

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Tralokinumab (Adtralza)

Indication : Dans le traitement de la dermatite atopique modérée ou grave chez l'adulte s'il y a maîtrise insatisfaisante de la maladie par des traitements topiques sur ordonnance ou si ces traitements ne sont pas appropriés. Tralokinumab peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques.

Promoteur : Leo Pharma

Recommandation finale : Ne pas rembourser

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'ACMTS est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Adtralza?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Adtralza dans le traitement de la dermatite atopique (DA).

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Des données probantes issues de trois essais cliniques montrent qu'après 16 semaines de traitement, Adtralza n'a qu'une efficacité modeste pour réduire les symptômes de DA, notamment pour éliminer complètement (ou presque) les lésions cutanées, soulager les démangeaisons et améliorer la qualité de vie. Ces effets modestes s'observent lorsque le médicament est utilisé seul ou en combinaison avec un corticostéroïde topique.
- Dans un autre essai clinique réalisé auprès de patients souffrant de DA grave, le traitement combiné par Adtralza et des corticostéroïdes topiques améliore le score à l'Eczema Area and Severity Index (EASI), un outil servant à mesurer l'ampleur et la gravité de la maladie. Il s'agit toutefois là encore d'un effet modeste. Dans ce même essai, le traitement combiné par Adtralza et des corticostéroïdes topiques n'atténue pas significativement les démangeaisons cutanées par rapport au traitement combiné par un placebo et des corticostéroïdes topiques.
- Les données probantes indirectes sont incohérentes : une comparaison indirecte laisse croire qu'Adtralza serait moins efficace que le dupilumab, alors que des données probantes indirectes présentées par le promoteur indiquent qu'Adtralza [REDACTED] le dupilumab.
- Il existe un besoin d'options thérapeutiques additionnelles pour les patients atteints de dermatite atopique dont la maladie n'est pas maîtrisée par les traitements actuels; cependant, les données probantes examinées n'indiquent pas qu'Adtralza répond à ce besoin.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la dermatite atopique?

La DA est une affection cutanée qui provoque une sécheresse, des rougeurs et d'intenses démangeaisons. Le grattage constant peut entraîner des excoriations et des saignements, pouvant provoquer des infections cutanées. Des plaies suintantes peuvent également survenir dans des formes plus graves de DA. La dermatite grave peut être invalidante sur le plan physique et causer de l'anxiété ou de la dépression. Selon les estimations, la prévalence à vie de la DA dans la population canadienne pourrait atteindre 17 %.

Besoins non comblés en contexte de dermatite atopique

Il n'existe aucun traitement curatif de la DA, et le traitement vise à soulager les symptômes et à améliorer la maîtrise de la maladie à plus long terme. Même si de nombreux traitements sont approuvés au Canada pour la prise en charge de la DA, les médicaments existants s'avèrent parfois inefficaces pour réduire les symptômes chez certains patients. D'autres options thérapeutiques sont donc nécessaires pour ces personnes.

Combien coûte Adtralza?

Le traitement par Adtralza coûterait environ 22 802 \$ par patient la première année et 21 633 \$ par patient les années subséquentes.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser le tralokinumab dans le traitement de la dermatite atopique (DA) modérée ou grave chez le patient adulte.

Justification

Trois essais cliniques randomisés (ECR) de phase III, comparatifs contre placebo (ECZTRA 1, ECZTRA 2 et ECZTRA 3) menés chez des adultes atteints de DA modérée ou grave ont montré que le traitement par le tralokinumab entraînait des améliorations statistiquement significatives sur le plan de la gravité de la maladie, des symptômes et de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) par rapport au placebo, bien que l'importance clinique de l'ampleur de l'effet du traitement ne soit pas établie avec certitude. Les essais ECZTRA 1 et ECZTRA 2 ont évalué l'efficacité du tralokinumab en monothérapie tandis que l'essai ECZTRA 3 en a évalué l'efficacité en combinaison avec des corticostéroïdes topiques (CST). Dans l'essai ECZTRA 1, à la semaine 16, le pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration d'au moins 75 % du score à l'Eczema Area and Severity Index, ou EASI (EASI-75), par rapport au départ, était de 25,0 % dans le groupe tralokinumab et de 12,7 % dans le groupe placebo (différence entre les groupes de 12,1 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 6,5 à 17,7; $p < 0,001$). Dans l'essai ECZTRA 2, ce pourcentage était de 33,2 % dans le groupe tralokinumab et de 11,4 % dans le groupe placebo (différence entre les groupes de 21,6 %; IC à 95 % de 15,8 à 27,3; $p < 0,001$), et dans l'essai ECZTRA 3, il était de 56,0 % dans le groupe tralokinumab et de 35,7 % dans le groupe placebo (différence entre les groupes de 20,2 %; IC à 95 % de 9,8 à 30,6; $p < 0,001$). Dans l'essai ECZTRA 1, le pourcentage de patients ayant obtenu un score de 0 ou 1 à l'évaluation globale réalisée par le chercheur (IGA, de l'anglais *Investigator's Global Assessment*) à la semaine 16 était de 15,8 % dans le groupe tralokinumab et de 7,1 % dans le groupe placebo (différence entre les groupes de 8,6 %; IC à 95 % de 4,1 à 13,1; $p = 0,002$). Dans l'essai ECZTRA 2, ce pourcentage était de 22,2 % dans le groupe tralokinumab et 10,9 % dans le groupe placebo (différence entre les groupes de 11,1 %; IC à 95 % de 5,8 à 16,4; $p < 0,001$), et dans l'essai ECZTRA 3, il était de 38,9 % dans le groupe tralokinumab et de 26,2 % dans le groupe placebo (différence entre les groupes de 12,4 %; IC à 95 % de 2,9 à 21,9; $p = 0,015$).

Un quatrième essai (ECZTRA 7) a comparé l'efficacité et l'innocuité du tralokinumab et d'un placebo, tous deux administrés en combinaison avec des CST, dans le traitement de la DA grave chez l'adulte, lorsque la maîtrise de la maladie avec la cyclosporine A par voie orale est insuffisante ou que ce médicament est contreindiqué. Bien qu'on ait observé une amélioration statistiquement significative du score EASI-75 entre le tralokinumab et le placebo dans cet essai, on n'a pas constaté de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement pour ce qui est du score du prurit quotidien à l'échelle d'évaluation numérique (NRS pour *numerical rating scale* en anglais), le premier critère analysé dans la hiérarchie statistique. On ignore donc si le tralokinumab permettrait d'obtenir des résultats statistiquement significatifs pour les autres critères d'évaluation de l'efficacité importants pour les patients étudiés dans l'essai ECZTRA 7.

On ne disposait pas de données comparatives directes sur le tralokinumab et d'autres médicaments à action générale aux fins du présent examen. [REDACTED] [REDACTED]

Les résultats d'une comparaison de traitements indirecte (CTI) publiée indiquent que le tralokinumab pourrait être moins efficace que le dupilumab à 300 mg lorsqu'il est utilisé en monothérapie ou en combinaison avec un CST, selon les résultats obtenus pour la majorité des critères d'évaluation.

