

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

tralokinumab

ADTRALZA 150 mg,

solution injectable en seringue préremplie

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 30 août 2023

- Dermatite atopique
- Adolescent (≥ 12 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « le traitement des adolescents à partir de 12 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu de la toxicité de la ciclosporine, contre-indiquée chez les moins de 16 ans, la Commission considère qu'ADTRALZA (tralokinumab, anti-IL13) 150 mg, est un traitement systémique de 1^{re} ligne à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent (à partir de 12 ans) en échec des traitements topiques.</p> <p>En l'absence de comparaison au dupilumab (DUPIXENT, anti-IL4/13) et à l'upadacitinib (RINVOQ, anti-JAK) du fait de développements concomitants chez l'adolescent, la place du tralokinumab par rapport ces médicaments ne peut être précisée.</p> <p>Il convient de noter que la place de l'upadacitinib dans la stratégie thérapeutique est en cours de réévaluation par la Commission de la transparence, consécutivement à la réévaluation de la classe des anti-JAK par l'EMA¹ (PRAC²) qui a conduit à des restrictions d'utilisation (voir le RCP³ de l'upadacitinib).</p>
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	ADTRALZA (tralokinumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique

¹ European Medicines Agency

² Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

³ Résumé des caractéristiques du produit

Amélioration du Service médical rendu (ASMR)

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité du tralokinumab 300 mg toutes les 2 semaines (deux injections d'ADTRALZA 150 mg) en injection sous-cutanée versus placebo dans une étude de phase III (ECZTRA 6) de bonne qualité méthodologique, en termes de réduction de la sévérité de la maladie (réponses IGA 0 ou 1, EASI 75) et du prurit (réponse prurit NRS \geq 4), avec une quantité d'effet cliniquement pertinente, chez des adolescents à partir de 12 ans ayant une dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique,
- la démonstration de la supériorité du tralokinumab 300 mg toutes les 2 semaines versus placebo en termes de qualité de vie (score CDLQI) mais avec une quantité d'effet non cliniquement pertinente,
- des résultats à la semaine 72 de l'étude d'extension (ECZTEND) montrant le maintien, voire une amélioration, des réponses cliniques observées à l'inclusion dans cette étude, chez des patients traités par 300 mg de tralokinumab toutes les 2 semaines,
- d'une tolérance à court et à moyen terme comparable à celle observée chez l'adulte,
- d'un développement concomitant à celui de DUPIXENT (dupilumab), autre médicament anti-interleukines,
- de la réévaluation en cours de la place de RINVOQ (upadacitinib, anti-JAK) par la Commission de la transparence, consécutivement à la réévaluation de la classe des anti-JAK par l'EMA (PRAC) qui a conduit à des restrictions d'utilisation (voir le RCP de l'upadacitinib),

la Commission considère qu'ADTRALZA 150 mg (tralokinumab), solution injectable en seringue préremplie, apporte comme DUPIXENT (dupilumab) une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique.

Population cible	La population cible est estimée à 10 500 patients.
Demande de données	<p>La Commission souhaite être destinataire des résultats définitifs de la phase d'extension ECZTEND.</p> <p>Sur la base de ces résultats attendus dans un délai maximal de 2 ans, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.</p>
Recommandations particulières	<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, 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 la dose de charge de 600 mg. Cette présentation en seringue préremplie de 150 mg n'est donc pas adaptée aux conditions de prescription selon la posologie de l'AMM.</p> <p>La Commission de la Transparence recommande la mise à disposition d'un dosage à 300 mg plus adapté.</p>

Sommaire

1. Contexte	4
2. Synthèse des données	6
2.1 Données disponibles	6
2.2 Rappel des données chez l'adulte	6
2.3 Synthèse des nouvelles données d'efficacité	8
2.3.1 Etude ECZTRA 6	8
2.3.2 Etude de suivi à long terme ECZTEND	13
2.4 Profil de tolérance	13
2.4.1 Données issues des études cliniques	13
2.4.2 Données issues du plan de gestion des risques (PGR)	16
2.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	17
2.6 Programme d'études	17
3. Environnement médical	17
3.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	17
3.2 Couverture du besoin médical	20
4. Discussion	20
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	21
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	22
5.3 Service Médical Rendu	22
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5 Population cible	23
5.6 Demande de données	24
5.7 Autres recommandations de la Commission	24
6. Annexe	25

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication chez les adolescents
DCI (code ATC) Présentations concernées*	tralokinumab (D11AH07) ADTRALZA 150 mg, solution injectable en seringue préremplie – 2 boîtes de 2 seringues préremplies en verre de 1 ml (CIP : 34009 302 302 6 8)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	LEO PHARMA FRANCE
Indication concernée par l'évaluation	« ADTRALZA (tralokinumab) est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans qui nécessitent un traitement systémique. »
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 17/06/2021 (dermatite atopique de l'adulte) Date des rectificatifs et teneur : extension d'indication chez l'adolescent (procédure centralisée) : 14/10/2022 PGR européen (version 1.0 datée du 28 mai 2021)
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en allergologie, en dermatologie, en médecine interne ou en pédiatrie.
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose recommandée de tralokinumab pour les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans 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 (voir rubrique 5.1 du RCP). 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 (voir rubrique 5.1 du RCP). Les inhibiteurs de la calcineurine topiques peuvent être

	<p>utilisés, mais ils doivent être limités aux zones sensibles, telles que le visage, le cou, les zones intertrigineuses et les parties génitales. »</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal entièrement humain de type IgG4 se liant de manière spécifique à la cytokine de type 2 interleukine-13.
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Royaume-Uni : « reliance procedure⁴ » (NHS) : adolescents atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessitent un traitement après échec d'une 1^{ère} ligne systémique (ou CI).</p> <p>Pays-Bas : pris en charge dans l'indication AMM.</p> <p>Allemagne, Belgique, Espagne : en cours.</p>
Autres indications de l'AMM	ADTRALZA (tralokinumab) est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
Rappel des évaluations précédentes	<p>La CT a déjà évalué ADTRALZA (tralokinumab) dans son avis de la CT du 27 octobre 2021 dans l'indication « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique » et lui a octroyé un SMR :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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, <p>et une ASMR de niveau 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>Décision du collège de la HAS de refus d'autorisation d'accès précoce post-AMM en date du 10/11/2021 dans l'indication « 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 ».</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 10 mai 2023. • Date d'adoption : 24 mai 2023. • Date d'audition du laboratoire : 30 août 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui (Association française de l'eczéma) – Expertise externe : Oui

⁴ Cette procédure permet d'obtenir une AMM en Grande Bretagne sur la base de l'avis du CHMP ou de la décision européenne pendant une durée de 3 ans à partir du 1^{er} janvier 2021.

