Il s'agissait principalement d'infections virales des voies aériennes hautes (2,7 % dans le groupe tralokinumab + DC vs. 1,2 % dans le groupe placebo + DC).

Un seul EI « infection des voies aériennes inférieures » a été considéré comme potentiellement relié au traitement à l'étude chez un patient traité dans le groupe placebo + DC. Cet EI a été rapporté comme non-grave, de sévérité d'intensité modérée et résolutif.

► EI d'intérêt particulier

Quatre EI étaient définis au protocole comme des EI d'intérêt particulier en raison du mécanisme d'action du tralokinumab : les infections cutanées nécessitant un traitement systémique, l'eczéma herpétiforme, les affections oculaires et les cancers diagnostiqués après la randomisation.

Infections cutanées nécessitant un traitement systémique : 14 cas ont été rapportés chez 1 patient du groupe tralokinumab + DC (1 EI : « dermatite infectée », non-grave, de sévérité d'intensité légère et considéré comme non-relié au traitement à l'étude et résolutif) et chez 9 patients du groupe placebo + DC (13 EI, non-graves et de sévérité d'intensité légère à modérée, dont 6 ont été considérés comme potentiellement reliés au traitement à l'étude, tous résolutifs sauf un EI de « infection cutanée staphylococcique » non résolutif).

Eczéma herpétiforme : 2 cas ont été rapportés chez 1 patient du groupe tralokinumab Q2W + DC pendant la période de traitement. Ils étaient non-graves et de sévérité d'intensité légère, considérés comme potentiellement reliés au traitement et résolutifs.

Affections oculaires : 26 cas rapportés dont 17 chez 15 patients du groupe tralokinumab + DC et 9 cas chez 7 patients du groupe placebo + DC. La totalité des 26 EI était de sévérité d'intensité légère à modérée, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement à l'étude et 11 EI ont été considérés comme potentiellement reliés au traitement à l'étude. Sur les 26 EI, 20 se sont résolus à la fin de l'étude. La plupart de ces EI était des conjonctivites classées en « conjonctivites », « conjonctivites allergiques » et « conjonctivites virales » (15 EI sur 17 dans le groupe tralokinumab + DC et 8 EI sur 9 dans le groupe placebo + DC).

Un EI de kératoconjonctivite a été rapporté chez un patient du groupe tralokinumab Q2W + DC et 2 EI de kératite ont été rapportés chez 2 patients, un dans chaque groupe de traitement.

Cancers diagnostiqués après la randomisation : aucun cas.

8.3.2 Données de tolérance à long terme : Etude ECZTEND (rapport intermédiaire)

Référence	Etude : LP0162-1337 – ECZTEND Rapport intermédiaire au 30 avril 2020
Clinicaltrials.gov	NCT03587805
Objectif principal de l'étude	Evaluer la tolérance à long terme du tralokinumab chez des patients atteints de DA modérée à sévère ayant participé aux études avec le tralokinumab.
Type de l'étude	Phase III prospective, multicentrique, de suivi à long terme ouverte.
Date et durée de l'étude	Premier patient inclus : 18 septembre 2018 Dernière visite : étude en cours Date du rapport de l'étude : 27 avril 2021 (rapport intermédiaire) 235 centres dans 10 pays (Europe, Amérique du Nord, Japon) dont 10 centres en France ayant inclus 48 patients
Principaux critères d'inclusion	▪ Patient ayant participé à une étude précédente avec le tralokinumab (LP0162-1325, -1326, -1334, -1339, -1341, -1342, -1343, -1346, et TRA-WEI-0015-I) : « étude-source »