Les commentaires transmis par les patients dans le cadre du présent examen mettent en avant le besoin de traitements supplémentaires lorsque la DA n'est pas maîtrisée par les traitements existants. À la lumière des données probantes examinées, le CCEM a déterminé que le tralokinumab pourrait ne pas répondre adéquatement à ce besoin en raison de l'incertitude entourant l'importance clinique de l'ampleur de l'effet du tralokinumab et de ses avantages par rapport aux comparateurs pertinents.

Points de discussion

- Le CCEM note que pour les patients atteints de DA non maîtrisée par des soins cutanés appropriés (CST ou inhibiteurs topiques de la calcineurine ou photothérapie), l'une des stratégies actuelles de traitement est d'administrer des cycles intermittents d'immunosuppresseurs (méthotrexate, cyclosporine, azathioprine ou mofétilmycophénolate). Le tralokinumab serait vraisemblablement utilisé comme option thérapeutique de rechange lorsque la DA n'est pas adéquatement maîtrisée par des immunosuppresseurs ou que ces médicaments sont contraindiqués. Cependant, compte tenu de l'incertitude entourant l'efficacité et l'innocuité du tralokinumab comparativement au dupilumab, médicament déjà sur le marché et doté d'un mécanisme d'action similaire, le Comité conclut que les avantages potentiels de l'utilisation du tralokinumab chez cette population sont discutables. On ignore également si le tralokinumab pourrait s'avérer bénéfique chez les patients atteints de DA grave chez qui la maladie n'est pas adéquatement maîtrisée par la cyclosporine A par voie orale ou qui présentent des contraindications à ce médicament. Dans l'essai ECZTRA 7, l'efficacité du tralokinumab pour réduire les symptômes de DA et améliorer la QVLS n'a pas été établie avec certitude, et elle n'était pas statistiquement significativement différente de celle du placebo pour soulager le prurit.
- Bien que le CCEM reconnaisse la valeur que les patients et les cliniciens accordent au choix d'options thérapeutiques, il note, à l'instar des cliniciens experts, que le tralokinumab pourrait être moins efficace que le dupilumab pour la majorité des critères d'évaluation, d'après la CTI publiée. Il n'est donc pas certain qu'il puisse combler le besoin de traitements plus efficaces pour réduire les symptômes et la gravité de la DA, et améliorer la QVLS.
- La dermatite atopique est une maladie chronique et récurrente marquée souvent d'épisodes d'aggravation des symptômes toute la vie durant. Dans le cadre des études, les critères d'évaluation principaux ont été mesurés à 16 semaines, et la phase du traitement d'entretien n'a duré que 56 semaines, ce qui limite la quantité de données probantes disponibles pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du tralokinumab à long terme.
- Le CCEM a discuté des résultats de l'analyse de minimisation des coûts, qui porte exclusivement sur la population visée par la demande de remboursement du promoteur et

non sur celle plus large faisant l'objet de l'indication de Santé Canada. D'après le Comité, il est peu probable qu'une analyse de minimisation des coûts soit suffisante pour évaluer le rapport coût/efficacité du tralokinumab par rapport au dupilumab, étant donné la non-équivalence possible de ces deux médicaments du point de vue clinique, d'après les données cliniques. Le rapport coût/efficacité du tralokinumab par rapport au dupilumab est donc incertain.

Contexte

Le tralokinumab est autorisé par Santé Canada dans le traitement de la dermatite atopique modérée ou grave chez l'adulte s'il y a maîtrise insatisfaisante de la maladie par des traitements topiques sur ordonnance ou si ces traitements ne sont pas appropriés. Tralokinumab peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques. Le tralokinumab est un anticorps monoclonal IgG4 entièrement humain qui se lie spécifiquement à l'interleukine-13 (IL-13) de type 2, une cytokine, et inhibe son interaction avec les sous-unités alpha1 et alpha2 du récepteur de l'IL-13 (récepteur de type II). La posologie recommandée chez l'adulte est de 600 mg (quatre injections de 150 mg) en dose d'attaque, suivis de 300 mg (deux injections de 150 mg) toutes les deux semaines en injection sous-cutanée. Après 16 semaines de traitement, le prescripteur peut envisager un intervalle d'administration de 4 semaines si les lésions cutanées ont disparu complètement (ou presque).

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- un examen de quatre ECR de phase III, comparatifs contre placebo, menés chez des adultes atteints de DA modérée ou grave;
- deux exposés d'observations de patients présentés par des groupes de défense des intérêts des patients : un exposé de la Société canadienne de l'eczéma (SCE), et un exposé collectif de l'Alliance canadienne des patients en dermatologie (ACPD) et d'Eczéma Québec;
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de deux cliniciens spécialistes possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de la DA;
- les commentaires de deux groupes de cliniciens, de l'Association canadienne de dermatologie et de l'Origins Dermatology Centre;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

L'ACMTS a reçu deux exposés d'observations des patients dans le cadre de l'examen du tralokinumab dans traitement de la DA. Il s'agissait d'un compte rendu de la SCE et d'un compte rendu conjoint de l'ACPD et d'Eczéma Québec. La SCE a mené une enquête et des entrevues sur les répercussions de la DA sur la qualité de vie (QV), les expériences des patients concernant les symptômes et les traitements, ainsi que leurs parcours. Le groupe a reçu plus de 3 000 réponses de patients adultes vivant avec la DA ainsi que d'aidants et membres des familles. L'ACPD et Eczéma Québec ont effectué un sondage en ligne, auquel ont répondu 26 adultes (22 patients et 2 aidants). Leur compte rendu conjoint renfermait également des renseignements fournis par 56 Canadiens atteints de DA et aidants ayant participé à des enquêtes d'évaluation des technologies de la santé et à des entrevues sur les traitements par des inhibiteurs des Janus kinases.

Les patients font état de nombreux symptômes associés à la DA, notamment les démangeaisons, les douleurs, les rougeurs, les éruptions répétées, les saignements, la peau sèche ou rugueuse, craquelée, écaillée ou épaissie, ainsi que le grattage fréquent. D'après le compte rendu conjoint de l'ACPD et d'Eczéma Québec, presque toutes les personnes atteintes de DA ont rapporté des démangeaisons (98 %), des rougeurs (91 %), des éruptions répétées (87 %), le grattage fréquent (87 %), une peau craquelée (87 %), ou une peau sèche et rugueuse (81 %). Les démangeaisons persistantes sont clairement les plus difficiles à endurer pour les patients; elles sont plus intenses dans les formes graves de la maladie, ce qui déclenche l'envie de se gratter, décrite comme harassante et irrésistible. Selon l'enquête de la SCE, les démangeaisons étaient fréquentes (plusieurs fois par jour) chez 72 % des patients atteints de DA modérée et 95 % de ceux atteints de DA grave, ou constantes chez 44 % des patients atteints de DA grave. Plus de la moitié des répondants ont déclaré ne pas pouvoir maîtriser l'envie de se gratter, ce qui peut être harassant. Les poussées d'aggravation des symptômes comme les démangeaisons extrêmes et les douleurs entraînent souvent une perte de sommeil. Par exemple, 63 % des patients atteints de DA modérée et 86 % de ceux atteints de DA grave ont signalé des troubles du sommeil; la moitié des répondants atteints de DA grave ont indiqué ne pas pouvoir bien dormir au moins 8 nuits par mois. Les patients ont également mentionné l'incidence importante de la DA sur de nombreux aspects de leur QV. Selon le compte rendu de la SCE, le caractère imprévisible des poussées et la nature chronique et incontrôlable de la maladie sont source de stress et ont des répercussions négatives sur la santé mentale.