2. Synthèse des données

2.1 Données disponibles

L'évaluation d'ADTRALZA (tralokinumab) chez les adolescents atteints de DA sévère repose sur :

- l'étude ECZTRA 6 de phase III, de supériorité versus placebo, randomisée, en double-aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du tralokinumab en monothérapie chez des patients adolescents ayant une DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique ;
- les résultats intermédiaires (après 1 an et 2 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. Les données de cette étude seront présentées dans les parties Tolérance et à titre indicatif dans la partie Efficacité.

2.2 Rappel des données chez l'adulte

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 avait fourni les résultats de 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).

Par ailleurs, le laboratoire avait fourni une étude 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).

Efficacité

→ 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), 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 2:1 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 ») visant à estimer l'effet du traitement (quelle que soit sa durée) en absence de traitement de secours ; les patients ayant reçu un traitement de secours entre les semaines 2 et 16 ont été considérés comme des échecs.

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 selon cet *estimand* (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 = 0,002)
- 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 20,21 % (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 secondaires 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) :

Dans cette étude, les patients inclus, 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 ou avaient une contre-indication pour celle-ci. 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. Les traitements ont été arrêtés à la semaine 16.

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, interrompant la séquence hiérarchique.

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) ayant inclus des patients répondeurs issus de l'ensemble des études ayant évalué le tralokinumab a été mise en place. L'efficacité était un objectif secondaire (exploratoire) de l'étude. Lors de l'analyse intermédiaire au 30 avril 2020 (suivi moyen de 55 semaines environ), les résultats ont suggéré le maintien de l'efficacité 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 à long terme de l'étude de tolérance ECZTEND (résultats intermédiaires avec une exposition moyenne de 55 semaines environ) n'ont pas conduit à modifier ce profil de tolérance.

2.3 Synthèse des nouvelles données d'efficacité

2.3.1 Etude ECZTRA 6

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée, en double-aveugle, en 3 groupes parallèles, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer, la supériorité du tralokinumab selon deux schémas posologiques différents par rapport au placebo, chez des patients adolescents atteints de dermatite atopique modérée à sévère (surface corporelle atteinte $\geq 10\%$, EASI ≥ 16 à l'inclusion, IGA ≥ 3 , prurit maximal NRS ≥ 4 pendant la semaine précédant l'inclusion), avec un antécédent de réponse insuffisante aux dermocorticoïdes et/ou aux inhibiteurs de calcineurine ou avec une contre-indication à ces médicaments.

L'étude comprenait quatre périodes :

- une période de sélection de 2 à 6 semaines
- une période d'induction de 16 semaines au cours de laquelle les patients étaient randomisés selon le ratio 1:1:1 dans l'un des groupes suivants :
 - tralokinumab 300 mg toutes les 2 semaines (Q2W) après une dose de charge de 600 mg,
 - tralokinumab 150 mg Q2W après une dose de charge de 300 mg (hors AMM),

- placebo Q2W,
- une période d’entretien de 36 semaines au cours de laquelle :
 - les patients répondeurs des groupes tralokinumab 300 mg et 150 mg à la semaine 16, ont été à nouveau randomisés :
 - les patients répondeurs du groupe tralokinumab 150 mg Q2W ont été randomisés pour recevoir le tralokinumab 150 mg soit Q2W soit Q4W (placebo en alternance Q2W pour maintenir l’aveugle),
 - les patients répondeurs du groupe tralokinumab 300 mg Q2W ont été randomisés pour recevoir le tralokinumab 300 mg soit Q2W soit Q4W (placebo en alternance Q2W pour maintenir l’aveugle),
 - les patients répondeurs du groupe placebo Q2W sont restés sous placebo,
- une période de suivi de la tolérance de 14 semaines après l’arrêt du traitement.

Les patients n’obtenant pas les réponses IGA 0 ou 1 ou EASI 75 à la semaine 16, ayant recours à des traitements de secours entre les semaines 2 et 16 ou ayant eu un critère de transfert vers le groupe d’entretien ont été traités en ouvert avec du tralokinumab à 300 mg Q2W, avec possibilité d’utiliser des dermocorticoïdes et des inhibiteurs de la calcineurine topiques.

Traitements de secours :

- 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, 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.).
- 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 des topiques.

Critères de jugement

Les co-critères de jugement principaux analysés avec contrôle du risque alpha étaient :

- le pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1⁵ à la semaine 16,
- le pourcentage de répondeurs EASI75⁶ à la semaine 16.

Les critères de jugement secondaires analysés avec contrôle du risque alpha étaient :

- le pourcentage de patients avec une amélioration (réduction ≥ 4 points) du score moyen de prurit maximal hebdomadaire adolescent entre l’inclusion et la semaine 16,
- le pourcentage de variation entre l’inclusion et la semaine 16 du SCORAD⁷,

⁵ Le score IGA (*Investigator’s Global Assessment*) est une mesure de l’appréciation globale de la sévérité de la DA par le médecin. 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.

⁶ 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 DA. 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.

⁷ Le score SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*) est un instrument de mesure validé de l’étendue et la sévérité des lésions, ainsi que de la perception subjective de certains symptômes par le patient tels que le retentissement de la maladie sur le sommeil ou le ressenti du prurit. L’étendue est mesurée sur corps entier de 0 à 100 %, la sévérité de l’atteinte (intensité) va de 0 (absence) à 3 (sévére) pour 6 symptômes spécifiques de la DA (érythème, œdème/papule, suintement/formation de croûte, excoriation, lichénification et sécheresse cutanée ; score d’intensité total = somme des scores individuels, score total de 18) et la perception subjective du sommeil et du prurit est évaluée via une échelle visuelle analogique permettant de donner un score de 0 à 10 pour chaque paramètre, avec un score total de 20. Le calcul du SCORAD se fait selon la formule suivante : étendue \times 5 + 7 \times sévérité \div 2 +

- le pourcentage de variation entre l'inclusion et la semaine 16 du CDLQI⁸.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires, néanmoins, certains critères d'intérêt seront présentés à titre indicatif :

- le pourcentage de réponders EASI 90 à la semaine 16,
- le pourcentage d'utilisation des traitements de secours entre l'inclusion et la semaine 16,
- la qualité du sommeil (*Eczema-Related Sleep NRS*⁹),
- le niveau d'anxiété et de dépression des patients (HADS¹⁰).
- le pourcentage de réponders IGA 0 ou 1 à la semaine 52
- le pourcentage de réponders EASI75 à la semaine 52

Compte tenu du faible effectif de patients traités par tralokinumab 300 mg Q2W après la semaine 16 du fait de la randomisation des patients dans des groupes traités par différents schémas posologiques, les résultats exploratoires à la semaine 52 ne seront pas présentés.