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Application d'émollients à dose stable (2 fois par jour ou plus si nécessaire) pendant 14 jours précédant l'instauration. ▪ Patient capable et volontaire pour s'auto-injecter le tralokinumab à la maison (ou qu'un personnel soignant le fasse pour lui), à partir de la 4^e visite (3 visites avec injection à l'hôpital et éducation thérapeutique au démarrage de l'étude).
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dernière injection reçue dans l'étude-source plus de 26 semaines avant la première injection de tralokinumab dans ECZTEND ▪ Patient ayant eu un EIG considéré comme potentiellement relié au tralokinumab par l'investigateur dans l'étude-source ▪ Patient ayant eu un EI considéré comme potentiellement relié au tralokinumab ayant entraîné un arrêt temporaire du traitement dans l'étude-source ▪ Traitement par médicament immunosuppresseur (méthotrexate, ciclosporine, azathioprine, mycophénolate mofétil, inhibiteurs de Janus kinase, etc.) ou par corticoïde systémique (excepté les dispensations topiques, inhalées ou intranasales) plus de 5 demi-vies précédant la randomisation ▪ Traitement par inhibiteurs de la PDE-4 topiques dans les 2 semaines précédant la randomisation ▪ Traitement par dupilumab dans les 3 mois précédant la randomisation.
Schéma de l'étude	<p>L'étude ECZTEND comprend deux périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>une période de sélection</u> de 2 semaines ▪ <u>une période de traitement</u> d'environ 6 mois à 5 ans, selon la date à laquelle le patient est inclus dans l'étude, évaluant le tralokinumab à la dose de 300 mg Q2W après une dose de charge de 600 mg, associé aux dermocorticoïdes (DC) vs. placebo + DC.
Traitements étudiés	<p>Les patients recevaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - tralokinumab 600 mg SC (patients adultes) en dose de charge ou tralokinumab 300 mg SC (patients adolescents précédemment traités par tralokinumab dans l'étude-source LP0162-1334) - puis tralokinumab 300 mg SC Q2W. <p>Les patients pouvaient utiliser des dermocorticoïdes ou des inhibiteurs de la calcineurine topiques, à la discrétion de l'investigateur.</p>
Critère de jugement principal	Nombre d'événements indésirables (EI) survenus au cours de l'étude entre l'inclusion et la semaine 268.
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de répondeurs IGA 0/1 et/ou répondeurs EASI-75 : <ul style="list-style-type: none"> i) chez tous les patients (population ITTm) ii) chez les patients inclus au moins 60 semaines avant le gel des données. <p><u>Autres critères de jugement d'efficacité exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients répondeurs EASI-90
Taille de l'échantillon	Aucun calcul de la taille d'échantillon nécessaire n'a été réalisé compte tenu du schéma et des objectifs de l'étude. Compte tenu du recrutement des études-sources, environ 1 600 patients sont prévus.
Méthode d'analyse des résultats	<p>Les analyses étaient descriptives pour le critère de jugement principal de tolérance et les critères secondaires d'efficacité (variables catégorielles : pourcentage de patients ; variables continues : moyenne, médiane, écart-type, minimum et maximum).</p> <p><u>Populations d'analyse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population en intention de traiter modifiée (ITTm) : tous les patients provenant des études LP0162-1325, -1326, -1339 ou -1341 ayant reçu au moins une dose de tralokinumab au gel des données du 30 avril 2020. Population analysée pour l'efficacité - Population de tolérance <i>Safety Analysis Set</i> (SAS) : identique à la population ITTm.
Principaux amendements au protocole	<p><u>Amendement 2 – août 2018 :</u></p> <p>Modification des critères d'inclusion pour permettre aux patients issus de l'étude-source LP0162-1346 (ECZTRA 7) d'être inclus dans l'étude ECZTEND.</p> <p>Nécessité de réaliser un test de grossesse urinaire toutes les 4 semaines pour les patientes en âge de procréer en France (même après 16 semaines quand les visites</p>

de suivi à l'hôpital sont espacées de 8 semaines, un test devra être fourni à la patiente pour être réalisé à domicile).

Amendement 1 – juin 2018 :

Modification des critères d'inclusion pour permettre à tous les patients d'entrer dans l'étude ECZTEND directement après avoir terminé la période de traitement de l'étude-source (les patients provenant des études LP0162-1325, -1326 et -1339 (respectivement les études ECZTRA 1, 2 et 3) n'ont plus besoin de terminer ainsi la période de suivi post-traitement).

Résultats :

► Effectifs

Au total, 1174 patients ont été inclus dans l'étude ECZTEND à la date du 30 avril 2020. La majorité des patients inclus dans cette étude (87,3 %) provenaient des études ECZTRA 1 (38,3 %), ECZTRA 2 (25 %) et ECZTRA 3 (24 %).

A la date du gel des données de l'étude, 139 patients (11,8 %) avaient arrêté le tralokinumab principalement pour les raisons suivantes : perdus de vue (2,5 %), manque d'efficacité (2,0 %), survenue d'un EI (1,6 %) ou décision du patient (1,4 %).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion, les patients étaient âgés de 39,5 ans en moyenne, et parmi eux 87,1 % étaient traités par tralokinumab, et 12,9 % étaient sous placebo.

Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes :

- maladie sévère (IGA = 3) dans 27,1 % des cas et très sévère (IGA = 4) dans 6,2 % des cas
- score moyen EASI (échelle de 0 à 72) de 10,4
- score moyen SCORAD (échelle de 0 à 103) de 19,1
- score moyen DLQI de 6,1
- score de prurit maximal moyen NRS hebdomadaire de 2,6.

La majorité des patients inclus dans l'étude ECZTEND a reçu au moins une dose de tralokinumab dans les études parents (1 051 patients, 89,5 %), et le dernier traitement reçu était pour la plupart du tralokinumab (1 023 patients, 87,1 %). Un petit groupe de 28 patients (2,4 %) a reçu du tralokinumab dans l'étude-source puis ont été à nouveau randomisés pour recevoir le placebo, et continuait à prendre le placebo jusqu'à l'inclusion dans l'étude ECZTEND.