Les patients sont à la recherche de nouveaux traitements pouvant atténuer leurs symptômes (en particulier les démangeaisons), éliminer les lésions cutanées, réduire la fréquence des poussées et améliorer la QV. Les personnes atteintes de DA modérée ou grave soulignent l'importance d'avoir accès à des médicaments procurant un soulagement à long terme et ayant des effets secondaires tolérables. Les répondants estiment également que les nouveaux traitements devraient être remboursés par les régimes d'assurance médicaments ou être accessibles à un coût abordable, leur permettre d'arrêter les traitements topiques, être faciles à utiliser et ne pas exiger d'y consacrer beaucoup de temps. D'après les sondages de l'ACPD et d'Eczéma Québec, 64 % des répondants jugent important que ces traitements ne soient pas administrés sous forme injectable, tandis que 34 % n'ont pas de préférence ou estiment que cela n'a pas d'importance.

D'après le compte rendu de la SCE, certains patients avaient reçu le tralokinumab dans le cadre d'un essai clinique et bon nombre d'entre eux ont rapporté un soulagement considérable des douleurs, des démangeaisons et de l'inconfort et une réduction de la fréquence des poussées. Dans certains cas, les améliorations ont été obtenues en 4 à 6 semaines, alors que dans d'autres cas, cela a pris quelques mois. En général, les patients interrogés par la SCE estimaient qu'il est plus simple et plus commode d'utiliser un médicament injectable que d'autres soins courants de la peau ou des traitements topiques, qui peuvent être salissants et dont l'application requiert beaucoup de soin et de rigueur. Certains patients ont mentionné la peur des aiguilles, un défi qu'ils estimaient pouvoir surmonter.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Deux cliniciens experts consultés par l'ACMTS ayant une expertise dans le diagnostic et la prise en charge de la DA indiquent que certains patients atteints de DA modérée ou grave répondent aux traitements actuels, mais que d'autres traitements sont nécessaires pour les patients sans accès adéquat à la photothérapie ou ceux qui présentent des effets secondaires avec les traitements à action générale, comme le méthotrexate et la cyclosporine A. Les cliniciens notent que le tralokinumab pourrait être administré en appoint à d'autres traitements (à l'exception du dupilumab parce que les deux médicaments agissent sur des récepteurs similaires), tels que des CST. Selon eux, il conviendrait d'abord d'essayer un traitement topique approprié avant d'envisager le tralokinumab, notamment en raison de son coût. À propos de la place du tralokinumab dans le traitement de la DA, l'un des cliniciens indique que ce médicament pourrait offrir une option thérapeutique plus sûre et plus efficace que les traitements à action générale actuellement employés hors des indications autorisées. L'autre clinicien est de l'avis contraire en raison de l'absence de données probantes sur l'innocuité à long terme du tralokinumab et des résultats non encourageants des essais. Selon les cliniciens, le tralokinumab conviendrait le mieux comme traitement de la DA modérée ou grave après l'échec d'un essai de traitement adéquat par un agent topique ou la photothérapie. En ce qui concerne l'évaluation de la réponse au traitement, les cliniciens n'ont pas connaissance d'indicateurs fiables d'une bonne réponse au tralokinumab, mais estiment qu'une amélioration des scores de la QV, des scores du prurit ou des scores cliniques (IGA ou EASI) serait considérée comme une réponse cliniquement significative. L'un des cliniciens indique qu'il faudrait évaluer la réponse au traitement une fois par mois au début du traitement, puis tous les 3 à 6 mois pendant celui-ci, alors que l'autre estime qu'il ne faut pas commencer l'évaluation avant 16 semaines et que, s'il y a réponse au traitement, il faut l'évaluer tous les 6 mois. En ce qui concerne l'arrêt du traitement, le manque d'efficacité et les effets indésirables (p. ex., une conjonctivite grave ne réagissant pas aux mesures thérapeutiques) figurent parmi les facteurs à prendre en considération. Il serait par ailleurs raisonnable que le diagnostic de la DA ainsi que l'administration et la surveillance du traitement par le tralokinumab soient effectués par un dermatologue. Le tralokinumab ne devrait pas causer de changement radical dans le paradigme actuel de traitement, mais il pourrait devenir une option supplémentaire dans la classe des traitements biologiques, le dupilumab s'étant déjà imposé dans cette classe thérapeutique.

Groupes de cliniciens

L'ACMTS a reçu les commentaires de deux cliniciens dans le cadre de l'examen du tralokinumab. L'un était un dermatologue exerçant en Colombie-Britannique au nom de l'Association canadienne de dermatologie et l'autre, un dermatologue exerçant à l'Origins

Dermatology Centre, en Saskatchewan. L'un des cliniciens recommande d'utiliser le tralokinumab en première intention, tandis que l'autre conseille de recourir successivement aux traitements topiques, à la photothérapie et aux traitements à action générale, dont les produits biologiques. Le tralokinumab s'avèrerait pertinent dans la pratique clinique étant donné que le dupilumab ne permet pas d'éliminer complètement les lésions chez les deux tiers des patients et qu'il est donc essentiel de pouvoir leur offrir d'autres médicaments à action générale dotés de mécanismes d'action différents. Les deux cliniciens soulignent par ailleurs que les patients ont besoin de traitements commodes à administrer et exerçant un effet durable. L'un des cliniciens exprime à cet égard sa préoccupation concernant les patients autochtones vivant dans des régions éloignées, pour qui l'accès aux soins de santé et aux soins virtuels est souvent limité ou difficile, compliquant considérablement leur suivi sur le plan de la sécurité lors de l'administration d'un traitement immunosuppresseur classique à action générale. En effet, les immunosuppresseurs classiques peuvent entraîner des effets secondaires tels que l'aggravation d'une infection, des cytopénies et des lésions hépatiques nécessitant des soins de suivi adéquats auxquels bon nombre de personnes vivant dans des réserves ou des régions éloignées pourraient ne pas avoir accès. Les deux cliniciens affirment que les patients atteints de DA modérée ou grave qui ne répondent pas aux médicaments topiques et à la photothérapie ont un important besoin que le tralokinumab pourrait combler. Comme le note l'un des cliniciens, cela s'applique aussi aux femmes aptes à procréer, car la plupart des traitements à action générale employés hors des indications approuvées sont tératogènes.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les régimes d'assurance médicaments soumettent des observations sur tout médicament soumis aux processus d'examen en vue du remboursement de l'ACMTS; ils soulèvent les aspects qui pourraient rendre difficile la mise en œuvre d'une recommandation. Ils mentionnent que l'accès à la photothérapie est limité au Canada, surtout pour les patients vivant dans des régions rurales.