Les résultats des co-critères de jugement principaux ont été analysés sur la population en intention de traiter (ITT) selon plusieurs 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 et l'arrêt du traitement à l'étude :

- 1^{er} estimand (« *composite* ») : différence entre les groupes de traitements de la réponse IGA ou EASI 75 à la semaine 16, obtenue sans recours à un traitement de secours en ignorant l'arrêt du traitement à l'étude ; les malades ayant reçu un traitement de secours sont considérés comme des échecs ;
- 2^{ème} estimand (« *hypothetical* ») : différence entre les groupes de traitements de la réponse IGA ou EASI 75 à la semaine 16, obtenue sans recours à un traitement de secours et avec aucun arrêt du traitement à l'étude ; les malades ayant reçu un traitement de secours ou ayant arrêté le traitement à l'étude entre les semaines 2 et 16 sont considérés comme des échecs ;
- 3^{ème} estimand (« *treatment policy* ») : différence entre les groupes de traitements de la réponse IGA ou EASI 75 à la semaine 16, obtenue sans tenir compte ni du recours à un traitement de secours, ni de l'arrêt du traitement à l'étude. Les données des malades ayant reçu un traitement de secours ou ayant arrêté le traitement à l'étude entre les semaines 2 et 16 sont alors imputées.

Comme pour les co-critères de jugement principaux, les différences d'effet entre les groupes de traitement sur les critères secondaires d'efficacité ont été déclinées selon 3 estimands : « *composite* », « *hypothetical* » et « *treatment policy* ». Pour le score de prurit maximal adolescent NRS, le 1^{er} estimand était « *composite* », et pour le SCORAD et le CDLQI le 1^{er} estimand était « *hypothetical* ». Des analyses de sensibilité étaient prévues pour chaque estimand.

subjectivité ; le score maximal étant 103 (atteinte sévère de la DA). La différence minimale cliniquement pertinente établie est une différence de 8,7 points.

⁸ Le score de qualité de vie CDLQI (*Children's Dermatology Life Quality Index*) est un questionnaire validé permettant d'évaluer le retentissement des maladies dermatologiques sur la qualité de vie des patients de 5 à 16 ans durant la semaine précédente, disponible sous forme de dessin animé ou de texte (version texte utilisée dans cette étude). 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) révélant un retentissement important de la maladie dermatologique sur la qualité de vie. Une amélioration de 6 points du score est considérée comme la différence minimale cliniquement pertinente

⁹ Le Eczema related sleep NRS est une échelle allant de 0 à 10 ; 0 ne représentant "aucune perte de sommeil liée aux symptômes de la dermatite atopique" et 10 "je n'ai pas dormi du tout à cause des symptômes de la dermatite atopique".

¹⁰ L'échelle HADS est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

Seule l'analyse principale du 1^{er} estimand étant incluse dans la procédure de contrôle du risque alpha, les résultats relatifs aux 2^e et 3^e estimands sont exploratoires et ne seront pas présentés ci-après.

La procédure de contrôle du risque alpha est présentée en Annexe.

Effectifs de l'étude

Le nombre de patients randomisés a été de 301 patients parmi lesquels 12 n'ont pas été retenus pour l'analyse finale. En effet, 3 patients n'ont pas reçu le traitement à l'étude et 9 patients inclus dans les centres 340 et 341 ont eu des déviations aux bonnes pratiques.

Sur les 289 patients retenus pour l'analyse, 97 patients ont été randomisés dans le groupe tralokinumab 300 mg, 98 patients dans le groupe tralokinumab 150 mg et 94 patients dans le groupe placebo.

A l'issue de la phase d'induction (semaine 16), 3 patients (3,0 %) avaient arrêté le traitement dans le groupe tralokinumab 300 mg, 5 patients (5,0 %) dans le groupe tralokinumab 150 mg et 8 patients (8,0 %) dans le groupe placebo. Les raisons principales d'arrêt de traitement étaient la survenue d'un événement indésirable, le patient perdu de vue ou l'arrêt de l'étude du patient.

La population de la phase d'entretien, qui correspondait à une seconde randomisation des patients répondeurs dans les groupes tralokinumab 300 mg et 150 mg, comprenait 56 patients (24 patients du groupe initial 300 mg Q2W, 26 patients du groupe initial 150 mg Q2W et 6 du groupe placebo). Les patients inclus dans la phase d'entretien devaient avoir reçu une dose de traitement pendant la phase d'induction en aveugle (et non le placebo). Pendant de la période d'entretien (semaine 52), 3 patients ont arrêté le traitement. Au total 220 patients ont rejoint le groupe en ouvert pendant la phase de maintenance.

La population per protocole comprenait 287 patients, ce qui excluait 2 patients de la population ITT, n'ayant eu aucune évaluation des scores IGA et EASI après l'inclusion.

La population de tolérance comprenait les 289 patients inclus dans la population ITT.

Caractéristiques des patients inclus

L'âge moyen des patients inclus était de 14,6 ans et 51,6 % des patients étaient de sexe masculin.

Les patients étaient atteints de dermatite atopique depuis 12,3 ans en moyenne.

Ils avaient une DA modérée (IGA = 3) dans 53,3 % des cas et une DA sévère (IGA = 4) dans 46,7 % des cas. A l'inclusion, le score EASI moyen était de 31,7 points, le score SCORAD moyen était de 67,8 points, le score CDLQI moyen était de 13,2 points et le score de prurit maximal moyen adolescent NRS hebdomadaire était de 7,6 points.

La totalité des patients avaient reçu des dermocorticoïdes avant l'inclusion, 58,5 % avaient reçu des inhibiteurs de la calcineurine, 21,1 % des traitements systémiques, principalement de la ciclosporine (14,5 %), et 2,4 % du dupilumab.

Résultats sur les co-critères de jugement principaux

Seuls les résultats concernant les patients ayant reçu le traitement à la posologie de 300 mg toutes les deux semaines, posologie de l'AMM, seront décrits :

– Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S16

Après 16 semaines de traitement, et selon le 1^{er} estimand composite, le pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 a été plus important dans le groupe tralokinumab Q2W que dans le groupe placebo : 17,5 % versus 4,3 %, soit une différence de 13,8 % (IC_{95%} = [5,3 ; 22,3], p = 0,002).

– Pourcentage de répondeurs EASI 75 à S16

Après 16 semaines de traitement, selon le 1^{er} estimand composite, le pourcentage de répondeurs EASI 75 a été plus important dans le groupe tralokinumab Q2W que dans le groupe placebo : 27,8 % versus 6,4 %, soit une différence de 22,0 % (IC_{95%} = [12,0 ; 32,0], p < 0,001).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha

Le tralokinumab 300 mg Q2W a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à la semaine 16 : répondeurs prurit NRS, variation du SCORAD et variation du DLQI par rapport à l'inclusion (voir tableau 2).