Les patients inclus dans les études pouvaient avoir reçu du tralokinumab toutes les deux ou quatre semaines ou du placebo, en association optionnelle avec des dermocorticoïdes (DC).

► Critère de jugement principal : évaluation de la tolérance

Exposition au tralokinumab

Au gel de la base au 30 avril 2020, l'exposition moyenne (ET) par patient au tralokinumab était de 54,9 (16,6) semaines, avec une durée médiane de suivi de 58,1 semaines (Min ; max : [0,0 ; 82,3]). Cela représentait une exposition de 1 091,9 PA dans le groupe des patients précédemment traités par tralokinumab et 143,8 PA dans celui des patients précédemment traités par placebo (1 235,7 PA au total).

Environ un tiers des patients (33,2 %) a réalisé la visite de la semaine 64.

Données de tolérance

Au 30 avril 2020, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI était de 71,9 % pour un total de 2 939 événements (taux de 237,8 EI/100 PA).

Les EI les plus fréquents ont été :

- infection virale des voies aériennes supérieures (rhinite) : 21,3 % des patients,
- aggravation de DA : 13,5 % des patients,
- affections gastro-intestinales : 11,5 % des patients, dont 3,4 % ont eu une diarrhée.
- infections des voies aériennes supérieures : 7,1 % des patients.

Les EI, principalement de sévérité d'intensité légère à modérée, se sont résolus pour la plupart. Le pourcentage des EI sévères a été faible (5,3 %, n = 62), principalement chez des patients récemment mis sous traitement par tralokinumab. Il s'agissait principalement de troubles cutanés (aggravation de la DA, 1,4 %) et d'infections (1,4 %) ainsi que de troubles oculaires (0,6 %).

Des événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés chez 4,7 % des patients (t4,8 EI/100 PA), principalement chez les patients précédemment traités par tralokinumab, les plus fréquents ayant été des infections (1,1 %).

Des EI considérés par l'investigateur comme potentiellement reliés au traitement ont été rapportés chez 24,2 % des patients.

Très peu d'EI ont conduit à l'arrêt du traitement (19 EI chez 19 patients [1,6 %] au total, tous sauf 1 survenus chez des patients précédemment traités par tralokinumab).

Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude.

8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le Plan de Gestion des Risques (PGR) en vigueur (version 1.0 datée du 28 mai 2021) prévoit le suivi et l'évaluation de tous les risques importants, identifiés ou potentiels, et des informations manquantes suivants :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Conjonctivite Développement de cancers
Informations manquantes	Utilisation chez la femme enceinte Tolérance à long terme

Par ailleurs, deux études de suivi de la tolérance post-autorisation (PASS) sont prévues dans le cadre du PGR :

- une étude observationnelle sur l'utilisation du tralokinumab au cours de la grossesse
- l'étude de suivi à long terme d'efficacité et de tolérance ECZTEND (débutée en 2018).

8.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité »

Les effets indésirables les plus fréquents sont des infections des voies respiratoires supérieures (23,4 % ; principalement signalées comme des rhumes ordinaires), des réactions au site d'injection (7,2 %), des conjonctivites (5,4 %) et des conjonctivites allergiques (2,0 %). »

« La sécurité à long terme du tralokinumab a été évaluée dans 2 études en monothérapie jusqu'à 52 semaines et dans 1 étude en association aux corticostéroïdes topiques jusqu'à 32 semaines. Le profil de sécurité du tralokinumab à 52 semaines et à 32 semaines, respectivement, correspondait au profil de sécurité observé jusqu'à la semaine 16. »

Le RCP décrit également des effets indésirables d'intérêt (voir les détails dans le RCP) :

- Conjonctivites et événements liés : la survenue de conjonctivites a été plus fréquente les patients sous tralokinumab que ceux sous placebo au cours de la période de traitement initiale de 16 semaines et également plus fréquente chez les patients ayant une DA sévère que ceux ayant une DA modérée (à la fois dans les groupes tralokinumab et placebo). La plupart des patients ont guéri ou étaient en cours de guérison pendant la période de traitement. Une kératite a été signalée chez 0,5 % des patients traités par tralokinumab, au cours de la période de traitement initiale. Parmi ces cas, la moitié était classée comme kératoconjonctivites, toutes étaient non graves et de sévérité légère à modérée, et aucune n'a entraîné l'arrêt du traitement.