L'ACMTS a posé aux cliniciens experts consultés des questions sur la mise en œuvre du tralokinumab dans les régimes d'assurance médicaments provinciaux existants. Dans l'ensemble, la plupart des questions sur la mise en œuvre portent sur les traitements qu'un patient doit utiliser avant d'être admissible au tralokinumab, sur le schéma posologique, sur la population de patients admissibles ainsi que sur le renouvellement du traitement.

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

Les données probantes utilisées dans le cadre du présent examen sont tirées d'une revue systématique de la documentation sur les études pivots et de phase III, complétée par l'examen d'études supplémentaires visant à combler les lacunes majeures associées aux données probantes issues des essais cliniques randomisés (ECR). La revue systématique porte sur quatre ECR de phase III, à double insu.

Les essais ECZTRA 1 (N = 802) et ECZTRA 2 (N = 794) étaient des ECR menés à double insu, de conception identique, qui ont évalué l'efficacité et l'innocuité du tralokinumab en monothérapie, par rapport à un placebo, chez des adultes atteints de DA modérée ou grave pendant 52 semaines. Ces essais comportaient trois phases principales : une phase initiale de traitement (de 0 à 16 semaines), une phase de traitement d'entretien (de 16 à 52 semaines) et une phase de suivi de l'innocuité (de 52 à 66 semaines). Tous les patients ont utilisé un émollient deux fois par jour (ou plus souvent, selon les besoins) pendant au moins 14 jours avant la répartition aléatoire et ont continué à le faire pendant toute la durée de l'essai. Dans la phase initiale de traitement, les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 3:1 dans deux groupes, l'un recevant des injections de tralokinumab à 300 mg toutes les 2 semaines (après une dose d'attaque de 600 mg au jour 0), l'autre recevant un placebo toutes les 2 semaines. À la semaine 16, les patients ayant obtenu une réponse clinique (définie comme un score IGA de 0 ou 1 ou un score EASI-75) et qui avaient été assignés au groupe du tralokinumab au cours de la phase initiale ont fait l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire, cette fois selon un rapport de 2:2:1, dans trois groupes, le premier recevant des injections de tralokinumab à 300 mg toutes les 2 semaines, le deuxième, des injections de tralokinumab à 300 mg toutes les 4 semaines (administration toutes les deux semaines : placebo et tralokinumab en alternance), et le troisième, le placebo. Les critères d'évaluation principaux étaient le pourcentage de patients obtenant une réponse IGA de 0 (élimination complète des lésions) ou de 1 (élimination quasi complète des lésions) et le pourcentage de patients obtenant un score EASI-75 à la semaine 16. Les critères d'évaluation secondaires étaient les scores des symptômes et l'étendue de la maladie (SCORAD), l'intensité du prurit (score NRS de prurit maximal quotidien) et une mesure de la QVLS associée à la DA. Dans l'essai ECZTRA 1, l'âge moyen des participants au départ était de 38,8 ans et les hommes représentaient 59,1 % de la population totale de l'essai. La surface corporelle moyenne atteinte par la DA était de 53,1 %, [REDACTED] et la durée moyenne de la maladie était de 28,3 ans. Dans l'essai ECZTRA 2, l'âge moyen des participants au départ était de 36,7 ans et les hommes représentaient 59,6 % de la population totale de l'essai. La surface corporelle moyenne atteinte au départ était de 52,7 %, [REDACTED] et la durée moyenne de la maladie était de 28,1 ans.

L'essai ECZTRA 3 (N = 380) était un ECR mené à double insu qui a évalué l'efficacité et l'innocuité du tralokinumab par rapport à un placebo, tous deux administrés en combinaison avec un CST, chez des adultes atteints de DA modérée ou grave pendant 32 semaines. Tous les patients ont utilisé un émollient deux fois par jour (ou plus souvent, selon les besoins) pendant au moins 14 jours avant la répartition aléatoire et ont continué à le faire pendant toute la durée de l'essai. La phase initiale de traitement était de 16 semaines suivie d'une phase de poursuite du traitement de 16 semaines. Au jour 0 de la phase initiale, les patients ont reçu une dose d'attaque de tralokinumab à 600 mg ou le placebo. Durant cette phase, 380 patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 2:1 dans deux groupes, l'un recevant les injections sous-cutanées de tralokinumab et l'autre, le placebo toutes les 2 semaines pendant 16 semaines. Au départ, tous les patients avaient reçu comme directive de commencer à appliquer le CST qui leur avait été fourni (crème de furoate de mométasone à 0,1 %) sur les lésions cutanées une fois par jour et de poursuivre l'application selon les besoins tout au long de l'essai. Les patients répartis au hasard dans le groupe du tralokinumab au début de la phase initiale de traitement et qui ont obtenu une réponse clinique (définie comme un score IGA de 0 ou 1 ou un score EASI-75 par rapport au départ) à la semaine 16 ont fait l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire selon un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant le tralokinumab à 300 mg toutes les 2 semaines et l'autre, le tralokinumab à 300 mg toutes les 4 semaines (tralokinumab et placebo en alternance).

pendant la période de poursuite du traitement. La répartition aléatoire a également été stratifiée selon la région (Europe et Amérique du Nord) et la réponse IGA à la semaine 16 (IGA de 0 ou 1 ou IGA > 1). L'essai a évalué le pourcentage de patients obtenant une réponse IGA de 0 (élimination complète des lésions) ou de 1 (élimination quasi complète des lésions) et le pourcentage de patients obtenant un score EASI-75 à la semaine 16 (critères d'évaluation principaux). L'âge moyen des participants au départ était de 39,1 ans. Dans le groupe recevant le tralokinumab toutes les 2 semaines en combinaison avec le CST, la répartition entre hommes et femmes était équilibrée. Dans le groupe assigné au placebo en combinaison avec le CST, il y avait plus d'hommes (66,1 %) que de femmes (33,9 %). La plupart des participants étaient de race blanche (75,8 % des patients). La surface corporelle moyenne atteinte par la DA était de 48,1 %, [REDACTED] et la durée moyenne de la maladie était de 28,2 ans.

L'essai ECZTRA 7 (N = 277) était un ECR mené à double insu qui a évalué l'efficacité et l'innocuité du tralokinumab et d'un placebo, tous deux administrés en combinaison avec un CST, pendant 26 semaines, chez des adultes atteints de DA grave chez qui la maladie n'était pas adéquatement maîtrisée par la cyclosporine A par voie orale ou qui présentaient des contre-indications à ce médicament. Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant le tralokinumab à 300 mg et l'autre, le placebo, tous deux administrés en combinaison avec un CST. La répartition aléatoire a été stratifiée selon l'utilisation antérieure de cyclosporine A (oui ou non), le pays (Allemagne : oui ou non) et la gravité de la maladie au départ (IGA : 3 ou 4). Tous les patients avaient reçu comme directive d'appliquer le CST qui leur avait été fourni (crème de furoate de mométasone à 0,1 %) sur les lésions cutanées une fois par jour, au besoin, pendant la période de traitement. Chaque patient a reçu une dose d'attaque de 600 mg de tralokinumab ou le placebo. Aux visites suivantes de la période de traitement, les patients ont reçu soit le tralokinumab à 300 mg, soit le placebo, toutes les 2 semaines. L'essai a évalué le pourcentage de patients obtenant un score EASI-75 à la semaine 16 (critère d'évaluation principal). L'âge médian des patients au départ était de 34 ans. L'essai comptait plus d'hommes (59,6 %) que de femmes (40,4 %). La plupart des patients étaient de race blanche (98,2 %). La surface corporelle moyenne atteinte par la DA était de 52 %, [REDACTED] et la durée moyenne de la maladie était de 26 ans.