Tableau 1 - Critères de jugement secondaires hiérarchisés à la semaine 16 (population ITT*)

Semaine 16 (analyse principale)	Tralokinumab 300 mg Q2W (n = 96)	Placebo Q2W (n = 90)
Prurit NRS¹ : Primary estimand : « composite »		
n (%)	24 (25,0)	3 (3,3)
Différence vs. Placebo, IC _{95%}	21,7 [12,3 ; 31,1]	
p	< 0,001	
SCORAD² : Primary estimand : « hypothetical »		
Effectif	n = 97	n = 94
Score moyen (EC)	- 29,1 (2,4)	- 9,5 (3,0)
Différence vs. Placebo, IC _{95%}	- 19,7 [- 27,1 ; - 12,2]	
p	< 0,001	
CDLQI³ : Primary estimand : « hypothetical »		
Effectif	n = 94	n = 89
Score moyen (EC)	- 6,7 (0,6)	- 4,1 (0,7)
Différence vs. Placebo, IC _{95%}	- 2,6 [- 4,5 ; - 0,7]	
p	0,007	

* : L'analyse du score NRS a été réalisée pour les patients ITT avec un NRS à l'inclusion d'au moins 4. L'analyse du score CDLQI a été réalisée pour les patients ITT pour lesquels le score était renseigné à l'inclusion. Pour ces 2 critères, les données manquantes étaient imputées en suivi, uniquement pour les patients ayant le critère renseigné à l'inclusion.

Résultats sur les critères de jugement secondaires d'intérêt exploratoires

– Réponse EASI 90 à la semaine 16 :

Le pourcentage de répondeurs EASI 90 à la semaine 16 a été de 17,5 % dans le groupe tralokinumab 300 mg Q2W et de 4,3 % dans le groupe placebo.

– Utilisation des traitements de recours :

Durant la phase de traitement initiale (jusqu'à la semaine 16), des traitements de secours (principalement des corticoïdes topiques) ont été utilisés chez 56,4 % des patients du groupe placebo et chez 29,9 % des patients du groupe tralokinumab 300 mg Q2W.

Qualité de vie

Dans l'étude ECZTRA 6, la qualité de vie des patients a été analysée avec contrôle du risque alpha, à l'aide du questionnaire CDLQI.

Après 16 semaines de traitement, le score CDLQI a diminué de façon plus importante par rapport à l'inclusion dans le groupe tralokinumab 300 mg Q2W que dans le groupe placebo : -6,7 versus -4,1, soit une différence de -2,6 (IC_{95%} = [-4,5 ; -0,7], p = 0,007). Toutefois, la différence observée n'est pas cliniquement pertinente (> 4 points).

Par ailleurs, les impacts sur l'anxiété et le sommeil ont été évalués de façon exploratoire à l'aide du score d'anxiété HADS et du score *Eczema-Related Sleep* NRS.

La variation moyenne de ces scores à la semaine 16 par rapport à l'inclusion a été de :

- score HADS : -4,4 points dans le groupe tralokinumab 300 mg Q2W et de - 2,1 points dans le groupe placebo ;
- score *Eczema-Related Sleep* NRS : -3,1 points dans le groupe tralokinumab 300 mg Q2W et de -1,8 points dans le groupe placebo.

2.3.2 Etude de suivi à long terme ECZTEND

Les patients ayant participé aux différentes études sur le tralokinumab ont pu intégrer une étude ouverte de suivi à long terme d'une durée de 5 ans, l'étude ECZTEND, au cours de laquelle tous les patients ont été traités par tralokinumab 300 mg Q2W, et dont l'objectif principal est l'évaluation de la tolérance à long terme, l'évaluation de l'efficacité étant un objectif secondaire exploratoire de l'étude. Un total de 127 patients adolescents issus de l'étude ECZTRA 6 a été inclus dans cette étude de suivi, dont 123 patients initialement traités par tralokinumab et 4 patients initialement sous placebo. 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 (paragraphe 3.2 de cet avis).

Les résultats intermédiaires à la semaine 72, actuellement disponibles, portant sur les critères de jugements principaux de l'étude ECZTEND 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 à titre indicatif.

Pourcentage de répondeurs IGA 0/1 : 43,3 % (55/127) à l'inclusion des patients, 50,8 % (63/124) à la semaine 16, 60,7 % (65/107) à la semaine 56 et 59,7 % (40/67) à la semaine 72.

Pourcentage de répondeurs EASI 75 : 76,4 % (97/127) à l'inclusion, 79,8 % (99/124) à la semaine 16, 84,1 % (90/107) à la semaine 56 et 92,5 % (62/67) à la semaine 72.

Pourcentage de répondeurs EASI 90 : 51,2 % (65/127) à l'inclusion, 59,7 % (74/124) à la semaine 16, 69,2 % (74/107) à la semaine 56 et 73,1 % (49/67) à la semaine 72.

2.4 Profil de tolérance

2.4.1 Données issues des études cliniques

2.4.1.1 Etude ECZTRA 6

Au cours des 52 semaines de l'étude, le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 77,5 % dans le groupe tralokinumab toutes doses confondues (n = 214/276) et 63,8 % dans le groupe placebo (n = 60/94).

Les EI étaient principalement de sévérité d'intensité légère à modérée. L'incidence et les taux des EI de sévérité importante étaient faibles et comparables entre les deux groupes.

Des événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés chez 11 patients exposés au tralokinumab (11 EIG) et 5 patients du groupe placebo (5 EIG), EIG qui ont été résolus chez tous les patients avant la fin de l'étude. Les taux d'EI considérés par l'investigateur comme potentiellement reliés au traitement ont été comparables entre les patients exposés au tralokinumab (116,5 EI/100 PA) ou au placebo (119,7 EI/100 PA). Au total, 3 patients exposés au tralokinumab ont arrêté le traitement pour cause d'EI.

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

EI les plus fréquents pendant la période d'induction de 16 semaines :

Au cours de cette période, 64,9 % des patients du groupe tralokinumab 300 mg Q2W ont eu un EI, contre 61,7 % des patients du groupe placebo. Les EI ont été considérés comme liés au traitement chez 25,8 % des patients du groupe tralokinumab 300 mg Q2W et chez 21,3 % des patients du groupe placebo.

Les EI les plus fréquents (≥ 5 % des patients) ont été, respectivement dans les groupes tralokinumab 300mg Q2W et placebo :

- infection virale des voies aériennes supérieures : 12,4 % versus 8,5 %
- infection des voies aériennes supérieures : 11,3 % versus 4,3 %
- dermatite atopique : 7,2 % versus 12,8 %
- céphalées : 6,2 % versus 3,2 %
- réaction au site d'injection : 2,1 % versus 0 %
- asthme : 3,1 % versus 5,3 %.

EI les plus fréquents pendant la période d'entretien (S16 à S52) :

Au cours de cette période, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de 63,6 % (n=7/11) dans le groupe tralokinumab 300 mg Q2W/Q2W et de 46,2 % (n=6/13) dans le groupe tralokinumab 300 mg Q2W/Q4W et 66,7 % (n=4/6) des patients du groupe placebo. Les EI ont été considérés comme liés au traitement chez 18,2 % (n=2/11) des patients du groupe tralokinumab 300 mg Q2W/Q2W et chez 15,4 % (n=2/13) des patients du groupe tralokinumab 300 mg Q2W/Q4W et chez 16,7 % (n=1/6) des patients du groupe placebo.