- **Eosinophilie** : des augmentations des éosinophiles ont été plus fréquentes chez les patients traités par tralokinumab (1,3 % versus 0,3 % dans le groupe placebo), toutefois, elles ont été transitoires et le taux moyen d'éosinophiles est revenu à sa valeur à l'inclusion lors de la poursuite du traitement. Le profil de sécurité pour les patients présentant une éosinophilie était comparable au profil de sécurité de tous les patients.
- **Eczéma herpétiforme** : des cas non-graves d'eczéma herpétiforme ont été signalés chez 0,3 % des patients traités par tralokinumab et 1,5 % des patients du groupe placebo, au cours de la période de traitement initiale de 16 semaines dans l'ensemble des 5 études portant sur la DA.
- **Immunogénicité** : les réponses en anticorps anti-médicament (*Anti-drug-antibody*, ADA) n'ont pas eu d'impact sur l'exposition, la sécurité ou l'efficacité du tralokinumab.
- **Réactions au site d'injection** : la grande majorité (99 %) ont été d'intensité légère à modérée, et peu de patients (< 1 %) ont interrompu le traitement par tralokinumab. La plupart ont été de courte durée et approximativement 76 % d'entre elles se sont résolues après 1 à 5 jours.

08.4 Résumé & discussion

ADTRALZA (tralokinumab) a obtenu une AMM dans le traitement de la dermatite atopique (DA) modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Dans cette indication, le laboratoire a fourni 3 études de phase III versus placebo, randomisées, en double aveugle, les traitements étant administrés en monothérapie (études ECZTRA 1 et 2 de même protocole) ou en association aux dermocorticoïdes (étude ECZTRA 3).

Une 4^{ème} étude a été fournie dans une indication restreinte par rapport à celle de l'AMM, limitée aux patients insuffisamment contrôlés ou ayant des contre-indications à la ciclosporine (étude ECZTRA 7). Cette indication correspond au périmètre de remboursement DUPIXENT (dupilumab) et d'OLUMIANT (baricitinib), comparateurs cliniquement pertinents ADTRALZA (tralokinumab).

Par ailleurs, le laboratoire a fourni les résultats intermédiaires de l'étude ECZTEND de tolérance à long terme (5 ans), ayant inclus des patients qui avaient participé majoritairement aux études de phase III ayant évalué le tralokinumab. Dans cette étude, l'évaluation de l'efficacité était un objectif secondaire.

Le laboratoire sollicite l'inscription d'ADTRALZA (tralokinumab) dans l'indication restreinte aux patients insuffisamment contrôlés ou ayant des contre-indications à la ciclosporine.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Etudes ECZTRA 1 (n = 802), ECZTRA 2 (n = 794) et ECZTRA 3 (n = 380) :

Les patients inclus dans ces études étaient en échec des DC (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication), avaient une surface corporelle atteinte supérieure à 10 %, un score EASI \geq 12, un score IGA \geq 3 et un score NRS \geq 4. Ils ont été randomisés dans un rapport 3 :1 (études ECZTRA 1 et ECZTRA 2) et 2:1 (étude ECZTRA 3) pour recevoir le tralokinumab SC ou le placebo SC.

Dans le groupe tralokinumab, les patients ont reçu une dose de charge de 600 mg, puis une dose de 300 mg toutes les 2 semaines (Q2W) jusqu'à la semaine 16 (période d'induction). Après la semaine 16, les patients répondeurs ont été randomisés pour recevoir jusqu'à la semaine 52 (ECZTRA 1 et 2) ou la semaine 32 (ECZTRA 3) (période d'entretien) du tralokinumab 300 mg Q2W, du tralokinumab 300 mg toutes les 4 semaines (Q4W) ou le placebo. Les patients répondeurs sous placebo ont poursuivi le traitement par placebo. Dans l'étude ECZTRA 3, les traitements étaient donnés en association aux DC (DC : furoate de mométasone 0,1 % crème en tube de 180-200 g, DC de classe III ou puissance forte).

L'analyse principale a été effectuée en utilisant un *estimand* (*Primary estimand* : « composite ») selon lequel les patients répondeurs ne devaient pas avoir eu recours à un traitement de secours, avec arrêt ou non du traitement à l'étude.

Dans les trois études, le tralokinumab Q2W en monothérapie ou en association aux DC a été supérieur au placebo sur les deux co-critères de jugement principaux hiérarchisés évalués à la semaine 16 (population ITTm) :

Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S16 :

- ECZTRA 1 : 15,8 % *versus* 7,1 %, soit une différence de 8,6 % ($p = 0,002$)
- ECZTRA 2 : 22,2 % *versus* 10,9 % soit une différence de 11,1 % ($p < 0,001$)
- ECZTRA 3 (+ DC) : 38,9 % *versus* 26,2 % soit une différence de 12,4 % ($p = 0,015$)

Pourcentage de répondeurs EASI-75 à S16 :

- ECZTRA 1 : 25 % *versus* 12,7 %, soit une différence de 12,1 % ($p < 0,001$)
- ECZTRA 2 : 33,2 % *versus* 11,4 %, soit une différence de 21,6 % ($p < 0,001$)
- ECZTRA 3 (+ DC) : 56 % *versus* 35,7 %, soit une différence de 20,2 % ($p < 0,001$).