Efficacité

Le traitement par le tralokinumab a entraîné une amélioration statistiquement significative des marqueurs de gravité de la DA, tels que les scores IGA et EASI, à 16 semaines chez les adultes atteints d'une forme modérée ou grave de la maladie. Pour les patients ayant obtenu un score IGA de 0 ou 1 à la semaine 16, la différence en pourcentage entre le tralokinumab et le placebo était de 8,6 % dans l'essai ECZTRA 1 (IC à 95 % de 4,1 à 13,1; $p = 0,002$), de 11,1 % dans l'essai ECZTRA 2 (IC à 95 % de 5,8 à 16,4; $p < 0,001$) et de 12,4 % dans l'essai ECZTRA 3 (IC à 95 % de 2,9 à 21,9; $p = 0,015$), en faveur du tralokinumab dans tous les trois essais. Dans l'essai ECZTRA 7, pour les patients ayant obtenu un score IGA de 0 ou 1 à la semaine 16, la différence en pourcentage entre le tralokinumab et le placebo était de [REDACTED]; cependant, en raison de la différence non significative entre le tralokinumab et le placebo sur le plan de la réduction de l'intensité maximale quotidienne du prurit sur l'échelle NRS, qui était le premier critère dans la hiérarchie statistique, ce critère d'évaluation n'a pas été soumis aux tests statistiques.

Pour les patients ayant obtenu un score EASI-75 à la semaine 16, la différence en pourcentage entre le tralokinumab et le placebo était de 12,1 % dans l'essai ECZTRA 1

(IC à 95 % de 6,5 à 17,7; $p < 0,001$), de 21,6 % dans l'essai ECZTRA 2 (IC à 95 % de 15,8 à 27,3; $p < 0,001$), de 20,2 % dans l'essai ECZTRA 3 (IC à 95 % de 9,8 à 30,6; $p < 0,001$) et de 14,1 % dans l'essai ECZTRA 7 (IC à 95 % de 2,5 à 25,7; $p < 0,018$), soit des différences statistiquement significatives en faveur du tralokinumab dans les 4 essais.

La variation moyenne ajustée par rapport au départ du score à l'échelle SCORAD était statistiquement plus importante dans le groupe tralokinumab que dans le groupe placebo à la semaine 16 dans les essais ECZTRA 1, ECZTRA 2 et ECZTRA 3. La différence entre le tralokinumab et le placebo était respectivement de -10,4 (IC à 95 % de -14,4 à -6,5; $p < 0,001$), de -14,0 (IC à 95 % de -18,0 à -10,1; $p < 0,001$) et de -10,9 (IC à 95 % de -15,2 à -6,6; $p < 0,001$). Dans l'essai ECZTRA 7, cette différence était de -8,6 (IC à 95 % de -13,0 à -4,2); cependant, en raison de la différence non significative entre le tralokinumab et le placebo sur le plan de la réduction de l'intensité maximale quotidienne du prurit sur l'échelle NRS, qui était le premier critère dans la hiérarchie statistique, ce critère d'évaluation n'a pas été soumis aux tests statistiques.

La variation moyenne ajustée par rapport au départ des scores à l'échelle de l'exéma du point de vue du patient (POEM) donnait également l'avantage au tralokinumab par rapport au placebo à la semaine 16, la différence entre le tralokinumab et le placebo étant de -4,6 dans l'essai ECZTRA 1 (IC à 95 % de -6,0 à -3,1; $p < 0,001$), de -5,1 dans l'essai ECZTRA 2 (IC à 95 % de -6,5 à -3,6; $p < 0,001$), de -4,0 dans l'essai ECZTRA 3 (IC à 95 % de -5,6 à -2,4; $p < 0,001$) et de -3,4 dans l'essai ECZTRA 7 (IC à 95 % de -5,0 à -1,8; $p < 0,001$). Ce critère d'évaluation étant exploratoire, il n'a pas été ajusté pour tenir compte des comparaisons multiples dans les essais inclus.

En ce qui concerne la réduction des symptômes, pour les patients ayant obtenu une amélioration d'au moins 4 points de la moyenne hebdomadaire des scores quotidiens du prurit à l'échelle NRS à la semaine 16, la différence en pourcentage entre le tralokinumab et le placebo était de 9,7 % dans l'essai ECZTRA 1 (IC à 95 % de 4,4 à 15,0; $p = 0,002$), de 15,6 % dans l'essai ECZTRA 2 (IC à 95 % de 10,3 à 20,9; $p < 0,001$), de 11,3 % dans l'essai ECZTRA 3 (IC à 95 % de 0,9 à 21,6; $p = 0,037$) et de 9,7 % dans l'essai ECZTRA 7 (IC à 95 % de -2,0 à 21,4; $p = 0,106$), une différence entre les groupes statistiquement significative et en faveur du tralokinumab dans les essais ECZTRA1, ECZTRA 2 et ECZTRA 3, mais pas dans l'essai ECZTRA 7.

Les patients traités par le tralokinumab ont également obtenu une réduction des perturbations du sommeil dues à l'exéma à la semaine 16, d'après l'échelle NRS d'évaluation du sommeil lié à l'exéma (eczema-related sleep NRS). La différence entre les groupes quant à la variation moyenne ajustée à la semaine 16 par rapport au départ était de -0,7 dans l'essai ECZTRA 1 (IC à 95 % de -1,2 à -0,2; $p = 0,007$), de -1,4 % dans l'essai ECZTRA 2 (IC à 95 % de -1,9 à -0,9; $p < 0,001$), de -1,3 % dans l'essai ECZTRA 3 (IC à 95 % de -1,8 à -0,8; $p < 0,001$) et de -0,8 % dans l'essai ECZTRA 7 (IC à 95 % de -1,3 à -0,2; $p = 0,005$), en faveur du tralokinumab. Aucune différence minimale d'importance clinique n'a été repérée pour l'échelle NRS d'évaluation du sommeil lié à l'exéma pour les patients atteints de DA. Ce critère d'évaluation étant exploratoire, il n'a pas été ajusté pour tenir compte des comparaisons multiples dans les essais inclus.