Les EI les plus fréquents ont été, respectivement dans les groupes tralokinumab 300 mg Q2W/Q2W (n = 11), Q2W/Q4W (n = 13) et placebo (n = 6) :

- infection virale des voies aériennes supérieures : 2/11 (18,2 %) patients dans le groupe tralokinumab 300 mg Q2W/Q2W et 1/13 (7,7 %) patients dans le groupe tralokinumab 300 mg Q2W/Q4W ;
- infection des voies aériennes supérieures : 2/11 (18,2 %) patients dans le groupe tralokinumab 300 mg Q2W/Q2W ;
- dermatite atopique chez 1/6 (16,7 %) patient du groupe placebo ;
- herpes zoster chez 1/6 (16,7 %) patient du groupe placebo ;
- furoncle chez 1/6 (16,7 %) patient du groupe placebo.

El d'intérêt particulier

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

Au total, 2 EI cas d'eczéma herpétiforme, 24 cas d'infection cutanée nécessitant un traitement systémique et 31 cas d'affection oculaire ont été rapportés au cours de l'étude. Aucun cancer n'a été diagnostiqué chez les patients inclus dans l'étude ECZTRA 6.

2.4.1.2 Étude de suivi à long terme ECZTEND (résultats intermédiaires à la semaine 72)

Objectif et schéma de l'étude

L'étude ECZTEND est une étude de phase III prospective, de suivi à long terme ouverte, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à long terme du tralokinumab chez des patients atteints de DA modérée à sévère ayant participé aux études avec le tralokinumab. Les patients inclus dans cette étude sont donc des adultes et des adolescents qui ont été tous traités par tralokinumab 300 mg Q2W.

Effectifs

Au total, 127 patients ont été inclus dans l'étude ECZTEND au 31 décembre 2022. A cette date, 21 patients (16,5 %) avaient arrêté le tralokinumab principalement pour les raisons suivantes : patient perdu de vue (2,4 %), manque d'efficacité (2,4 %), décision du patient (2,4 %) ou autres raisons (4,7 %).

Le sous-groupe des patients inclus depuis plus de 60 semaines avant le gel de la base du 31 décembre 2021 était constitué de 116 patients, et 98 étaient encore sous traitement à la date d'analyse des données.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion, les patients étaient âgés de 15,9 ans en moyenne, dont 24 adultes (initialement inclus alors qu'ils étaient adolescents dans l'étude ECZTRA 6), 96,9 % (n = 123/127) étaient traités par tralokinumab, et 3,1 % étaient sous placebo.

Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes :

- maladie sévère (IGA = 3) chez 19,5 % des patients du groupe tralokinumab et chez 50 % des patients du groupe placebo, et très sévère (IGA = 4) chez 2,4 % des patients du groupe tralokinumab et chez aucun patient du groupe placebo
- score moyen EASI (échelle de 0 à 72) de 7,2
- score moyen SCORAD (échelle de 0 à 103) de 25,7
- score moyen CDLQI (échelle de 0 à 30) de 5,4
- score de prurit maximal moyen NRS hebdomadaire de 4,5.

Avant de recevoir 300 mg de tralokinumab par voie SC toutes les 2 semaines dans le cadre de l'étude ECZTEND, la majorité des patients inclus avait reçu au moins une dose de tralokinumab dans l'étude-source ECZTRA-6 (123/127 patients, 96,9 %), à la posologie initiale de 150 mg toutes les deux semaines (50 patients, 39,4 %), 300 mg toutes les deux semaines (38 patients, 29,9 %), ou à la

posologie de 300 mg toutes les deux semaines en ouvert après un traitement par placebo (35 patients, 27,6 %). Quatre patients (3,1 %) ont reçu uniquement du placebo.

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 31 décembre 2021, l'exposition moyenne était de 69 ($\pm 17,0$) semaines, et l'exposition médiane (ET) par patient au tralokinumab était de 73,3 semaines (min ; max : [8,0 ; 91,6]).

Données de tolérance

Au 31 décembre 2021, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI était de 62,2 % pour un total de 237 événements (taux de 141,0 EI/100 PA).

Des EI graves ont été rapportés chez 3,1 % des patients (taux de 2,4 EI/100 PA). Des EI considérés par l'investigateur comme potentiellement reliés au traitement ont été rapportés chez 15,7 % des patients et très peu d'EI ont conduit à l'arrêt du traitement (1 EI chez 1 patient [0,8 %] ayant conduit à l'arrêt de l'étude et 1 EI chez 1 patient ayant conduit à l'arrêt du traitement).

Les EI les plus fréquents ont été :

- infection virale des voies aériennes supérieures (rhinite) : 11,8 % des patients,
- infection à coronavirus : 9,4 % des patients,
- aggravation de la DA : 8,7 % des patients,
- anxiété : 5,5 % des patients,
- infection des voies aériennes supérieures : 4,7 % des patients,
- céphalée : 3,9 % des patients.

Les EI, principalement de sévérité d'intensité légère à modérée, se sont résolus pour la plupart. Le pourcentage des EI de sévérité importante a été faible (3,1 %).

Des EI considérés par l'investigateur comme potentiellement reliés au traitement ont été rapportés chez 15,7 % des patients.

Concernant les EI d'intérêt particulier, aucun cas d'eczéma herpétiforme, d'infection cutanée nécessitant un traitement systémique ou de cancer diagnostiqués après la randomisation n'ont été rapportés. Des affections oculaires ont été rapportées chez 3,1 % des patients, majoritairement des conjonctivites d'intensité légère à modérée. Une conjonctivite et une conjonctivite bactérienne ont été considérées par l'investigateur comme potentiellement reliées au traitement.

Un décès est survenu au cours de l'étude, mais n'a pas été considéré comme relié au traitement.

2.4.2 Données issues du plan de gestion des risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'ADTRALZA (version 1.0, 28/05/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Conjonctivite Développement de cancers

Deux études de suivi de la tolérance post-autorisation (PASS) sont prévues dans le PGR :

- une étude observationnelle sur l'utilisation du tralokinumab au cours de la grossesse et chez les femmes allaitantes, pour laquelle des résultats intermédiaires sont attendus pour fin 2024 et le rapport final pour mi 2030,
- l'étude de suivi à long terme d'efficacité et de tolérance ECZTEND, dont les premiers résultats chez l'adolescents ont été présentés dans le présent dossier et dont le rapport final est attendu pour Q1 2025.

2.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

ADTRALZA (tralokinumab) administré à la dose de 300 mg en 2 injections de 150 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines (voire toutes les 4 semaines) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin comparativement aux traitements disponibles.