Dans les études ECZTRA 1 et 2, le tralokinumab Q2W a également été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement évalués à S16 : pourcentage de répondeurs au score de prurit NRS (réduction ≥ 4 points par rapport à l'inclusion), variation du SCORAD et du DLQI par rapport à l'inclusion.

De même, dans l'étude ECZTRA 3, le tralokinumab Q2W en association aux DC a été supérieur au placebo + DC sur les 3 critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à la semaine 16 (répondeurs NRS, variation du SCORAD et du DLQI).

Concernant les critères de jugement secondaires évalués à la semaine 52 :

- Dans l'étude ECZTRA 1 : aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le premier critère (réponse IGA 0 ou 1 - comparaison tralokinumab Q2W *versus* placebo) ;
- Dans l'étude ECZTRA 2 : une différence significative a été mise en évidence entre le tralokinumab et le placebo uniquement pour la dose Q2W sur les deux premiers critères :
 - réponse IGA 0 ou 1 : 59,3 % *versus* 25,0 % respectivement ($p = 0,004$)
 - réponse EASI-75 : 55,8 % *versus* 21,4 % respectivement ($p < 0,001$).

Etude ECZTRA 7 (n = 380) :

Les patients inclus dans cette étude, également en échec des DC, avaient une DA plus sévère caractérisée par une surface corporelle atteinte supérieure à 10 %, un score EASI ≥ 20 , un score IGA ≥ 3 et un score NRS ≥ 4 . De plus, ils étaient en échec de la ciclosporine. Ils ont été randomisés dans un rapport 1:1 pour recevoir, en association aux DC (furoate de mométasone 0,1 % crème en tube de 180-225 g, DC de classe III ou puissance forte), le tralokinumab SC Q2W (après une dose de charge de 600 mg) ou le placebo SC.

Après 16 semaines, le tralokinumab Q2W + DC a été supérieur au placebo + DC en termes de répondeurs EASI-75, seul critère de jugement principal de l'étude : 64,2 % *versus* 50,5 % respectivement, soit une différence de 14,1 % ($p = 0,018$).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le pourcentage de répondeurs NRS, premier des 9 critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Qualité de vie :

Dans les études ECZTRA 1, 2 et 3, des différences significatives ont été observées en faveur du tralokinumab par rapport au placebo sur la variation moyenne du score DLQI à la semaine 16 (critère de jugement secondaire hiérarchisé), toutefois, les différences observées étaient inférieures au seuil de pertinence clinique (< 4 points).

Dans l'étude ECZTRA 7, la qualité de vie évaluée par le score DLQI était incluse dans les critères de jugement secondaires hiérarchisés, toutefois, en l'absence de différence significative entre les groupes de traitements sur le premier critère de la séquence hiérarchique, il ne pouvait être procédé à l'analyse de ce critère.

Résultats à long terme :

Une étude d'extension à long terme (ECZTEND), ouverte, non comparative, ayant inclus des patients répondeurs issus d'études ayant évalué le tralokinumab a été mise en place. La majorité des patients inclus (87,3 %) provenaient des études ECZTRA 1 (38,3 %), ECZTRA 2 (25 %) et ECZTRA 3 (24 %). L'évaluation de l'efficacité étant un objectif secondaire de l'étude, les résultats d'efficacité doivent être considérés comme exploratoires. Lors de l'analyse intermédiaire au 30 avril

2020 (suivi moyen de 55 semaines environ), les résultats ont suggéré le maintien des réponses cliniques par rapport à l'inclusion dans l'étude d'extension en termes de répondeurs IGA 0 ou 1 et de répondeurs EASI-75.

► Tolérance

Les résultats de tolérance ont été homogènes dans l'ensemble des études.

Les effets indésirables les plus fréquents observés avec le tralokinumab ont été 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.

Les résultats de l'étude de tolérance à long terme ECZTEND, dont les résultats intermédiaires ont été présentés correspondant à une exposition moyenne de 55 semaines et médiane de 58 semaines environ (max : 82,3 semaines) n'ont pas conduit à modifier ce profil de tolérance.