Le traitement par le tralokinumab a également permis d'obtenir une amélioration statistiquement significative de la QVLS à la semaine 16 d'après l'indice DLQI dans les essais ECZTRA 1, ECZTRA 2 et ECZTRA 3. Par exemple, la différence entre les groupes quant à la variation moyenne ajustée par rapport au départ de l'indice DLQI était statistiquement plus

importante dans le groupe tralokinumab que dans le groupe placebo à la semaine 16 dans l'essai ECZTRA 1 (-2,1; IC à 95 % de -3,4 à -0,8; $p = 0,002$), dans l'essai ECZTRA 2 (-3,9; IC à 95 % de -5,2 à -2,6; $p < 0,001$) et dans l'essai ECZTRA 3 (-2,9; IC à 95 % de -4,3 à -1,6; $p < 0,001$). Le traitement par le tralokinumab a également entraîné une amélioration de la QVLS à la semaine 16 d'après l'indice DLQI dans l'essai ECZTRA 7, la différence entre les groupes quant à la variation moyenne ajustée par rapport au départ de l'indice DLQI étant plus importante dans le groupe tralokinumab que dans le groupe placebo (-1,5; IC à 95 % de -2,6 à -0,4). Cependant, ce critère se trouvant en aval de l'échec et de l'arrêt de l'analyse hiérarchique, il n'a pas été possible d'effectuer des comparaisons statistiques appropriées. [REDACTED]

[REDACTED] Aucune différence minimale d'importance clinique n'a été repérée pour les patients atteints de DA en ce qui concerne les scores des échelles DLQI, SF-36 et EQ-5D-5L. Les critères d'évaluation des scores SF-36 et EQ-5D-5L étaient exploratoires et ils n'ont donc pas été ajustés pour tenir compte des comparaisons multiples dans les essais inclus.

Innocuité

Dans l'essai ECZTRA 1, des effets indésirables (EI) ont été signalés chez 76,4 % ($n = 460$) des patients du groupe tralokinumab et 77,0 % ($n = 151$) de ceux du groupe placebo à la semaine 16; des effets indésirables graves (EIG) ont été rapportés chez 3,8 % ($n = 23$) des patients du groupe tralokinumab et 4,1 % ($n = 8$) de ceux du groupe placebo. Des EI apparus au traitement (EIAT) et ayant mené à l'arrêt définitif du médicament à l'étude ont été rapportés chez 3,3 % ($n = 20$) des patients du groupe tralokinumab et 4,1 % ($n = 8$) de ceux du groupe placebo à la semaine 16. À la semaine 52, des EI ont été rapportés chez 79,4 % ($n = 54$) des patients recevant le tralokinumab toutes les 2 semaines, 69,7 % ($n = 53$) des patients recevant le tralokinumab toutes les 4 semaines et 71,4 % ($n = 25$) des patients recevant le placebo. [REDACTED]

Dans l'essai ECZTRA 2, des EI ont été rapportés chez 61,5 % ($n = 364$) des patients du groupe tralokinumab et 66,0 % ($n = 132$) de ceux du groupe placebo à la semaine 16. Des EIG ont été signalés chez 1,7 % ($n = 10$) des patients du groupe tralokinumab et 2,5 % ($n = 5$) de ceux du groupe placebo. Des EIAT ayant mené à l'arrêt définitif du médicament à l'étude ont été rapportés chez 1,5 % ($n = 9$) des patients du groupe tralokinumab et 1,5 % ($n = 3$) de ceux du groupe placebo. À la semaine 52, des EI ont été rapportés chez 68,1 % ($n = 62$) des patients recevant le tralokinumab toutes les 2 semaines, 62,9 % ($n = 56$) des patients recevant le tralokinumab toutes les 4 semaines et 69,6 % ($n = 32$) des patients recevant le placebo. [REDACTED]

Dans l'essai ECZTRA 3, des EI ont été rapportés chez 71,4 % ($n = 180$) des patients recevant le tralokinumab toutes les 2 semaines en combinaison avec un CST et 66,7 % ($n = 84$) des patients recevant le placebo en combinaison avec un CST à la semaine 16. Des EIG ont été rapportés chez 0,8 % ($n = 2$) des patients recevant le tralokinumab toutes les 2 semaines en combinaison avec un CST et 3,2 % ($n = 4$) des patients recevant le placebo en combinaison avec un CST. Des EIAT ayant mené à l'arrêt définitif du médicament à l'étude ont été rapportés chez 2,4 % ($n = 6$) des patients recevant le tralokinumab toutes les 2 semaines en combinaison avec un CST et 0,8 % ($n = 1$) des patients recevant le placebo en combinaison avec un CST à la semaine 16. À la semaine 32, des EI ont été rapportés chez 69,6 % ($n = 48$) des patients recevant le tralokinumab toutes les 2 semaines en combinaison avec un CST et

59,4 % (n = 41) des patients recevant le tralokinumab toutes les 4 semaines en combinaison avec un CST. [REDACTED]

Dans l'essai ECZTRA 7, des EI ont été rapportés chez 77,5 % (n = 107) des patients recevant le tralokinumab toutes les 2 semaines en combinaison avec un CST et 78,8 % (n = 108) de ceux recevant le placebo en combinaison avec un CST, à la semaine 26. Des EIG ont été rapportés chez 0,7 % (n = 1) des patients recevant le tralokinumab toutes les 2 semaines en combinaison avec un CST et 3,6 % (n = 5) de ceux recevant le placebo en combinaison avec un CST. Des EIAT ayant mené à l'arrêt définitif du médicament à l'étude ont été rapportés chez 0,7 % (n = 1) des patients recevant le tralokinumab toutes les 2 semaines en combinaison avec un CST et 2,2 % (n = 3) de ceux recevant le placebo en combinaison avec un CST, à la semaine 26. Aucun décès n'a été signalé dans l'essai ECZTRA 7.

Les EI d'intérêt particulier à la semaine 16 comprenaient les suivants : la DA chez 25,9 % (n = 156) des patients du groupe tralokinumab et 38,3 % (n = 75) des patients du groupe placebo dans l'essai ECZTRA 1, et chez 16,6 % (n = 98) des patients du groupe tralokinumab et 33,5 % (n = 67) des patients du groupe placebo dans l'essai ECZTRA 2; l'infection virale des voies respiratoires supérieures chez 23,1 % (n = 139) des patients du groupe tralokinumab et 20,9 % (n = 41) des patients du groupe placebo dans l'essai ECZTRA 1, et chez 8,3 % (n = 49) des patients du groupe tralokinumab et 18,5 % (n = 17) des patients du groupe placebo dans l'essai ECZTRA 2. Dans les essais ECZTRA 3 et ECZTRA 7, l'EI le plus courant a été l'infection virale des voies respiratoires supérieures, rapportée chez 19,4 % (n = 49) des patients recevant le tralokinumab en combinaison avec un CST et 11,1 % (n = 14) de ceux recevant le placebo en combinaison avec un CST dans l'essai ECZTRA 3, et chez 26,8 % (n = 37) des patients recevant le tralokinumab en combinaison avec un CST et 25,5 % (n = 35) de ceux recevant le placebo en combinaison avec un CST dans l'essai ECZTRA 7. Parmi les EI notables à la semaine 16 figurent le prurit chez 5,3 % (n = 32) des patients du groupe tralokinumab et 5,1 % (n = 10) des patients du groupe placebo dans l'essai ECZTRA 1, l'infection des voies respiratoires supérieures chez 10,0 % (n = 59) des patients du groupe tralokinumab et 8,5 % (n = 17) des patients du groupe placebo dans l'essai ECZTRA 2, la conjonctivite chez 11,1 % (n = 28) des patients recevant le tralokinumab en combinaison avec un CST et 3,2 % (n = 4) des patients recevant le placebo en combinaison avec un CST dans l'essai ECZTRA 3, ainsi que les céphalées chez 15,2 % (n = 21) des patients recevant le tralokinumab en combinaison avec un CST et 9,5 % (n = 13) de ceux recevant le placebo dans l'essai ECZTRA 7.