2.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
DA modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent nécessitant un traitement systémique		
ECZTEND	Phase III prospective, multicentrique, de suivi à long terme ouvert d'une durée de 5 ans.	rapport final : Q1 2025

3. Environnement médical

3.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La DA 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 fréquentes¹¹. Les mains, le visage et le cou sont le plus souvent atteints ainsi que les grands plis. L'évolution de la DA est

¹¹ 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>

caractérisée par une succession de poussées et de rémissions. Les poussées aiguës se traduisent 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)¹².

Chez les adolescents, le prurit est le symptôme le plus évocateur de la DA, et la principale plainte rapportée par les patients. Il peut être invalidant et influencer sur les activités et le comportement le jour mais également la nuit et conduire à des insomnies¹³.

La sévérité de la DA est définie selon des scores cliniques composites validés^{14,15} 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 ($25 \leq \text{SCORAD} \leq 50$ et/ou $8 \leq \text{EASI} \leq 21$) 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 important¹⁶.

Épidémiologie

L'étude EPI CARE indique que la prévalence de la DA peut être estimée à environ 14,3 % dans la population adolescente en France et les formes modérées et sévères représenteraient respectivement 39 % et 3 % des DA.

Prise en charge actuelle

L'objectif de la prise en charge est d'améliorer la qualité de vie des patients en traitant les lésions cutanées, en prévenant le risque de surinfection lors des poussées, de rechute précoce et de xérodermie. 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^{17,18} la prise en charge des poussées aiguës repose dans un premier temps, comme chez l'adulte, sur l'utilisation de dermocorticoïdes, très efficaces à court terme et bien tolérés, bien que l'adhésion au traitement soit perfectible compte tenu de la corticophobie des patients. Eventuellement on peut avoir recours à la technique du « wet wrapping ».

¹² CEDEF. Item 114 - Allergies cutané-muqueuses chez l'enfant et l'adulte : dermatite (ou eczéma) atopique. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2008;135S:F80-F87

¹³ Klinnert MD et al. Role of behavioral health in management of pediatric atopic dermatitis. Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol 2018;120:42-48.e8.

¹⁴ **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.

¹⁵ **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.

¹⁶ Karimkhani C. et al. Global burden of skin disease as reflected in Cochrane Database of Systematic Reviews. JAMA Dermatol 2014;150:945-51.

¹⁷ 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

¹⁸ Wollenberg A et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020;34:2717-44.

En cas d'échec des dermocorticoïdes, l'arsenal thérapeutique disponible chez l'adolescent est plus restreint que celui de l'adulte. Chez l'enfant et l'adolescent, le tacrolimus topique a une AMM, comme chez l'adulte, dans le traitement des poussées et le traitement d'entretien de la DA modérée à sévère en cas d'échec ou de contre-indication des dermocorticoïdes et il est proposé dans les recommandations¹⁸ à ce stade de la stratégie. Toutefois, son remboursement en France est pris en charge uniquement dans la DA sévère pour le traitement des poussées¹⁹.

La photothérapie est utilisée de façon très marginale dans la population pédiatrique en raison du peu de données disponibles chez ces patients, des conditions d'administration qui nécessitent des visites pluri-hebdomadaires chez un dermatologue équipé et de la toxicité cumulative grave (risque mutagène/carcinogène notamment).

En cas d'échec du traitement topique, on dispose depuis peu de traitements systémiques validés chez l'adulte puis chez l'adolescent : un inhibiteur des interleukines 4 et 13 (anti-IL4 et 13), le dupilumab, et un inhibiteur de janus kinase (anti-JAK), l'upadacitinib. Un traitement par ciclosporine peut être envisagé, selon son AMM, uniquement à partir de 16 ans. Auparavant, seuls des traitements systémiques immunosuppresseurs, de faible niveau de preuve et dont la toxicité limite leur utilisation dans le temps, étaient recommandés dans la population pédiatrique mais utilisés en dehors de leur AMM, tels que le méthotrexate, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil.

Il convient de noter que la place de l'upadacitinib dans la stratégie thérapeutique est en cours de réévaluation par la Commission de la transparence, consécutivement à la réévaluation de la classe des anti-JAK par l'EMA²⁰ (PRAC²¹) qui a conduit à des restrictions d'utilisation (voir le RCP²² de l'upadacitinib).

➔ Traitements médicamenteux

Chez l'adolescent, les traitements disposant d'une AMM dans la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique sont la ciclosporine à partir de 16 ans, le dupilumab et l'upadacitinib. Les conclusions de la Commission pour ces médicaments sont présentées dans le Tableau 1.

Les autres immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM dans la DA mais recommandés chez l'adolescent sont le méthotrexate (très nombreuses spécialités et génériques par voie orale et injectable), l'azathioprine (IMUREL, laboratoire HAC PHARMA et génériques des laboratoires EG, MYLAN et TEVA) et le mycophénolate mofétil (CELL-CEPT laboratoire Roche SAS et nombreux génériques) sont utilisés dans la DA réfractaire aux autres traitements systémiques, notamment la ciclosporine. De ce fait, ils sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
NEORAL (ciclosporine orale) Novartis Pharma	Non	Traitement de la dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique**	03/12/2014 (suppression de l'adulte dans l'indication) 21/06/2017 (renouvellement de l'inscription)	Important	-	Oui

¹⁹ Voir l'avis de la Commission de la transparence de réévaluation de PROTOPIC (tacrolimus) du 20 juillet 2022.

²⁰ European Medicines Agency

²¹ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

²² Résumé des caractéristiques du produit

DUPIXENT (dupilumab) Sanofi-Aventis France	Oui	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique	11/03/2020 (inscription)	Important	ASMR III dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique.	Oui
RINVOQ (upadacitinib) Abbvie	Non	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique	15/12/2021 (inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge de la dermatite atopique de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique, celle-ci comportant DUPIXENT (dupilumab).	Oui

* Classe pharmaco-thérapeutique

** A partir de 16 ans

➔ Traitements non-médicamenteux

Aucun à ce stade de la maladie car la photothérapie est utilisée à un stade plus précoce de la stratégie thérapeutique.

3.2 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Par conséquent, il persiste un besoin médical non couvert à disposer de traitements adaptés aux adolescents et bien tolérés dans cette population.

4. Discussion

La demande d'extension d'indication de la spécialité ADTRALZA (tralokinumab) au traitement de la DA modérée à sévère de l'adolescent (à partir de 12 ans) qui nécessite un traitement systémique repose sur l'étude ECZTRA 6, une étude de phase III randomisée, de supériorité versus placebo, en double-aveugle et d'une étude de suivi de la tolérance à long terme (5 ans), l'étude ECZTEND, l'évaluation de l'efficacité étant un objectif secondaire de cette étude. L'étude ECZTRA est de bonne qualité méthodologique avec des mesures de contrôle du risque alpha (méthode mixte utilisant l'analyse séquentielle et la méthode de Holm). Deux schémas posologiques du tralokinumab ont été évalués, 150 mg toutes les 2 semaines ou 300 mg toutes les 2 semaines, après une dose de charge, seul ce dernier ayant été retenu par l'AMM. Il est toutefois précisé dans l'AMM, que la probabilité de maintenir une peau blanchie ou presque blanchie peut être diminuée avec une administration toutes les 4 semaines.

Il existe d'autres traitements systémiques ayant une AMM dans la DA de l'adolescent, cependant, la comparaison au placebo était appropriée dans la mesure où la ciclosporine n'a une AMM qu'à partir de 16 ans et où le dupilumab et l'upadacitinib ont été développés de façon concomitante dans cette indication.

La supériorité de tralokinumab a été démontrée comparativement au placebo après 16 semaines de traitement sur des critères de jugement cliniquement pertinents, notamment, la réponse IGA 0 ou 1

(17,5 % versus 4,3 %, $p = 0,002$), la réponse EASI 75 (27,8 % versus 6,4 %, $p < 0,001$) et le prurit, celui-ci affectant particulièrement le sommeil et la qualité de vie du patient (25,0 % de répondeurs versus 3,3 %, $p < 0,001$). Les effets observés sont cliniquement pertinents et similaires à ceux observés chez l'adulte.

La qualité de vie a été évaluée, avec contrôle du risque alpha, à l'aide du questionnaire CDLQI (échelle de qualité de vie adaptée à l'enfant), mais malgré des résultats statistiquement significatifs en faveur du tralokinumab, la différence d'amélioration observée entre l'inclusion et la semaine 16 par rapport au groupe placebo.

Durant la phase de traitement initiale (jusqu'à la semaine 16), des résultats exploratoires suggèrent une moindre utilisation des traitements de secours (principalement des corticoïdes topiques) dans le groupe tralokinumab : 29,9 % des patients du groupe tralokinumab 300 mg Q2W versus 56,4 % des patients du groupe placebo.

Les patients ayant participé aux différentes études sur le tralokinumab ont pu intégrer une étude ouverte de suivi à long terme d'une durée de 5 ans (en cours de réalisation), l'étude ECZTEND, au cours de laquelle tous les patients sont traités par tralokinumab 300 mg Q2W. Les résultats intermédiaires à la semaine 72 ont montré le maintien voire l'amélioration des réponses cliniques par rapport à l'inclusion dans l'étude d'extension.

Le profil de tolérance a été conforme au profil de tolérance déjà établi chez l'adulte dans la DA. Les EI ont été généralement d'intensité légère à modérée. Les principaux EI recensés ont été des infections des voies aériennes supérieures, une aggravation de la dermatite atopique, des céphalées, des réactions au site d'injection et de l'anxiété. Cependant, des données complémentaires sont nécessaires pour confirmer à long terme ce profil de tolérance. Le plan de gestion des risques prévoit une surveillance particulière des risques classés comme importants potentiels à savoir, la conjonctivite et le développement de cancers.

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 morbidité ou la qualité de vie par rapport aux thérapeutiques disponibles.

En conséquence, ADTRALZA (tralokinumab) apporte une réponse partielle au besoin thérapeutique partiellement couvert identifié.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu de la toxicité de la ciclosporine, contre-indiquée chez les moins de 16 ans, la Commission considère qu'ADTRALZA (tralokinumab, anti-IL13) 150 mg, est un traitement systémique de 1re ligne à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent (à partir de 12 ans) en échec des traitements topiques.

En l'absence de comparaison au dupilumab (DUPIXENT, anti-IL4/13) et à l'upadacitinib (RINVOQ, anti-JAK) du fait de développements concomitants chez l'adolescent, la place du tralokinumab par rapport ces médicaments ne peut être précisée.

Il convient de noter que la place de l'upadacitinib dans la stratégie thérapeutique est en cours de réévaluation par la Commission de la transparence, consécutivement à la réévaluation de la classe des anti-JAK par l'EMA (PRAC) qui a conduit à des restrictions d'utilisation (voir le RCP de l'upadacitinib).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 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.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
Il s'agit d'un traitement systémique de 1^{re} ligne à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent (à partir de 12 ans) en échec des traitements topiques (voir paragraphe 5.1).
- Il existe des alternatives thérapeutiques.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence
- du besoin médical partiellement couvert dans cette population où les alternatives disponibles sont moins nombreuses que chez les adultes,
- de la réponse partielle au besoin identifié :
 - un impact démontré versus placebo en termes de morbidité (réponse IGA 0 ou 1, réponse EASI 75, prurit),
 - l'absence de démonstration d'un impact cliniquement pertinent en termes de qualité de vie,
 - l'absence d'impact supplémentaire attendu ou démontré sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient,

ADTRALZA 150 mg (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 dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'ADTRALZA 150 mg (tralokinumab), solution injectable en seringue préremplie, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité du tralokinumab 300 mg toutes les 2 semaines (deux injections d'ADTRALZA 150 mg) en injection sous-cutanée versus placebo dans une étude de phase III (ECZTRA 6) de bonne qualité méthodologique, en termes de réduction de la sévérité de la maladie (réponses IGA 0 ou 1, EASI 75) et du prurit (réponse prurit NRS \geq 4), avec une quantité d'effet cliniquement pertinente, chez des adolescents à partir de 12 ans ayant une dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique,
- la démonstration de la supériorité du tralokinumab 300 mg toutes les 2 semaines versus placebo en termes de qualité de vie (score CDLQI) mais avec une quantité d'effet non cliniquement pertinente,
- des résultats à la semaine 72 de l'étude d'extension (ECZTEND) montrant le maintien, voire une amélioration, des réponses cliniques observées à l'inclusion dans cette étude, chez des patients traités par 300 mg de tralokinumab toutes les 2 semaines,
- d'une tolérance à court et à moyen terme comparable à celle observée chez l'adulte,
- d'un développement concomitant à celui de DUPIXENT (dupilumab), autre médicament anti-interleukines,
- de la réévaluation en cours de la place de RINVOQ (upadacitinib, anti-JAK) par la Commission de la transparence, consécutivement à la réévaluation de la classe des anti-JAK par l'EMA (PRAC) qui a conduit à des restrictions d'utilisation (voir le RCP de l'upadacitinib),

la Commission considère qu'ADTRALZA 150 mg (tralokinumab), solution injectable en seringue préremplie, apporte comme DUPIXENT (dupilumab) une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique.

5.5 Population cible

La population cible d'ADTRALZA (tralokinumab) correspond aux patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de DA modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique.

L'étude EPI CARE²³ indique que la prévalence de la DA peut être estimée à environ 14,3 % dans la population adolescente en France.

En appliquant cette valeur à la population française des adolescents âgés de 12 à 17 ans (données INED 2022) le nombre de patients adolescents âgées de 12 ans à 17 ans atteints de dermatite atopique peut être estimé en France à **717 500 patients**.

Toujours selon l'étude EPI CARE, la population adolescente atteinte de DA compterait environ 39,1 % de formes modérées et 3,1 % de formes sévères, soit **302 000 adolescents** (279 800 et 22 250 patients respectivement).

En l'absence de données disponibles spécifiques à l'adolescent, le nombre de patients atteints d'une DA sévère éligibles à un traitement systémique est approximé par celui observé chez l'adulte. Ainsi,

²³ Rapport EPI-CARE sur l'épidémiologie des enfants atteints de dermatite atopique en France.

dans l'étude Global AWARE-Census²⁴, 37,4 % des patients ayant une dermatite atopique sévère avaient reçu un traitement systémique dans les 12 mois précédant leur inclusion dans l'étude. Ainsi, 8 406 patients adolescents avec une forme sévère de DA seraient éligibles à un traitement systémique.

De plus, parmi les patients susceptibles de recevoir un traitement systémique, 20 % seraient à un stade modéré de la maladie et 80 % à un stade sévère, selon l'avis d'experts dermatologues français²⁵. Ainsi, les 8 406 patients ayant une DA sévère représenteraient environ 80 % de la population cible et il peut être estimé que les patients atteints de DA modérée correspondant aux 20 % restants sont environ 2 100.

La population cible est estimée à 10 500 patients.

5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats définitifs de la phase d'extension ECZTEND.

Sur la base de ces résultats attendus dans un délai maximal de 2 ans, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

Toutefois, 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 la dose de charge de 600 mg. Cette présentation en seringue préremplie de 150 mg n'est donc pas adaptée aux conditions de prescription selon la posologie de l'AMM.

La Commission de la Transparence recommande la mise à disposition d'un dosage à 300 mg plus adapté.

²⁴ L'étude Global AWARE-Census (« Adults With Atopic dermatitis Reporting on their Experience ») est une étude observationnelle, internationale, multicentrique dont l'objectif était de quantifier la population de patients adultes de 18 à 65 ans souffrant de dermatite atopique légère, modérée à sévère et la population de patients candidats à un traitement systémique en France, Allemagne, Italie, Espagne, au Royaume-Unis et au Canada. Deux cent quatre-vingt-cinq médecins ont participé à cette étude dont 85 en France ayant inclus 764 patients français.

²⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 11 mars 2020 concernant l'inscription de Dupixent dans la dermatite atopique de l'adolescent.

6. Annexe

Méthode de contrôle du risque alpha dans l'étude ECZTRA 6 (voir Figure 1) :

Seule l'analyse principale des 1ers estimands pour les co-critères de jugement principaux et les critères de jugement secondaires ont été prises en compte dans la méthode de contrôle du risque alpha. Les analyses visant les autres estimands et les analyses de sensibilité des différents estimands doivent être considérées comme exploratoires.

Les co-critères principaux d'efficacité dans le groupe tralokinumab 300 mg (score IGA 0/1 à la semaine 16 et pourcentage de répondeurs EASI 75 à la semaine 16) étaient testés séquentiellement à un taux de significativité de 5 %, puis le niveau de significativité était divisé en deux (2,5 %) pour tester :

- les critères secondaires d'efficacité dans le bras tralokinumab 300 mg à 16 semaines avec un ajustement de la multiplicité par la méthode de Holm, à un taux de significativité de 2,5 %.
- le co-critère principal d'efficacité dans le bras tralokinumab 150 mg (score IGA 0/1 à la semaine 16) à un taux de significativité de 2,5 %.

Le deuxième co-critère principal d'efficacité dans le groupe tralokinumab 150 mg (% répondeurs EASI 75 à la semaine 16) était ensuite testé à un taux de significativité de 2,5 %, puis les critères secondaires d'efficacité dans le bras tralokinumab 150 mg à 16 semaines avec un ajustement de la multiplicité par la méthode de Holm, à un taux de significativité de 2,5 %

Si la significativité statistique était atteinte pour les critères secondaires d'efficacité dans le groupe tralokinumab 300 mg à 16 semaines, l'analyse du premier co-critère principal d'efficacité dans le groupe tralokinumab 150 mg à 16 semaines pouvait être effectuée.

Si la significativité statistique était atteinte pour les critères secondaires d'efficacité dans le groupe tralokinumab 150 mg à 16 semaines, l'analyse des critères secondaires d'efficacité dans le groupe tralokinumab 300 mg à 16 semaines pouvait être atteinte.

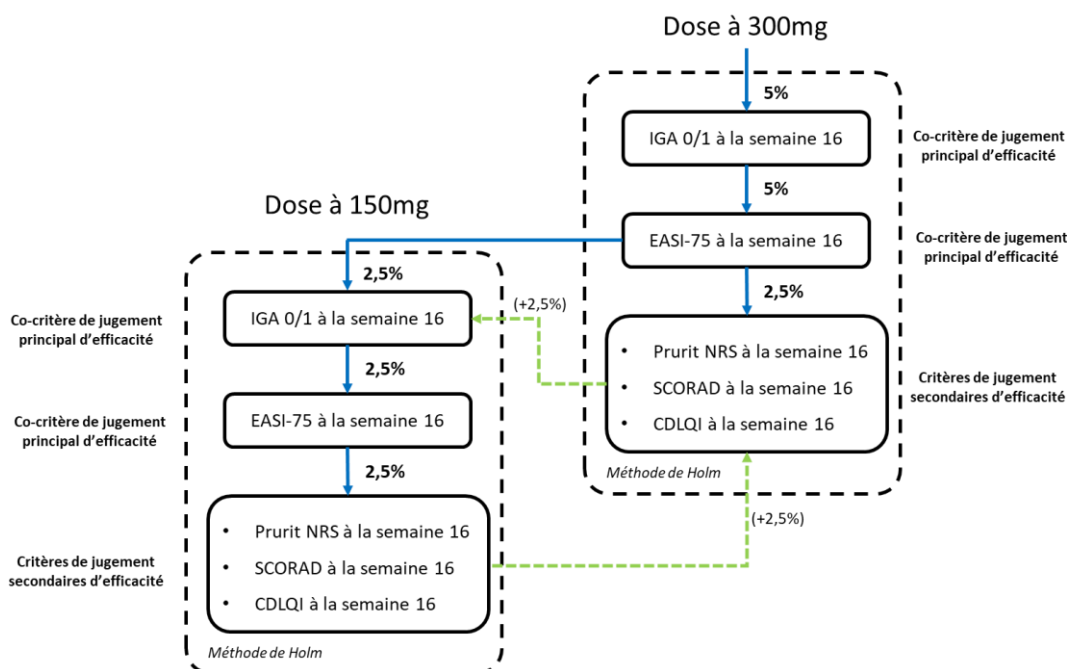


Figure 1 : Plan de l'analyse statistique