► Discussion

L'efficacité du tralokinumab 300 mg toutes les 2 semaines a été démontrée dans l'indication de l'AMM, chez des adultes atteints de DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique (en échec des DC), non seulement en monothérapie mais aussi en association aux DC dans trois études de phase III versus placebo à la semaine 16. Son efficacité a également été démontrée dans une étude dans une indication restreinte par rapport à celle de l'AMM limitée aux patients les plus sévères en échec de la ciclosporine (traitement systémique). Cette indication est conforme à la place actuelle de DUPIXENT (dupilumab) et d'OLUMIANT (baricitinib) dans la stratégie thérapeutique et correspond à l'indication actuellement remboursable pour ces médicaments.

Les études sont de bonne qualité méthodologique avec hiérarchisation des critères de jugement principaux et d'une série de critères de jugement secondaires, ce qui a permis la démonstration d'une supériorité après 16 semaines de traitement, sur des critères de sévérité (réponse IGA 0 ou 1 et réponse EASI-75) et d'évaluation du prurit (répondeur NRS). En ce qui concerne la qualité de vie, les différences observées dans les études ECZTRA 1, 2 et 3, bien que statistiquement significatives, n'étaient pas cliniquement pertinentes.

Les résultats à la semaine 52 des deux études en monothérapie n'ont pas été homogènes, avec une démonstration de la supériorité au placebo en termes de réponse IGA 0 ou 1 et EASI-75 uniquement dans l'étude ECZTRA 2. Les résultats intermédiaires de l'étude d'extension avec 55 semaines supplémentaires de traitement en moyenne, ont suggéré un maintien de l'efficacité par rapport à l'inclusion. Toutefois, ces résultats ne permettent pas de tirer de conclusion robuste en raison de leur nature exploratoire et du fait que cette étude ait sélectionné des patients qui étaient déjà répondeurs au traitement. Par conséquent, il persiste des incertitudes sur le maintien de l'efficacité à long terme.

Le tralokinumab 300 mg toutes les 4 semaines a été évalué en monothérapie uniquement à la semaine 52, après randomisation à la semaine 16 des patients répondeurs au tralokinumab toutes les 2 semaines. Sa supériorité par rapport au placebo n'a pu être démontrée, toutefois ce schéma d'administration a été retenu dans l'AMM pour les patients dont la peau est blanchie ou presque blanchie après 16 semaines de traitement par tralokinumab toutes les 2 semaines. Il est précisé que la probabilité de maintenir une peau blanchie ou presque blanchie peut être diminuée avec une administration toutes les 4 semaines.

Il aurait été pertinent de disposer d'une étude comparant le tralokinumab au dupilumab, en association aux DC, chez les patients en échec de la ciclosporine, ce qui était possible dans la mesure où le dupilumab a obtenu une AMM dans la DA de l'adulte en septembre 2017 et que l'étude ECZTRA 7 chez les patients en échec de la ciclosporine a démarré en décembre 2018.

La comparaison indirecte proposée par le laboratoire ne permet pas de tirer de conclusion dans la mesure où les patients de l'étude ayant évalué le dupilumab ont été traités par des DC d'activité modérée alors que ceux de l'étude ECZTRA 7 ont été traités par des DC d'activité forte.

Les effets indésirables liés au tralokinumab ont été peu nombreux dans les études cliniques, généralement d'intensité légère à modérée, et non-graves (principalement une rhinite virale, des réactions au site d'injection, des conjonctivites) avec de rares cas d'hyperéosinophilie et d'eczéma herpétiforme. Ce profil de tolérance est similaire à celui du dupilumab. Les données à long terme de l'étude ECZTEND n'ont pas conduit à modifier ce profil. Une attention particulière doit être portée au risque de conjonctivite considéré comme risque potentiel important dans le PGR, de même que le risque de développement de tumeur du fait de l'effet immunosuppresseur du tralokinumab. Les résultats définitifs de l'étude ECZTEND sont, attendus afin de disposer d'un recul suffisant pour apprécier la tolérance à long terme du tralokinumab.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'ADTRALZA (tralokinumab) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie par rapport aux thérapeutiques disponibles.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles uniquement versus placebo et des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact sur la morbidité mais son impact sur la qualité de vie n'a pas été démontré de façon cliniquement pertinente. Toutefois, en l'absence de comparaison aux alternatives disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'ADTRALZA (tralokinumab) sur la morbidité ou la qualité de vie par rapport à ces alternatives. En conséquence, ADTRALZA (tralokinumab) apporte une réponse partielle au besoin thérapeutique partiellement couvert identifié.

08.5 Programme d'études

8.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

▮ 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, multicentrique, de suivi à long terme en ouvert	Rapport final : Q1 2025
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 1ml, 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 dermatite atopique sera menée de manière mondiale, avec un rapport d'étude prévu Q4 2024. Il s'agit de l'étude observationnelle TRACE (Tralokinumab ReAl world Clinical use).

Une étude PASS observationnelle sur l'utilisation du tralokinumab au cours de la grossesse doit être réalisée dans le cadre de l'AMM. Les résultats intermédiaires sont attendus fin 2024 et les résultats finaux mi-2030.