Évaluation critique

Malgré la pertinence des analyses et la prise en compte des multiples comparaisons par les chercheurs, on relève plusieurs limites dans le plan des essais. D'abord, les essais ECZTRA 1, ECZTRA 2 et ECZTRA 3 ont introduit une parenthèse thérapeutique de 2 à 6 semaines au cours de laquelle le recours à des corticostéroïdes topiques n'était pas autorisé. Comme le font remarquer Wollenberg et coll., les patients admis à ces essais présentaient une maladie importante et de lourds antécédents de traitement. Par conséquent, la parenthèse thérapeutique pourrait avoir été assez longue pour entraîner des exacerbations de la DA amenant à considérer que les patients ne répondaient pas au traitement au début des essais. Ensuite, la durée de la phase initiale de traitement (16 semaines) dans les essais ECZTRA 1, ECZTRA 2 et ECZTRA 3 pourrait avoir été trop courte. Seuls les patients ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 16 étaient admissibles à la répartition aléatoire suivante, ce qui peut avoir influencé l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité à long terme dans ces essais. Les estimations de l'effet thérapeutique pendant la phase du traitement d'entretien sont donc incertaines. Il en va de même pour l'efficacité et l'innocuité à long terme du tralokinumab

pendant la phase d'entretien, car les analyses portant sur cette phase n'avaient pas la puissance nécessaire. L'absence de comparateur doté d'un mode d'action similaire (p. ex., le dupilumab) constitue une autre limite. Dans le contexte des essais, le tralokinumab a entraîné une amélioration statistiquement significative sur le plan des critères d'évaluation principaux et secondaires, comparativement au placebo, mais aucune comparaison avec un autre médicament biologique offert sur le marché n'a été réalisée. Par ailleurs, les interruptions dans l'administration du traitement ou l'utilisation de médicaments de secours lorsque la pandémie de COVID-19 a empêché la mise en œuvre de l'intervention au cours de l'essai ECZTRA 7 pourraient avoir faussé les résultats.

En ce qui concerne la validité externe, les essais ECZTRA 3 et ECZTRA 7 reflètent davantage la pratique clinique, dans le cadre de laquelle on administre aussi le tralokinumab en combinaison avec un CST. Dans les essais ECZTRA 1 et ECZTRA 2, on a considéré que les patients qui avaient recours à un médicament de secours ne répondaient pas au traitement, ce qui, d'après les cliniciens experts, n'est pas conforme à l'utilisation des traitements biologiques dans la pratique clinique, où ils sont utilisés comme traitement d'appoint aux CST en cas de lésions actives.

Comparaisons indirectes

Description des études

L'ACMTS a procédé à l'évaluation et à la synthèse de deux CTI : une comparaison indirecte ajustée par appariement (CIA) soumise par le promoteur et une métaanalyse en réseau (MR) publiée par l'Institute for Clinical and Economic Review (ICER). La MR publiée par l'ICER compare le tralokinumab et le dupilumab (le seul médicament dont l'utilisation était approuvée dans le traitement de la DA à la date du présent examen); l'upadacitinib et l'abrocitinib (faisant actuellement l'objet d'un examen par Santé Canada et l'ACMTS dans le traitement de la DA), ainsi que plusieurs médicaments non répertoriés comme étant à l'étude par Santé Canada ou l'ACMTS à la date du présent examen (p. ex. le némolizumab, le lébrikizumab et le baricitinib). La CIA présentée par le promoteur

Efficacité

Les résultats de la MR publiée par l'ICER montrent que le tralokinumab est généralement plus efficace que le placebo, mais moins efficace que l'upadacitinib (à 15 mg et à 30 mg), l'abrocitinib à 200 mg et le dupilumab à 300 mg, et ce, que les traitements aient été administrés en monothérapie ou en combinaison avec des traitements topiques.

La CIA présentée par le promoteur indique que

Innocuité

Les résultats de CIA présentée par le promoteur indiquent que

Évaluation critique

Aucun commentaire concernant les méthodes de sélection des études, l'extraction des données ou l'évaluation de la qualité ne figurait dans les CTI. [REDACTED]

Il n'est pas possible de tirer des conclusions concernant l'efficacité à long terme du tralokinumab par rapport aux comparateurs actifs qui sont pertinents pour le présent examen, car les résultats des études examinées dans la MR de l'ICER ont été obtenus sur une durée relativement courte, ce qui ne tient pas compte de la nature chronique de la DA. On note aussi une incertitude attribuable à l'hétérogénéité inhérente des essais des réseaux. Le manque de précision de certains résultats vient également compromettre la robustesse de l'efficacité comparative. Les résultats de la MR de l'ICER doivent donc être interprétés avec prudence.

Autres données probantes pertinentes

Description des études

Une étude de prolongation ouverte de longue durée et à groupe unique (étude ECZTEND) est en cours. Les résultats de cette étude ont été résumés en vue d'obtenir plus de données probantes sur l'innocuité et l'efficacité du tralokinumab chez les patients atteints de DA ayant déjà participé à des essais cliniques sur ce médicament (c.-à-d. ECZTRA 1, ECZTRA 8 et TraSki). Cette étude comportait une période de sélection de 2 semaines (qui devrait chevaucher la fin de l'étude principale pour la majorité des patients), une phase de traitement allant de 6 mois à 5 ans, et une phase de suivi de 14 semaines commençant 2 semaines après l'administration de la dernière dose de médicament. À la date limite de collecte des données, l'étude comptait 1 174 patients. Le principal critère d'évaluation était l'innocuité ou le nombre d'EI survenus. Les critères d'évaluation secondaires portaient sur l'efficacité du médicament et comprenaient l'obtention d'un score IGA de 0 ou 1 et d'un score EASI-75 par rapport aux scores de départ aux semaines 16, 56, 88, 104, 136, 152, 184, 216 et 248 pendant la phase de traitement. Lors de la transition des patients d'une étude principale avec insu à l'étude de prolongation ouverte, l'insu de l'attribution des traitements a été maintenu.

Efficacité

La réponse au traitement était définie comme l'obtention d'un score IGA de 0 ou 1 ou d'un score EASI-75. [REDACTED]

Innocuité

Dans l'ensemble, 844 patients (71,9 %) ont éprouvé au moins un EI, les trois EI les plus courants étant l'infection virale des voies respiratoires supérieures (21,3 %), la DA (13,5 %) et l'infection des voies respiratoires supérieures (7,1 %). Parmi les autres effets néfastes d'intérêt particulier relevés dans le protocole de la revue systématique de l'ACMTS, mentionnons : [REDACTED]

[REDACTED]. En tout, 19 patients (1,6 %) ont mis fin à leur participation à l'étude à cause d'un EI, et aucun décès n'a été rapporté.