8.5.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 xérodémie. Il convient de traiter tous les patients hors poussées inflammatoires par des mesures adjuvantes (hygiène, émoullissants) et de traiter précocement les rechutes.

Selon les recommandations internationales^{21,22,23}, 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 n'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 deux médicaments utilisés hors-AMM, le méthotrexate et l'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 de traitements systémiques biologiques, le dupilumab (depuis 2017) et le baricitinib (depuis 2020), qui 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 le 20/08/2021 une extension d'indication dans la DA modérée à sévère de l'adulte et l'adolescent qui nécessite un traitement systémique. Cette spécialité est actuellement disponible par le biais d'une ATUc, uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements commercialisés actuellement disponibles.

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.

²¹ 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.

²² 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.

²³ 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

Place d'ADTRALZA (tralokinumab) dans la stratégie thérapeutique :

En l'état actuel des données, en l'absence de comparaison directe du tralokinumab (anti-IL13) à la ciclosporine orale après échec des traitements topiques, sa place par rapport à la ciclosporine ne peut être établie en 1^{ère} ligne de traitement systémique (après échec des dermocorticoïdes). En conséquence, la Commission de la Transparence considère qu'ADTRALZA (tralokinumab) est un traitement systémique de 2^{ème} ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

Faute de données comparatives, sa place ne peut être située par rapport aux alternatives actuellement disponibles notamment :

- DUPIXENT (dupilumab), autre traitement systémique recommandé après échec de la ciclosporine alors que cette comparaison était faisable,
- Les anti-JAK RINVOQ (upadacitinib) et OLUMIANT (baricitinib), la comparaison à ces médicaments n'était toutefois pas attendue par la Commission compte tenu de développements concomitants.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec le tralokinumab administré par voie sous-cutanée (voir rubrique 4.4 du RCP) mais aussi avec les autres traitements biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

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

010.1 Service Médical Rendu

► La dermatite atopique n'est habituellement pas une maladie grave mais dans ses formes modérées à sévères, elle a un impact important sur la qualité de vie des patients et un fort retentissement social.

► ADTRALZA 150 mg (tralokinumab), solution injectable en seringue préremplie, a un effet symptomatique suspensif.

► Faute de comparaison directe à la ciclosporine, le rapport efficacité/effets indésirables d'ADTRALZA (tralokinumab) n'est pas établi chez les adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en échec des traitements topiques et naïfs de ciclosporine. Sur la base des données disponibles, son rapport efficacité/effets indésirables est important uniquement chez les patients en échec de la ciclosporine.

► Il existe des alternatives médicamenteuses (cf. rubrique 5 de cet avis).

► Cette spécialité est un traitement systémique de 2^{ème} ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. On ne dispose pas de données comparatives *versus* DUPIXENT (dupilumab) alors que celle-ci était faisable ni *versus* les anti-jak RINVOQ (upadacitinib) et OLUMIANT (baricitinib) qui ont fait l'objet d'un développement concomitant, ce qui ne permet pas de situer la place d'ADTRALZA (tralokinumab) par rapport à ces médicaments (cf. rubrique 09 place dans la stratégie).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie dans ses formes sévères nécessitant un traitement systémique et de son impact important sur la qualité de vie des patients,
 - de la prévalence de la maladie (entre 2 et 5 % de la population adulte),
 - du besoin médical qui est partiellement couvert chez les adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique,
 - de la réponse partielle au besoin identifié en raison :
 - d'un impact en termes de morbidité (réponses IGA 0 ou 1 et EASI-75) démontré uniquement *versus* placebo,
 - d'un impact non cliniquement pertinent démontré *versus* placebo en termes de qualité de vie chez les patients qui n'étaient pas en échec de la ciclosporine et de l'absence d'impact démontré sur ce critère chez les patients en échec de la ciclosporine,
 - de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins ou de vie du patient,
- ADTRALZA (tralokinumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ADTRALZA 150 mg (tralokinumab), solution injectable en seringue préremplie, est :

- **important** uniquement dans le traitement 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.
- **insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients naïfs de ciclosporine au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement 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 et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, chez les patients naïfs de ciclosporine.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

► Dans le périmètre de remboursement retenu par la Commission

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du tralokinumab par rapport au placebo en termes de réponses IGA 0 ou 1 et/ou EASI-75 après 16 semaines de traitement (critères de jugement principaux selon les études) :
 - en monothérapie (études ECZTRA 1 et 2) ou en association aux dermocorticoïdes (étude ECZTRA 3), chez des adultes ayant une dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique,
 - chez des patients en échec (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication) de la ciclosporine (étude ECZTRA 7),
- d'un profil de tolérance marqué principalement par des infections des voies aériennes supérieures, des réactions au site d'injection et des conjonctivites,