Évaluation critique

L'étude ECZTEND n'a pas inclus de comparateurs; il est donc difficile de tenir compte des changements naturels se produisant au cours de l'évolution de la DA ou des effets des facteurs de confusion potentiels. Le devis ouvert de l'étude pourrait également avoir influencé la perception des améliorations par les patients et les cliniciens, et par conséquent la déclaration des EI et des mesures de l'efficacité. Le nombre de patients des études principales retenu à la sélection ainsi que les motifs d'exclusion n'ont pas été rapportés. Le recrutement des patients a été effectué uniquement à partir des études principales menées sur le tralokinumab et a été limité aux patients capables de tolérer les traitements. La taille et la puissance de l'échantillon n'ont pas été calculées de façon formelle, les données manquantes sur l'innocuité n'ont pas été imputées, et le rapport ne fait pas mention d'un ajustement en raison des multiples comparaisons. La plupart des patients admis à l'étude étaient de race blanche (71,3 %), ce qui peut s'expliquer par le fait que l'étude s'est déroulée principalement en Europe et en Amérique du Nord. Bien que les cliniciens experts consultés par l'ACMTS estiment qu'on ne peut établir avec certitude si la race peut biaiser les résultats, mais elle peut en limiter l'interprétation dans le contexte plus vaste de la population de patients canadiens. Le rapport ne précise pas non plus si les patients n'avaient jamais reçu de traitement ou, dans le cas contraire, quels médicaments ils avaient reçus (p. ex., traitement topique, à action générale, biologique), ce qui limite la généralisabilité des résultats à d'autres patients atteints de DA et ne permet pas d'effectuer des comparaisons avec d'autres traitements.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Tableau1 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse de minimisation des coûts
Population cible	Patients adultes atteints de dermatite atopique modérée ou grave dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par des traitements topiques sur ordonnance ou chez qui ces traitements ne sont pas recommandés, et qui ont fait un essai adéquat ou sont inadmissibles aux traitements suivants : photothérapie (si accessible), méthotrexate et cyclosporine.
Traitement	Tralokinumab
Comparateur	Dupilumab
Prix indiqué	Tralokinumab à 150 mg en injection sous-cutanée : 422,26 \$ la seringue
Cout du traitement	À la dose recommandée de 600 mg en dose d'attaque et de 300 mg toutes les 2 semaines par la suite, le cout annuel du traitement par le tralokinumab est de 22 802 \$ la première année et de 21 633 \$ les années subséquentes.
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Principales sources de données	Comparaison indirecte ajustée par appariement soumise par le promoteur

Aspect	Description
Couts pris en compte	Couts d'acquisition des médicaments
Horizon temporel	2 ans (phase de traitement d'induction et phase de traitement d'entretien d'une année)
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Les comparaisons de traitements indirectes évaluées par l'équipe de l'ACMTS chargée des examens cliniques semblent indiquer que, pour la plupart des analyses de l'efficacité, la véritable différence entre le dupilumab et le tralokinumab varie de [REDACTED]. La réalisation d'une analyse de minimisation des coûts se fondant sur l'hypothèse d'une efficacité clinique comparable du tralokinumab et du dupilumab engendre donc une grande incertitude. L'équipe de l'ACMTS a également relevé d'autres limites dans les comparaisons, qui introduisent une incertitude dans les résultats. • L'utilisation d'un schéma posologique d'entretien différent chez une partie de la population traitée par le tralokinumab à partir de la semaine 16 n'a probablement pas cours dans la pratique clinique canadienne et sous-estime les coûts totaux associés au tralokinumab. • Dans une recommandation antérieure du CCEM, le prix soumis pour le dupilumab était inférieur au prix courant accessible au public utilisé dans l'analyse du promoteur. Le CCEM y indiquait par ailleurs qu'une réduction importante du prix du dupilumab serait nécessaire pour que ce traitement soit rentable. Comme l'ACMTS n'a pas connaissance des prix négociés confidentiels, le prix du dupilumab est incertain et des réductions importantes de son prix pourraient réduire ou éliminer les économies de coûts associées au tralokinumab.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS a procédé à une réanalyse dans laquelle elle a utilisé la dose d'entretien standard proposée dans la monographie de produit pour tous les patients afin de refléter le schéma posologique d'entretien utilisé dans la pratique clinique canadienne. • D'après cette réanalyse, le tralokinumab entraînerait des économies de 7 060 \$ par patient sur un horizon temporel de 2 ans. • L'ACMTS a examiné des analyses de scénarios explorant le coût du dupilumab. Si une réduction du prix du dupilumab de 54 % était négociée, conformément aux recommandations du rapport pharmacoéconomique de l'ACMTS d'un examen antérieur sur ce médicament, le coût différentiel du traitement par le tralokinumab serait de 21 201 \$ par patient sur l'horizon temporel de 2 ans. • L'ACMTS n'a pas été en mesure de résoudre l'incertitude associée à l'efficacité comparative du tralokinumab et du dupilumab. Si l'on considère que le tralokinumab a une efficacité clinique inférieure au dupilumab, il ne s'avère pas pertinent de réaliser une analyse de minimisation des coûts pour établir le rapport coût/efficacité du traitement par le tralokinumab. Celui-ci demeure donc inconnu.

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur :

1. Les paramètres utilisés pour calculer la taille de la population admissible au traitement par le tralokinumab sont entachés d'incertitude.
2. Dans l'analyse du promoteur, on a supposé qu'une proportion des patients avaient suivi un schéma posologique d'entretien différent (à savoir toutes les 4 semaines), ce qui ne cadre pas avec la pratique clinique canadienne où l'on s'attend à ce que les patients reçoivent un schéma posologique standard (toutes les 2 semaines).

Les limites de la programmation du modèle du promoteur empêchaient l'ACMTS d'extrapoler les résultats du modèle à l'échelle pancanadienne. Ainsi, avant de procéder à sa réanalyse, l'ACMTS a programmé un scénario de référence comprenant une approximation des résultats du modèle du promoteur. Elle y a apporté les corrections suivantes : révision de plusieurs données épidémiologiques visant à résoudre l'incertitude entourant la taille totale de la population admissible au tralokinumab et révision de la proportion de patients censés

recevoir la dose d'entretien standard. D'après cette réanalyse, l'incidence budgétaire de l'introduction du tralokinumab se traduirait par des économies estimées à 5 184 103 \$ la première année, à 9 041 398 \$ la deuxième année et à 11 396 269 \$ la troisième année, soit des économies budgétaires totales de 25 621 769 \$ sur un horizon temporel de 3 ans. L'ampleur de ces économies est fonction du prix du dupilumab. L'incidence budgétaire du remboursement du tralokinumab pour la population plus large de patients visée par l'indication de Santé Canada, ainsi que dans les situations où l'on s'attend à ce que le tralokinumab remplace des traitements autres que le dupilumab, est inconnue.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Date de la réunion (premier examen) : Le 22 septembre 2021

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Kerry Mansell, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 24 février 2022

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, M^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunsky et Bob Gagné.

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.