Mais compte tenu :

- des différences statistiquement significatives observées *versus* placebo en termes de qualité de vie (DLQI), mais non cliniquement pertinentes, chez les patients qui nécessitent un traitement systémique (études ECZTRA 1, 2 et 3) et de l'absence de démonstration de la supériorité du tralokinumab par rapport au placebo sur ce score chez les patients en échec de la ciclosporine (étude ECZTRA 7, arrêt de la séquence hiérarchique n'ayant pas permis une évaluation de ce critère),
- des incertitudes sur le maintien de l'efficacité au-delà de 52 semaines de traitement
- de l'absence de comparaison au dupilumab après échec de la ciclosporine, alors qu'elle était réalisable,

ADTRALZA 150 mg (tralokinumab), solution injectable en seringue préremplie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge 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.

► Dans le périmètre non retenu au remboursement (patients naïfs de ciclosporine)

Sans objet.

010.3 Population cible

► Dans le périmètre de remboursement retenu par la Commission

La population cible d'ADTRALZA (tralokinumab) est définie par les patients adultes atteints de DA modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à la ciclosporine.

Une étude observationnelle transversale (EPI AWARE, avis DUPIXENT du 11 juillet 2018) a été réalisée en 2016 chez les adultes atteints de DA dans plusieurs pays, notamment en France (n = 9 964). Elle a permis d'estimer la prévalence de la DA chez l'adulte à 3,6 %. Cette estimation est cohérente avec les données de la littérature estimant la prévalence de la DA en Europe entre 2 et 5 % de la population adulte. Après extrapolation à la population adulte française, le nombre de patients adultes atteints de DA peut être estimé en France à 2,1 millions en 2019.

Dans une seconde étude transversale (Global AWARE, avis DUPIXENT du 11 juillet 2018) réalisée chez 764 patients atteints de DA vus en consultation par des médecins généralistes, dermatologues ou allergologues exerçant en ville ou à l'hôpital, le pourcentage des formes modérées et sévères a été estimé à 43 % (35,7 % de formes modérées et 7,2 % de formes sévères) selon le score IGA et 52 % (40,2 % de formes modérées et 12,5 % de formes sévères) selon le SCORAD, soit une population de patients atteints de DA modérée à sévère de l'ordre de **900 000 patients à 1,1 million de patients**.

Parmi ces patients, 37,4 % ayant une forme sévère et 5,9 % ayant une forme modérée ont reçu un traitement systémique dans les 12 mois précédant l'étude. Il peut donc être estimé qu'entre **101 933 et 149 674 patients** ont une DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique.

Dans l'étude Global AWARE, le pourcentage de patients ayant arrêté leur traitement systémique au cours des 12 mois précédant l'étude a été de 0,8 % pour les formes modérées et 13,4 % pour les formes sévères.

Par conséquent, la population des patients en échec du traitement systémique peut être estimée entre **26 500 et 42 500 patients**.

Toutefois, tenant compte du fait que le traitement par ciclosporine est limité dans le temps (environ 1 an) en raison de sa mauvaise tolérance, cette population est très certainement sous-estimée.

► Dans le périmètre non retenu au remboursement (patients naïfs de ciclosporine)

Sans objet.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Le conditionnement en boîte de 4 seringues préremplies permet un traitement d'un mois ou l'administration de la dose de charge.

Toutefois, le conditionnement primaire (seringue préremplie de 150 mg) n'est pas adapté à la posologie dans la mesure où il est nécessaire de faire 2 injections de 150 mg (soit 2 seringues préremplies) pour administrer la dose de 300 mg et 4 injections (soit 4 seringues préremplies) pour administrer la dose de charge de 600 mg.

La Commission de la Transparence recommande la mise à disposition de seringues préremplies dosées à 300 mg, ce qui permettraient de réduire le nombre d'injections nécessaires.

► Demande particulière inhérente à la prise en charge

La Commission recommande d'accorder à ADTRALZA (tralokinumab) le statut de médicament d'exception.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 19/07/2021 Date d'examen et d'adoption : 27/10/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Association Française de l'Eczéma
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>ADTRALZA 150 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> Boîte de 4 seringues préremplies (CIP : 34009 302 302 6 8)
Demandeur	Laboratoires LEO
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<u>Date initiale</u> (AMM Européenne) : 17/06/2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne ATU nominatives octroyées depuis le 1 ^{er} février 2021 ATU de cohorte octroyée le 09/06/2021 (date de début d'ATU : 23/06/2021 – date de fin d'ATU : 30/10/2021 prolongée au 10/11/2021) dans le traitement de la 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.
Code ATC	D11AH07

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire