

**AVIS SUR LES MEDICAMENTS****Mépolizumab  
NUCALA 100 mg**

**poudre pour solution injectable en flacon, solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en stylo prérempli**

**Réévaluation et nouvelle présentation**

**Adopté par la Commission de la transparence le 29 juin 2022**

➔ **Asthme**

➔ **Secteurs : Ville et Hôpital**

**L'essentiel**

Avis favorable au remboursement en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes répondant aux critères suivants :

— un **taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 150/\mu\text{L}$**  dans les douze derniers mois ;

ET

- au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral ( $\geq 3$  jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) ;
- OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques en traitement additionnel de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes.

**Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

L'objectif principal de la prise en charge pharmacologique de l'asthme chez les adultes et les adolescents réside dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant la réduction des symptômes, la prévention des crises d'asthme et des exacerbations, la réduction de l'impact de la maladie sur la vie quotidienne, tout en limitant les effets indésirables dus aux traitements pharmacologiques.

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité de la maladie. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité avec une escalade thérapeutique en cas de non-contrôle ou de contrôle partiel de l'asthme. L'asthme sévère correspond aux paliers 4 et 5 :

- palier 4 : asthme nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose moyenne et de formotérol (traitement de fond préférentiel) ;
- palier 5 : asthme de palier 4 non contrôlé nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à forte dose et de formotérol, avec au besoin l'adjonction d'un traitement biologique en fonction du phénotype de l'asthme.

### Place du médicament

Selon les recommandations de l'ERS / ATS (*European Respiratory Society/American Thoracic Society*) et de l'EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*), le taux d'éosinophiles doit être  $\geq 150/\mu\text{L}$  pour l'instauration d'un traitement par NUCALA (mépolizumab). Ce taux doit être  $\geq 150/\mu\text{L}$  ou  $\geq 300/\mu\text{L}$  pour l'instauration d'un traitement par NUCALA (mépolizumab) selon le GINA.

La Commission définit les patients susceptibles de bénéficier de NUCALA (mépolizumab) comme suit :

- des patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 150/\mu\text{L}$  dans les douze derniers mois ;

ET

- des patients ayant eu au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral ( $\geq 3$  jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) ;
- OU des patients traités par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.

En l'absence de comparaison directe entre NUCALA (mépolizumab) et les biothérapies (FASENRA [benralizumab], DUPIXENT [dupilumab], XOLAIR [omalizumab]), la place de NUCALA (mépolizumab) parmi les autres biothérapies disponibles dans l'asthme sévère reste à préciser.

<b>Motif de l'examen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Inscription d'un nouveau conditionnement</li> <li>– Réévaluation à la demande du laboratoire du service médical rendu, de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique et de la population cible.</li> </ul>
<b>Indication concernée</b>	<p>Indication de l'AMM :</p> <p>« NUCALA est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans et plus, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles. »</p>
<b>SMR</b>	<p>Le service médical rendu par NUCALA (mépolizumab) est important uniquement en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes répondant aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– un taux d'éosinophiles sanguins <math>\geq 150/\mu\text{L}</math> dans les douze derniers mois ;</li> </ul> <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (<math>\geq 3</math> jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) ;</li> <li>• OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.</li> </ul> <p>Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.</p> <p>Le service médical rendu par NUCALA (mépolizumab) est insuffisant dans les autres situations cliniques pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</p>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Selon les recommandations de l'ERS / ATS (<i>European Respiratory Society/American Thoracic Society</i>) et de l'EAACI (<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>), le taux d'éosinophiles doit être <math>\geq 150/\mu\text{L}</math> pour l'instauration d'un traitement par NUCALA (mépolizumab). Ce taux doit être <math>\geq 150/\mu\text{L}</math> ou <math>\geq 300/\mu\text{L}</math> pour l'instauration d'un traitement par NUCALA (mopolizumab) selon le GINA.</p> <p>La Commission définit les patients susceptibles de bénéficier de NUCALA (mopolizumab) comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– des patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins <math>\geq 150/\mu\text{L}</math> dans les douze derniers mois ;</li> </ul> <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• des patients ayant eu au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (<math>\geq 3</math> jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) ;</li> <li>• OU des patients traités par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.</li> </ul> <p>Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.</p> <p>En l'absence de comparaison directe entre NUCALA (mopolizumab) et les biothérapies (FASENRA [benralizumab], DUPIXENT [dupilumab], XOLAIR [omalizumab]), la place de NUCALA (mopolizumab) parmi les autres biothérapies disponibles dans l'asthme sévère reste à préciser.</p>
<b>Population cible</b>	Maximum de 40 100 patients adultes.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>5</b>
<b>2. Indications</b>	<b>6</b>
<b>3. Posologie</b>	<b>6</b>
<b>4. Besoin médical</b>	<b>7</b>
<b>5. Comparateurs cliniquement pertinents</b>	<b>9</b>
5.1 Médicaments	9
5.2 Comparateurs non médicamenteux	11
<b>6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international</b>	<b>12</b>
<b>7. Rappel des précédentes évaluations</b>	<b>13</b>
<b>8. Analyse des données disponibles</b>	<b>17</b>
8.1 Efficacité	18
8.2 Tolérance	21
8.3 Données relatives aux études post inscription sollicitées par la Commission de la Transparence	23
8.4 Autres données	24
8.5 Résumé & discussion	25
8.6 Programme d'études	26
<b>9. Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>28</b>
<b>10. Conclusions de la Commission</b>	<b>29</b>
10.1 Service Médical Rendu	29
10.2 Population cible	30
<b>11. Autres Recommandations de la Commission</b>	<b>31</b>
<b>12. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>32</b>
<b>13. Annexe</b>	<b>33</b>
13.1 Analyse post-hoc des études DREAM et MENSA	33
13.2 Analyse post-hoc des DREAM, MENSA, SIRIUS et MUSCA	37

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

# 1. Contexte

Il s'agit d'une demande de réévaluation à la demande du laboratoire dans le traitement de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles, uniquement chez l'adulte, du service médical rendu (SMR), de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population cible de la spécialité NUCALA (mépolizumab), ainsi qu'une demande d'inscription d'un complément de gamme (NUCALA [mépolizumab] 100 mg, solution injectable en stylo prérempli, boîte de 3 stylos, conditionnement trimestriel) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Une demande similaire de réévaluation dans la population pédiatrique a été sollicitée par le laboratoire (en cours d'évaluation).

## Contexte réglementaire de NUCALA (mépolizumab)

NUCALA (mépolizumab), anticorps monoclonal ciblant les éosinophiles via la cytokine IL-5, a obtenu le 2 décembre 2015 une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement additionnel, de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez l'adulte.

Dans son avis du 21 septembre 2016<sup>1</sup>, la Commission de la Transparence a considéré que le service médical rendu (SMR) était important uniquement en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes répondant aux critères suivants :

— **un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 300/\mu\text{L}$  dans les douze derniers mois ;**

ET

- au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral ( $\geq 3$  jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 du GINA) ;
- OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.

La Commission de la Transparence a considéré que le SMR par NUCALA (mépolizumab) était insuffisant dans les autres situations.

Par ailleurs, NUCALA (mépolizumab) a obtenu une extension d'indication dans le traitement de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez l'adolescent et l'enfant âgés de 6 ans et plus. La Commission de la Transparence a attribué le 17 juillet 2019 à NUCALA (mépolizumab) un SMR important dans cette extension d'indication dans le même périmètre restreint que chez l'adulte. Cette extension ne fait pas partie de la demande de réévaluation.

## Contexte de la demande de réévaluation

La demande de réévaluation vise à modifier un des critères d'éligibilité des patients pouvant recevoir NUCALA (mépolizumab) dans le cadre de sa prise en charge : le laboratoire souhaite abaisser la valeur seuil du **taux d'éosinophiles sanguins à partir de  $150/\mu\text{L}$**  pour être éligible au traitement par NUCALA (mépolizumab).

<sup>1</sup> Haute Autorité de Santé - NUCALA (mépolizumab) (has-sante.fr)

Les autres critères définissant le périmètre de remboursement sont le nombre d'épisodes d'exacerbations asthmatiques ou la durée sous corticothérapie orale. Ces critères ne sont pas concernés par la demande de réévaluation.

## 2. Indications

« **Asthme sévère à éosinophiles :**

**Nucala est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans et plus, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles (voir rubrique 5.1 du RCP).**

Polypose naso-sinusienne :

Nucala est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticos-téroïdes systémiques et/ou la chirurgie.

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite :

Nucala est indiqué chez les patients âgés de 6 ans et plus, en traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

Syndrome hyperéosinophilique :

Nucala est indiqué, en traitement additionnel, chez les patients adultes qui présentent un syndrome hyperéosinophilique insuffisamment contrôlé et sans cause secondaire non hématologique identifiable (voir rubrique 5.1 du RCP). »

## 3. Posologie

« [...] Asthme sévère à éosinophiles

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

La dose recommandée de mépolizumab est de 100 mg administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines.

Nucala est destiné à un traitement au long cours. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée par le médecin au minimum une fois par an, selon un rythme déterminé en fonction de la gravité de la maladie du patient et du niveau de contrôle des exacerbations.

Populations spécifiques :

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale et hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 5.2) [...] »

## 4. Besoin médical

### Définition de l'asthme

L'asthme est une maladie respiratoire inflammatoire, chronique, fréquente et hétérogène, dont la prévalence est estimée en France entre 5 et 6,7 % de la population âgée de 15 ans et plus<sup>2</sup>. L'asthme est caractérisé par une hyperréactivité des voies respiratoires qui s'exprime par des épisodes récidivants de strictrions bronchiques sibilantes, de dyspnée, d'oppression thoracique, de toux et d'expectoration. Ces symptômes sont associés généralement à un trouble ventilatoire obstructif d'intensité variable, qui est réversible, spontanément ou sous traitement par bronchodilatateur. Ces symptômes s'expriment de façon variable en fréquence et en intensité selon les patients, mais aussi dans le temps pour un même patient. L'asthme est une maladie évolutive pouvant exposer à des évènements cliniques graves (exacerbations) s'il n'est pas contrôlé.

### L'asthme sévère non contrôlé

Selon l'European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS)<sup>3</sup> et la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)<sup>4</sup>, l'asthme sévère est un asthme qui a nécessité :

- un traitement de fond correspondant aux stades 4 et 5 de l'escalade thérapeutique de la classification GINA<sup>5</sup> (c'est-à-dire une association de corticostéroïdes inhalés et de bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action +/- un autre traitement de fond) sur les 12 mois précédents ;
- ou des corticostéroïdes per os plus de 50 % des 12 mois précédents et qui demeure non contrôlé malgré ce traitement ou s'aggrave en cas de réduction de ce traitement.

L'asthme non contrôlé ou réfractaire est défini par au moins l'un des critères suivants :

- un mauvais contrôle des symptômes : ACQ (Asthma Control Questionnaire) <sup>6</sup> > 1,5, ACT (Asthma Control Test) <sup>7</sup> < 20 ;
- des exacerbations fréquentes sévères : au moins deux cures de corticostéroïdes systémiques (d'au moins 3 jours chacune) au cours de l'année précédente ;
- des exacerbations graves : au moins une hospitalisation, séjour en soins intensifs ou une ventilation mécanique au cours de l'année précédente ;
- une obstruction bronchique : un VEMS (Volume Maximal Expiré en 1 Seconde) pré-bronchodilatateur < 80% de la valeur théorique.

Cette définition exclut les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance ou de comorbidités/facteurs aggravants tels qu'une obésité ou une rhinosinusite chronique.

L'asthme sévère est responsable d'un handicap important pour le patient, d'un retentissement majeur sur la qualité de vie et de complications parfois sévères de la corticothérapie. Chez les patients ayant un asthme sévère, les symptômes respiratoires sont permanents et invalidants. D'une part, la survenue répétée d'exacerbations peut engager le pronostic vital, d'autre part, la persistance de l'obstruction

<sup>2</sup> IRDES. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Janvier 2011.

<sup>3</sup> Chung et al. International ERS/ATS [European Respiratory Society/American Thoracic Society] guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43: 343–73.

<sup>4</sup> Raherison C, Bourdin A, Bonnaiard P, Deslee G, Garcia G, Leroyer C, et al. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (Full length text). Rev Mal Respir. 2016;33:279-325.

<sup>5</sup> Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2021: <https://ginasthma.org/>

<sup>6</sup> Le questionnaire Asthma Control Questionnaire (ACQ) mesure le contrôle de l'asthme. Le score ACQ varie de 0 (asthme totalement contrôlé) à 6 (asthme non contrôlé). Une variation de 0,5 est considérée comme cliniquement significative

<sup>7</sup> Le questionnaire ACT (Asthma Control Test) est un questionnaire d'évaluation du niveau de contrôle de l'asthme. Il varie de 5 (asthme non contrôlé) à 25 (asthme totalement contrôlé).

bronchique (VEMS/CVF < 70%) peut induire un remodelage bronchique et conduire à la dégradation progressive de la fonction respiratoire.

La réduction du nombre d'exacerbations est donc un enjeu majeur à la fois à court et à long terme afin de préserver au mieux la fonction respiratoire.

### **L'asthme de type 2<sup>8</sup>**

Des éléments cliniques ou biologiques permettent d'évoquer un asthme avec un phénotype de type 2, sans qu'il n'y ait de critère formel. Ainsi, un asthme ayant débuté dans l'enfance, une sensibilisation allergique mise en évidence par la clinique et/ou par les prick-tests, la présence d'IgE spécifiques, un taux élevé d'IgE ou une éosinophilie sanguine sont des éléments d'orientation. La fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) est un autre marqueur de l'inflammation de type 2.

En pratique clinique, documenter des marqueurs de l'inflammation de type 2 permet d'identifier les patients éligibles aux biothérapies ciblant cette voie. Les mesures de l'éosinophilie sanguine, comme de la FeNO, doivent être répétées compte tenu de la grande variabilité de ces paramètres. En cas d'éosinophilie > 1 500/µL, il convient d'éliminer le diagnostic d'une vascularite ou d'une aspergillose broncho-pulmonaire allergique.

Il n'existe pas de seuil déterminé de polynucléaires éosinophiles sanguins (EOS) qui définisse en soi un asthme à éosinophiles.

### **Prise en charge**

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité de la maladie. La stratégie thérapeutique de l'asthme repose sur une escalade thérapeutique. Le GINA a individualisé 5 paliers de sévérité. Il est précisé pour les paliers 4 et 5 (asthme sévère) que chez l'adulte :

- le contrôle de l'asthme des patients au palier 4 pour le traitement d'entretien et de secours repose préférentiellement sur l'association CSI/formotérol à dose moyenne ;
- pour le palier 5, le traitement d'entretien repose préférentiellement sur l'association CSI/formotérol à forte dose. Un traitement biologique est éventuellement ajouté en fonction du phénotype de l'asthme identifié.

Quatre biothérapies sont disponibles en France :

- un anticorps anti-IgE, l'omalizumab (XOLAIR<sup>9</sup>), indiqué dans l'asthme allergique persistant sévère chez les patients ayant un asthme dont la dépendance aux IgE a été établie sur des critères probants ,
- deux anticorps anti-IL5 indiqués dans le traitement de l'asthme à éosinophiles,
  - le mépolizumab (NUCALA<sup>10</sup>) administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines,
  - le benralizumab (FASENRA<sup>11</sup>) administré par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines,
- un anticorps anti IL-4 et IL-13, le dupilumab (DUPIXENT<sup>12</sup>), indiqué également dans le traitement de l'asthme à éosinophiles.

**En conséquence, le besoin médical est donc partiellement couvert. Il persiste un besoin médical chez les patients atteints d'un asthme sévère non contrôlé à disposer de traitements efficaces permettant un contrôle de la maladie, bien tolérés, et qui améliorent la qualité de vie des patients.**

<sup>8</sup> Robinson, D., et al., Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. Clin Exp Allergy, 2017. 47(2): p. 161-175.

<sup>9</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/prd\\_2983547/fr/xolair](https://www.has-sante.fr/jcms/prd_2983547/fr/xolair)

<sup>10</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/prd\\_2984067/fr/nucala](https://www.has-sante.fr/jcms/prd_2984067/fr/nucala)

<sup>11</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/prd\\_2983112/fr/fasenra](https://www.has-sante.fr/jcms/prd_2983112/fr/fasenra)

<sup>12</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/prd\\_2983161/fr/dupixent-dupilumab](https://www.has-sante.fr/jcms/prd_2983161/fr/dupixent-dupilumab)

## 5. Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de NUCALA (mépolizumab) sont les thérapeutiques utilisées chez les patients souffrant d'un asthme sévère réfractaire en traitement additionnel d'une association CSI (forte dose) / formotérol, et éventuellement un LAMA.

Les biothérapies disponibles actuellement en France ne ciblent pas exactement les mêmes populations de patients asthmatiques que NUCALA (mépolizumab), même si ces populations se recouvrent partiellement :

- pour les patients souffrant d'un asthme allergique persistant sévère : XOLAIR (omalizumab), anticorps monoclonal anti-IgE ;
- pour les patients souffrant d'un asthme sévère à éosinophiles, FASENRA (benralizumab), anticorps monoclonal anti-IL-5, et DUPIXENT (dupilumab), anticorps anti IL-4 et IL-13.

CINQAERO (reslizumab) n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent car il n'est pas disponible en France.

### 5.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis (motif)	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
<b>DUPIXENT (dupilumab)</b> Sanofi-Aventis	Non	DUPIXENT est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction du monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.	11 décembre 2019 (extension d'indication)	Important	ASMR IV, comme CINQAERO, FASENRA, NUCALA et XOLAIR, dans la prise en charge de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.	Oui
<b>FASENRA (benralizumab)</b> AstraZeneca	Oui	FASENRA est indiqué chez l'adulte en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β-agonistes de longue durée d'action	5 septembre 2018 (inscription)	Important	ASMR IV, comme NUCALA et CINQAERO, dans la prise en charge de l'asthme sévère à éosinophiles insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond.	Oui

<b>XOLAIR</b> (omalizumab) Novartis Pharma	Non	<p>Traitement additionnel dans l'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS&lt;80% de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme. Le traitement par XOLAIR ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE a été établie sur des critères probants.</p>	6 juin 2012 (renouvellement et réévaluation)	Important	ASMR IV dans la prise en charge habituelle des patients asthmatiques allergiques sévères mal contrôlés par une corticothérapie inhalée à forte dose plus un $\beta$ 2-agoniste de longue durée d'action.	Oui
--	-----	---	--	-----------	--	-----

Le SMR de DUPIXENT (dupilumab) est important dans l'indication de l'AMM, c'est-à-dire « en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction du monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée ». La rubrique 5.1 du RCP de DUPIXENT précise qu'il s'agit d'une éosinophilie  $\geq 150$  cellules/ $\mu$ L et/ou d'une FeNO  $\geq 20$  ppb.

Le SMR de FASENRA (benralizumab), comme celui de NUCALA (mopolizumab), est important uniquement dans un périmètre restreint de l'AMM.

Avant cette réévaluation de NUCALA (mépolizumab), à ce jour, les conditions de prise en charge de NUCALA (mépolizumab) et de ses comparateurs sont présentées dans le tableau suivant :

NOM (DCI) Laboratoire	Conditions de prise en charge des patients ayant un asthme sévère insuffisamment contrôlé
DUPIXENT (dupilumab) Sanofi-Aventis	<ul style="list-style-type: none"><li>Taux d'éosinophiles sanguins <math>\geq 150</math> cellules/<math>\mu</math>l et/ou de la mesure de la FeNO <math>\geq 20</math> ppb</li><li>Et insuffisamment contrôlés malgré une dose élevée de corticothérapie inhalée associée à un autre traitement de fond ou une corticothérapie orale</li></ul>
FASENRA (benralizumab) AstraZeneca	<ul style="list-style-type: none"><li>Taux d'éosinophiles sanguins <math>\geq 300/\mu</math>L à l'instauration du traitement</li><li>ET<ul style="list-style-type: none"><li>au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (<math>\geq 3</math> jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ;</li><li>OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 mois précédents.</li></ul></li></ul>
NUCALA (mépolizumab) GSK	<ul style="list-style-type: none"><li>Taux d'éosinophiles sanguins <math>\geq 300/\mu</math>L dans les douze derniers mois ;</li><li>ET<ul style="list-style-type: none"><li>au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (<math>\geq 3</math> jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ;</li><li>OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.</li></ul></li></ul>
XOLAIR (omalizumab) Novartis Pharma	<ul style="list-style-type: none"><li>Patients atteints d'asthme persistant sévère allergique. Un dosage d'IgE est nécessaire.</li></ul>

## 5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de NUCALA (mépolizumab) dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation sont DUPIXENT (dupilumab), FASENRA (benralizumab) et XOLAIR (omalizumab).

## 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

### ➔ AMM aux Etats-Unis

NUCALA (mépolizumab) dispose d'une AMM dans le traitement additionnel d'entretien des patients adultes et pédiatriques âgés de 6 ans et plus souffrant d'asthme sévère à phénotype éosinophile.

Cette population correspond à celle de l'AMM européenne.

### ➔ Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Population de l'AMM : traitement additionnel de l'asthme sévère et réfractaire à éosinophiles chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus.
Espagne	Oui	<p>Chez les patients présentant :</p> <p>Un taux d'EOS &lt;500/<math>\mu</math>L + <math>\geq</math> 2 exacerbations graves dans les 12 derniers mois et nécessitant au moins deux cycles de corticostéroïdes oraux ou systémiques, ou une augmentation de la dose de maintenance du même traitement durant au moins 3 jours</p> <p>OU</p> <p>Un taux d'EOS <math>\geq</math> 500/<math>\mu</math>L</p> <p>OU</p> <p>&gt; 1 exacerbation grave nécessitant une hospitalisation</p>
Italie	Oui	<p>Chez les patients présentant :</p> <p>Un taux d'EOS de 150/<math>\mu</math>L lors de la primo-prescription et en l'absence d'un traitement par stéroïdes systémiques ET un taux d'EOS d'au moins &gt; 300/<math>\mu</math>L dans les 12 derniers mois.</p> <p>ET au moins une des deux conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Au moins 2 exacerbations malgré une thérapie par inhalation à dose maximale dans les 12 derniers mois.</li></ul> <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Un traitement continu durant 6 mois par stéroïdes oraux en addition à une thérapie par inhalation maximale dans l'année passée.</li></ul>
Pays-Bas	Oui	Population de l'AMM : traitement additionnel de l'asthme sévère et réfractaire à éosinophiles chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus.
Royaume-Uni	Oui	<p>Chez les patients présentant :</p> <p>Un taux d'EOS <math>\geq</math> 300/<math>\mu</math>L ET au moins 4 exacerbations nécessitant l'utilisation de corticostéroïdes systémiques dans les 12 derniers mois OU un traitement continu par corticostéroïdes oraux dans les 6 derniers mois.</p>

OU

Un taux d'EOS de  $\geq 400/\mu\text{L}$  ET au moins 3 exacerbations nécessitant l'utilisation de corticostéroïdes systémiques dans les 12 derniers mois.

## 7. Rappel des précédentes évaluations

### Inscription de NUCALA (mépolizumab)

Date de l'avis (motif de la demande)	21 septembre 2016 (inscription)
Indication	NUCALA (mépolizumab) est indiqué chez l'adulte, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.
SMR (libellé)	<p>La Commission considère que le service médical rendu par NUCALA (mépolizumab) est important uniquement en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes répondant aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– un taux d'éosinophiles sanguins <math>\geq 300/\mu\text{L}</math> dans les douze derniers mois ;</li></ul> <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (<math>\geq 3</math> jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ;</li><li>• OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.</li></ul> <p>Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.</p> <p>Le service médical rendu par NUCALA (mépolizumab) est insuffisant dans les autres situations.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	NUCALA (mépolizumab) est une nouvelle alternative thérapeutique chez les patients atteints d'un asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

	facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.
ASMR (libellé)	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– la démonstration dans deux études versus placebo d'une réduction significative et cliniquement pertinente des exacerbations d'asthme chez des patients ayant un asthme sévère non contrôlé par un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à doses élevée en association ou des corticoïdes oraux ; cet effet était d'autant plus marqué que le taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion était élevé ;</li> <li>– la réalisation d'une étude sur l'épargne cortisonique montrant une diminution modeste comparativement au placebo de la consommation des corticoïdes oraux ;</li> <li>– un effet cliniquement pertinent sur la qualité de vie évaluée par le questionnaire de Saint-Georges dans deux études ;</li> <li>– le besoin thérapeutique non couvert chez les patients ayant un asthme sévère non contrôlé et les risques associés aux exacerbations, leur impact sur la qualité de vie et les consommations de soin qu'elles génèrent ;</li> <li>– l'absence de critères diagnostiques clairs de l'asthme à éosinophiles et les limites associées au dosage des éosinophiles sanguins ;</li> <li>– les incertitudes sur les critères permettant d'identifier en pratique clinique les patients les plus susceptibles de bénéficier de mépolizumab ;</li> <li>– l'absence d'effet cliniquement pertinent sur la fonction respiratoire évaluée par le VEMS et sur le contrôle de l'asthme évaluée par le questionnaire ACQ-5 ;</li> <li>– l'absence de données en échec de l'omalizumab.</li> </ul> <p>NUCALA (mépolizumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.</p>
Études demandées	<p>La Commission de la transparence souhaite la mise en place d'un recueil de données descriptives sur les patients débutant un traitement par mépolizumab. L'objectif de cette étude serait notamment de décrire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– les caractéristiques des patients, de leurs antécédents d'asthme et de leurs antécédents de traitement (incluant le recours à la corticothérapie orale et à un traitement antérieur par omalizumab) ;</li> <li>– l'évolution à 12 mois du niveau de sévérité de l'asthme, des traitements concomitants à mépolizumab (dont la corticothérapie orale) et les éventuels motifs d'arrêt de mépolizumab.</li> </ul>
Autres recommandations	Médicament d'exception.

## Extension d'indication pédiatrique

Date de l'avis (motif de la demande)	17 juillet 2019 (extension d'indication)
Indication	Extension d'indication « chez l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans et plus, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles »
SMR (libellé)	<p>Important uniquement en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adolescents et les enfants de 6 ans et plus répondant aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— un taux d'éosinophiles sanguins <math>\geq 300/\mu\text{L}</math> dans les douze derniers mois ;</li> </ul> <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (<math>\geq 3</math> jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ;</li> <li>• OU des patients traités par corticothérapie orale sur une période prolongée.</li> </ul> <p>Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.</p> <p>Le service médical rendu par NUCALA (mépolizumab) est insuffisant dans les autres situations.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>NUCALA (mépolizumab) est une possibilité thérapeutique chez les adolescents et les enfants de 6 ans et plus atteints d'un asthme sévère réfractaire à éosinophiles.</p> <p>La Commission définit les patients susceptibles de bénéficier de mépolizumab comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— des patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins <math>\geq 300/\mu\text{L}</math> dans les douze derniers mois ;</li> </ul> <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• des patients ayant eu au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (<math>\geq 3</math> jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA).</li> <li>• OU des patients traités par corticothérapie orale sur une période prolongée.</li> </ul> <p>Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.</p>
ASMR (libellé)	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— l'efficacité démontrée de NUCALA (mépolizumab) chez l'adulte sur la réduction des exacerbations d'asthme, la diminution de la consommation des corticoïdes oraux et la qualité de vie des patients,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– les données d'efficacité et de tolérance très limitées chez l'enfant et l'adolescent et reposant quasi exclusivement sur une extrapolation des résultats observés chez l'adulte,</li> <li>– le besoin médical non couvert chez les enfants et adolescents atteints d'un asthme sévère non contrôlé par l'association d'un CSI et d'un LABA,</li> </ul> <p>la commission de la transparence considère que NUCALA (mépolizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.</p>
Études demandées	<p>La Commission de la Transparence s'alerte des risques possibles notamment infectieux liés à la déplétion des éosinophiles chez l'enfant et l'adolescent. Elle souhaite être destinataire des actions mises en œuvre par le laboratoire pour suivre ces risques. Par ailleurs, elle souhaite que lui soit communiqué dans le cadre du dossier de renouvellement d'inscription quinquennal, un état des connaissances sur les effets de la déplétion prolongée des éosinophiles, sur la maturation immunitaire et le risque infectieux chez les enfants et adolescents traités.</p>
Autres recommandations	<p>Le conditionnement de NUCALA (mépolizumab) en flacon de 100 mg n'est pas adapté à une administration chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans pour lesquels la dose recommandée de mépolizumab est de 40 mg administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines. Par conséquent, la Commission de la Transparence recommande la mise à disposition d'un conditionnement contenant 40 mg de mépolizumab adapté à l'administration chez l'enfant de 6 à 11 ans.</p> <p>Médicament d'exception.</p>

### **Mise à disposition de nouvelles présentations (stylo prérempli et en seringue préremplie en complément de la présentation en poudre pour solution injectable en flacon)**

Date de l'avis (motif de la demande)	20 novembre 2019 (Mise à disposition de nouvelles présentations)
Indication	NUCALA (mépolizumab) est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 6 ans et plus, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.
SMR (libellé)	<p>La Commission considère que le service médical rendu par NUCALA (mépolizumab) 100 mg solution injectable en seringue préremplie et NUCALA (mépolizumab) 100 mg solution injectable en stylo prérempli est important uniquement en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes, adolescents et les enfants de 6 ans et plus, répondant aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– un taux d'éosinophiles sanguins <math>\geq 300/\mu\text{L}</math> dans les douze derniers mois ;</li> </ul> <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (<math>\geq 3</math> jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>OU des patients traités par corticothérapie orale sur une période prolongée.</li> </ul> <p>Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.</p> <p>Le service médical rendu par NUCALA (mépolizumab) est insuffisant dans les autres situations.</p> <p>La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le cadre où le SMR est important.</p> <p>La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les autres patients du périmètre de l'indication de l'AMM.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet.
ASMR (libellé)	Ces spécialités sont un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation NUCALA (mépolizumab), poudre pour solution injectable en flacon.
Autres recommandations	Médicament d'exception.

### Modifications de l'AMM : Extension de la prescription aux spécialistes en pédiatrie

Date de l'avis (motif de la demande)	24 juin 2020 (Modifications de l'AMM)
Indication	NUCALA (mépolizumab) est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 6 ans et plus, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.
Conclusions de la Commission	La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 17 juillet 2019)

## 8. Analyse des données disponibles

L'examen initial, en septembre 2016, de la spécialité NUCALA (mépolizumab) dans le traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez l'adulte avait principalement reposé sur trois études :

- deux études versus placebo ayant évalué l'efficacité du mépolizumab sur la réduction des exacerbations d'asthme : une étude de recherche de dose (DREAM) et une étude de phase III (MENSA). L'étude MENSA était également une étude ayant évalué la transition de la forme intraveineuse (IV) initialement développée et la forme sous-cutanée (SC) retenue pour l'AMM ;
- une étude (SIRIUS) versus placebo ayant évalué l'efficacité du mépolizumab sur l'épargne en corticoïdes oraux.

- Les principaux résultats de ces études déjà examinés dans l'avis du 21 septembre 2016<sup>13</sup> sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont les résultats de :

- deux analyses post-hoc d'études, dont les études ont déjà été évaluées par la Commission, selon le taux d'éosinophiles chez les patients adultes atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles. ;
- trois études observationnelles (RAMSES, REALITI-A et REDES), dont une étude post-inscription (RAMSES) réalisée à la demande de la Commission pour laquelle est disponible une analyse intermédiaire ;
- l'actualisation des données de tolérance.

Le laboratoire a également fourni trois publications<sup>14,15,16</sup> relatives à des données observationnelles d'un traitement par mépolizumab chez des patients ayant un asthme sévère à éosinophiles. **Les résultats de ces études non comparatives, hors du périmètre de prise en charge sollicité par le laboratoire, ne permettent pas d'évaluer une éventuelle efficacité du mépolizumab dans l'indication de l'AMM en général (en l'absence de groupe contrôle), et dans le cadre du remboursement revendiqué en particulier.**

## 8.1 Efficacité

### 8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (21 septembre 2016, inscription)

« L'efficacité du mépolizumab a été évaluée versus placebo au cours de trois études cliniques de phase IIb/III (étude DREAM) et III (études MENSA et SIRIUS) randomisées, en double aveugle sur une période allant de 24 à 52 semaines.

Les patients inclus avaient un asthme dont les symptômes n'étaient pas contrôlés par leur traitement de fond incluant au minimum des corticoïdes inhalés (CI) à fortes doses en association (LABA, anti-leucotriène, ou théophylline) avec ou sans corticothérapie orale (CO). L'ensemble des patients des études MENSA et SIRIUS et 85 % des patients de l'étude DREAM avaient un nombre élevé d'éosinophiles défini comme un taux d'éosinophiles  $\geq 150/\mu\text{L}$  à l'instauration du traitement ou  $\geq 300/\mu\text{L}$  dans les 12 derniers mois.

Les études DREAM et MENSA ont évalué l'efficacité de mépolizumab sur la fréquence des exacerbations :

- L'étude DREAM est une étude de recherche de dose ayant inclus 616 patients atteints d'asthme sévère non contrôlé (3,4 à 3,7 exacerbations en moyenne dans l'année précédente, 31 % avec un traitement de fond par CO). Le mépolizumab était administré par voie IV aux doses de 75 mg, 250 mg ou 750 mg toutes les quatre semaines. **Il y a eu moins d'exacerbations cliniques significatives d'asthme (définies comme une aggravation de l'asthme imposant l'utilisation de corticoïdes systémiques et/ou une hospitalisation et/ou une consultation aux urgences) après 52 semaines dans les groupes mépolizumab comparativement au placebo**

<sup>13</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2984067/fr/nucala-mepolizumab](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984067/fr/nucala-mepolizumab)

<sup>14</sup> Kavanagh, J. E., et al. Real-World Effectiveness and the Characteristics of a "Super-Responder" to Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest*.2020.158;2:491–500.

<sup>15</sup> Kallieri, M., et al. Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma: A 2-Year Follow-Up in Specialized Asthma Clinics in Greece: An Interim Analysis. *Int Arch All Imm*.2020.181;8:613–617.

<sup>16</sup> Lombardi, C., et al. Analysis of the drop-out rate in patients receiving mepolizumab for severe asthma in real life. *Pulm Pharm Ther*.2019.54:87-89.

(2,40 exacerbations/an dans le groupe placebo versus 1,15 à 1,46 dans les groupes mépolizumab ;  $p < 0,001$  ; soit une réduction du risque d'exacerbations de 39 % à 52 % selon les dosages correspondant à environ une exacerbation évitée en moyenne par an par patient sous mépolizumab par rapport au placebo). Aucune relation dose-réponse n'a été observée ;

- L'étude MENSA a inclus 576 patients atteints d'asthme sévère non contrôlé à éosinophiles (3,5 à 3,8 exacerbations en moyenne, 24 % avec un traitement de fond par CO). Les patients ont reçu un traitement par mépolizumab à la dose de 100 mg SC, 75 mg IV ou un placebo toutes les quatre semaines. **Il y a eu moins d'exacerbations cliniques d'asthme après 32 semaines dans les bras mépolizumab comparativement au placebo (1,74 exacerbations/an dans le groupe placebo versus 0,83 à 0,93 dans les groupes mépolizumab ;  $p < 0,001$  ; soit une réduction du risque d'exacerbations de 47 % à 53 % selon les dosages correspondant à environ une exacerbation évitée en moyenne par an par patient sous mépolizumab par rapport au placebo).**

L'étude SIRIUS a évalué l'efficacité de mépolizumab sur l'épargne cortisonique. Elle a inclus 135 patients atteints d'asthme sévère non contrôlé à éosinophiles. Les patients ont reçu un traitement par le mépolizumab 100 mg SC ou un placebo toutes les quatre semaines. Les patients ont poursuivi le traitement préexistant de l'asthme au cours de l'étude, à l'exception du traitement CO qui était réduit progressivement (semaine 4 à 20). **Le mépolizumab a été associé à une diminution modeste des doses CO ( $p = 0,008$ ) ; la dose de CO a été diminuée chez 64 % des patients du groupe mépolizumab versus 44 % dans le groupe placebo et 54 % des patients du groupe mépolizumab ont atteint une dose de CO  $\leq 5$  mg/jour versus 32 % dans le groupe placebo à 24 semaines.**

Dans le cadre des études cliniques, le mépolizumab n'a pas été associé à un risque augmenté d'infections, de réactions systémiques (allergiques ou non) et de cancers. L'incidence des anticorps anti-mépolizumab a été de 6 % pour le mépolizumab 100 mg SC et 2 % pour toutes les formes IV combinées. Un patient a développé des anticorps neutralisants. Il y a eu 8 % de réactions au site d'injection d'intensité légère à modérée chez les patients traités par mépolizumab 100 mg SC.

[...] A la demande de l'EMA, une analyse groupée des études DREAM et MENSA a été réalisée sur le taux d'exacerbations cliniquement significatives en fonction du taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion. **L'effet du mépolizumab était le plus marqué dans le groupe avec le taux d'éosinophiles le plus élevé ( $\geq 500$  cellules/ $\mu$ L à l'inclusion) avec environ 2 exacerbations évitées en moyenne par an par patient sous mépolizumab par rapport au placebo.**

**Analyse groupée du taux d'exacerbations cliniquement significatives en fonction du taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion**

	Mépolizumab 75 mg IV 100 mg SC N=538	Placebo N=346
<b>&lt;150 cellules/<math>\mu</math>L*</b>		
N	123	66
Taux annuel d'exacerbations	1,16	1,73
Rate ratio (IC à 95 %)	0,67 (0,46 - 0,98)	---

150 à <300 cellules/ µL		
N	139	86
Taux annuel d'exacerbations	1,01	1,41
Rate ratio (IC à 95 %)	0,72 (0,47 - 1,10)	---
300 à <500 cellules/µL		
N	109	76
Taux annuel d'exacerbations	1,02	1,64
Rate ratio (IC à 95 %)	0,62 (0,41 - 0,93)	---
≥ 500 cellules/µL		
N	162	116
Taux annuel d'exacerbations	0,67	2,49
Rate ratio (IC à 95 %)	0,27 (0,19 - 0,37)	---

\* dont environ 80% des patients avec un taux d'éosinophiles ≥300 cellules/µl dans les 12 derniers mois »

### 8.1.2 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (17 juillet 2019, extension chez l'enfant et l'adolescent)

« L'étude MUSCA (556 patients ; 24 semaines) est une étude de qualité de vie réalisée chez des adultes et adolescents atteints d'asthme sévère à éosinophiles. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de mépolizumab 100 mg SC administré toutes les 4 semaines par rapport au placebo en termes de qualité de vie chez l'adulte et l'adolescent avec un asthme sévère à éosinophiles. **Après 24 semaines de traitement, le traitement par mépolizumab permettait d'améliorer de manière statistiquement significative la qualité de vie des patients versus placebo avec une amélioration de -15,6 points dans le groupe mépolizumab versus -7,9 points dans le groupe placebo, soit une différence de réduction du score SGRQ entre les deux groupes de -7,7 points (IC95% [-10,5 ; -4,9] ; p<0,0001).** »

### 8.1.3 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de la demande de réévaluation

Le laboratoire a fourni deux analyses post hoc d'études selon le taux d'éosinophiles chez les patients adultes atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

Les études sur lesquelles s'appuient ces analyses ont déjà été évaluées par la Commission.

Une analyse post hoc<sup>17</sup> des données issues des études DREAM & MENSA avait pour objectif d'évaluer la relation entre le nombre initial d'éosinophiles sanguins et les résultats d'efficacité du traitement par mépolizumab.

Une seconde analyse<sup>18</sup> post hoc des études DREAM, MENSA, SIRIUS et MUSCA avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du mépolizumab chez les patients souffrant d'asthme éosinophilique sévère avec un taux initial d'éosinophiles sanguins compris entre 150 et 300/µL.

<sup>17</sup> Ortega, H., et al. (2016). Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. Lancet Resp Med.2016.4(7):549-556

<sup>18</sup> Yancey S. et al. Disease burden and efficacy of mepolizumab in patients with severe asthma and blood eosinophil counts of ≥150-300 cells/µL. Resp Med.2019.151:139-141.

**Les résultats de ces analyses sont présentés à titre informatif car ils sont de nature exploratoires (cf. Annexe).**

Compte tenu :

- du fait du caractère post hoc des analyses réalisées ;
- que celles-ci soient réalisées en sous-groupes ;
- que ces analyses n'aient pas été prévues au protocole ;
- du regroupement des résultats selon les différentes doses de mépolizumab, doses n'ayant pas toutes l'AMM (seule la dose de 100 mg a une AMM) ;
- du regroupement des résultats selon les différentes voies d'administration de mépolizumab (IV et SC alors que seule la voie SC est indiquée) ;
- de la combinaison de résultats sur des études ayant des critères d'inclusion différents (pour l'analyse combinée des résultats de DREAM et MENSA) ;
- de la multiplication des tests sans procédure d'ajustement pour prendre en compte l'inflation du risque alpha ;
- de l'analyse fondée sur une seule mesure d'éosinophilie à l'inclusion dans l'étude DREAM. Ceci conduit à un biais notamment car la population de patients ayant un faible taux d'éosinophilie à l'inclusion n'est pas représentative de la population générale de patients avec un faible taux d'éosinophiles, car les patients devaient avoir d'autres marqueurs de l'inflammation éosinophile<sup>19</sup> avant l'inclusion ou des antécédents d'une éosinophilie > 300/ $\mu$ L dans l'année précédente.

**Les résultats de ces analyses ne permettent pas d'évaluer avec robustesse une éventuelle quantité d'effet du mépolizumab en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles uniquement chez les adultes**, répondant aux critères suivants :

- un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 150/\mu$ L dans les douze derniers mois ;

ET

- au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral ( $\geq 3$  jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ;
- OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

**Néanmoins elles suggèrent une efficacité du mépolizumab chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 150/\mu$ L dans les douze derniers mois compte tenu du gradient d'efficacité du mépolizumab qui est fonction du taux d'éosinophiles et pour lequel il est difficile de fixer un seuil d'efficacité.**

## 8.2 Tolérance

- Étude d'extension COSMOS<sup>20</sup>

L'étude COSMOS est une étude d'extension en ouvert des études MENSA et SIRIUS ayant évalué la tolérance du mépolizumab (cf. supra, études déjà évaluées par la Commission). Les patients ayant terminé l'étude MENSA et SIRIUS pouvaient être inclus dans l'étude COSMOS et recevoir du

<sup>19</sup> Dans l'étude DREAM, les patients devaient avoir une FeNO  $\geq 50$  ppm, un nombre d'éosinophiles dans l'expectoration  $> 3\%$ , ou une détérioration rapide de contrôle de l'asthme avec une diminution de 25 % des corticostéroïdes ou corticostéroïdes oraux.

<sup>20</sup> Lugogo, N. et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients with Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIb Study. Clin Ther. 2016;38(9):2058-2070.

mépolizumab 100 mg SC durant 52 semaines, avec une période de suivi de 12 semaines suivant la dernière dose reçue. Un total 651 patients ont été inclus dans l'étude d'extension COSMOS, dont 64% avaient reçu du mépolizumab dans la précédente étude.

Au total, 562 patients, soit 86% de la population totale de l'étude, ont eu un événement indésirable. Il s'agissait principalement de rhinopharyngite (30%, 196 patients), d'infections des voies respiratoires supérieures (16%, 101 patients) et d'aggravation ou d'exacerbation de l'asthme (14%, 90 patients).

La survenue d'événement indésirable grave (EIG) a concerné 94 patients (16%) sous traitement. Les événements graves les plus fréquents étaient une aggravation ou une exacerbation de l'asthme (6%, 38 patients), une pneumonie (<1%, 4 patients) et une fibrillation auriculaire (<1%, 3 patients). Aucun décès n'a été reporté.

#### – Étude d'extension COSMEX<sup>21</sup>

L'étude COSMEX est une étude d'extension en ouvert de l'étude COSMOS ayant évalué la tolérance du mépolizumab. Au total, 339 patients ont été inclus dans l'étude COSMEX avec une durée médiane de traitement de 2,2 ans et une durée maximale de 4,8 ans.

Au total, 315 patients, soit 93% de la population totale de l'étude, ont rapporté des événements indésirables. La survenue d'événement indésirable grave a concerné 84 patients (25%) sous traitement ; les événements graves les plus fréquents étaient une aggravation ou une exacerbation de l'asthme (10%, 34 patients) et une pneumonie (2%, 6 patients).

Deux événements fatals ont été relevés ; l'un de cause respiratoire et l'autre de cause cardiovasculaire. Aucun de ces deux décès n'a été considéré comme lié au mépolizumab par l'investigateur.

#### – Étude d'extension COLUMBA<sup>22</sup>

Les patients ayant terminé l'étude DREAM (cf. supra, étude déjà évaluée par la Commission) pouvaient être inclus dans l'étude COLUMBA et recevoir du mépolizumab 100 mg SC. Au total, 347 patients ont été inclus, avec une durée moyenne de traitement par mépolizumab de 3,5 ans (maximum de 4,5 ans).

Au total, 326 patients (94%) ont rapporté au moins un événement indésirable sous traitement ; les événements les plus fréquents étaient les infections des voies respiratoires (231 patients, 67%), les maux de tête (99 patients, 29%), l'aggravation de l'asthme (94 patients, 27%) et les bronchites (73 patients, 21%).

La survenue d'événement indésirable grave a concerné 79 patients (23%) sous traitement ; les événements graves les plus fréquents étaient une aggravation ou une exacerbation de l'asthme (10%, 33 patients) et une pneumonie (2%, 6 patients).

Six événements fatals ont été relevés, dont l'un en raison d'une exacerbation sévère de l'asthme. Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au mépolizumab.

### 8.2.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de NUCALA (mépolizumab) (version 7 du 23 juin 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<sup>21</sup> Khurana, S. et al. Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients with the Most Severe Eosinophilic Asthma: The COSMEX Study. Clin Ther.2019.41(10):2041-2056.

<sup>22</sup> Khatri S., et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. J All Clin Imm.2018.143(5):1742-1751.

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Réactions systémiques incluant les anaphylaxies</li> </ul>
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Altérations de la réponse immunitaire (néoplasmes)</li> <li>– Altérations de la tolérance cardiovasculaire</li> </ul>
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite</li> </ul>

### 8.2.2 Données issues des PBRER

Sur la base d'une posologie standard de 100 mg SC de mépolizumab administrée 1 fois toutes les 4 semaines, l'exposition totale cumulée post-commercialisation est estimée à 131 356 patients-années.

Depuis sa première autorisation de mise sur le marché, obtenue le 4 novembre 2015, 28 443 effets indésirables ont été notifiés dont 11 702 étaient graves (à la date du 23 septembre 2020).

Cumulativement, du 4 novembre 2015 au 23 septembre 2020, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 5,0%) dans les rapports d'évaluation de la tolérance (PBRER) appartiennent aux classes d'organes suivantes :

- affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (19,3%),
- troubles généraux et anomalies au site d'administration (17,2%),
- infections et infestations (14,5%),
- affections de la peau et du tissu sous-cutané (7,9%),
- affections du système nerveux (7,3%),
- affections des tissus musculosquelettiques (7%).

### 8.2.3 Données issues du RCP

Dans l'indication concernant l'asthme sévère, il n'y a pas eu de modifications du RCP depuis la dernière évaluation par la Commission concernant les chapitres suivants :

- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement
- 4.8 Effets indésirables
- 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

## 8.3 Données relatives aux études post inscription sollicitées par la Commission de la Transparence

Dans son avis du 21 septembre 2016, la Commission souhaitait « la mise en place d'un recueil de données descriptives sur les patients débutant un traitement par mépolizumab. L'objectif de cette étude serait notamment de décrire :

- les caractéristiques des patients, de leurs antécédents d'asthme et de leurs antécédents de traitement (incluant le recours à la corticothérapie orale et à un traitement antérieur par omalizumab) ;
- l'évolution à 12 mois du niveau de sévérité de l'asthme, des traitements concomitants à mépolizumab (dont la corticothérapie orale) et les éventuels motifs d'arrêt de mépolizumab. »

La mise en œuvre de la cohorte RAMSES fait suite à la demande de la Commission de réaliser une étude post-inscription pour les biothérapies (dont NUCALA (mépolizumab)). La Commission de la Transparence a souhaité que cette étude soit réalisée conjointement pour l'ensemble de ces médicaments au moment de leur mise sur le marché, selon une méthodologie et un protocole similaire et à partir de données recueillies dans une base de données commune. Le protocole de l'étude RAMSES a été validé par la HAS. Les rapports d'analyses seront spécifiques à chaque molécule.

À ce jour, seuls les résultats intermédiaires à 1 an de suivi après l'inclusion sont disponibles.

Au 9 septembre 2020, seuls 30 patients ont débuté un traitement par mépolizumab et étaient inclus dans cette analyse intermédiaire.

Les analyses d'efficacité en sous-groupes selon le taux d'éosinophiles sanguins ne sont pas encore disponibles pour cette cohorte.

Ces données ne sont pas présentées car elles ne permettent pas d'apporter des éléments nouveaux sur une efficacité du mépolizumab, en particulier chez les patients adultes pour lesquels le laboratoire sollicite une réévaluation, c'est-à-dire répondant aux critères suivants :

- un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 150/\mu\text{L}$  dans les douze derniers mois ;

ET

- au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral ( $\geq 3$  jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) ;
- OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

## 8.4 Autres données

### Étude REALITI-A

L'étude REALITI-A est une étude de cohorte observationnelle internationale, prospective, à bras unique, menée auprès de 822 patients avec un asthme diagnostiqué et qui ont eu une prescription de mépolizumab.

Cette étude a évalué l'utilisation du mépolizumab en pratique clinique.

Seuls les résultats intermédiaires à un an sont disponibles.

Cette étude non comparative, a été réalisée dans 7 pays mais aucun centre en France n'a été inclus.

Les patients devaient avoir un diagnostic d'asthme sans plus de précisions alors que l'indication thérapeutique en France concerne uniquement le traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles et que le périmètre de prise en charge est restreint.

Compte tenu de ces éléments, les résultats non présentés de cette étude ne permettent pas d'apporter d'éléments nouveaux sur une efficacité du mépolizumab chez les patients adultes pour lesquels le laboratoire sollicite une réévaluation.

## Étude REDES

L'étude REDES est une étude de cohorte observationnelle, conduite dans 24 centres en Espagne, chez 318 patients atteints d'asthme sévère à éosinophiles et traités par mépolizumab.

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les données de suivi des patients recueillies sur une période de 12 mois avant l'instauration du mépolizumab et au moins 12 mois après l'instauration du traitement.

Cette étude, non comparative, a évalué l'efficacité et la tolérance du mépolizumab entre ces deux périodes, c'est-à-dire avant et après l'instauration du traitement. Les résultats ne permettent donc pas d'évaluer une éventuelle efficacité du mépolizumab chez les patients adultes pour lesquels le laboratoire sollicite une réévaluation.

## Autres informations

Le laboratoire a fourni une synthèse sur les ATU nominatives (ATUn). Au total, 187 ATUn ont été octroyées par l'ANSM de juin 2015 à avril 2016 (sur cette période, correspondant à 183 patients ayant reçu au moins une dose de mépolizumab).

Le taux d'éosinophiles sanguins le plus élevé dans les derniers 12 mois était renseigné pour 166 patients avant le début du traitement par mépolizumab. Le taux moyen d'éosinophiles était de 711/ $\mu$ L (minimum = 10/ $\mu$ L ; maximum = 3700/ $\mu$ L).

Par ailleurs le laboratoire indique que 48 692 boîtes de NUCALA (mépolizumab) ont été vendues en 2020, dont 48 194 en officine.

## 8.5 Résumé & discussion

### → Efficacité

Compte tenu de nombreux biais méthodologiques et limites (cf. supra), les résultats des analyses post hoc ne permettent pas d'évaluer avec robustesse une éventuelle quantité d'effet du mépolizumab en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles uniquement chez les adultes ayant un taux d'éosinophiles compris entre 150 et 300 / $\mu$ L.

Néanmoins elles suggèrent une efficacité du mépolizumab chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq$  150/ $\mu$ L dans les douze derniers mois compte tenu du gradient d'efficacité du mépolizumab qui est fonction du taux d'éosinophiles.

Les données de l'étude post-inscription RAMSES sont des résultats d'une analyse intermédiaire après un an de suivi après l'inclusion chez seulement 30 patients qui ont débuté un traitement par mépolizumab. Les analyses d'efficacité en sous-groupes selon le taux d'éosinophiles sanguins ne sont pas disponibles pour cette cohorte.

Les résultats de deux études de cohorte observationnelles (l'une prospective et l'autre rétrospective) ne permettent pas d'évaluer une éventuelle efficacité du mépolizumab chez les patients adultes pour lesquels le laboratoire sollicite une réévaluation.

### → Tolérance

Le laboratoire a fourni les résultats de trois études de suivi (COSMOS, COSMEX, COLUMBA) de patients qui avaient terminé les études cliniques initiales ayant conduit à l'octroi de l'AMM.

Elles ont été incluses respectivement 562 patients, 339 patients et 347 patients.

Les durées de traitements sont variables (un an dans l'étude COSMOS, médiane de 2,2 ans dans l'étude COSMEX, et moyenne de 3,5 ans dans l'étude COLUMBA).

Ces résultats, comme les données issues des PBRER, sont conformes au profil de tolérance décrit dans le RCP en vigueur. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.

Dans l'étude post-inscription et les deux études observationnelles, les données de tolérance du mépolizumab 100 mg SC étaient similaires à celles déjà connues dans le traitement de l'asthme sévère.

## → Discussion

Les données fournies, résultats d'analyses post hoc et d'études observationnelles, concernant l'efficacité dans le périmètre restreint sollicité par le laboratoire manquent de robustesse méthodologique. Au regard du gradient d'efficacité observée pour le mépolizumab en fonction du taux d'éosinophiles, elles permettent de suggérer une efficacité du mépolizumab chez des patients adultes ayant un asthme sévère à éosinophiles avec un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 150/\mu\text{L}$  dans les douze derniers mois et les autres critères suivants :

- au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral ( $\geq 3$  jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond par CSI/LABA
- ou un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

Les nouvelles données de tolérance ne mettent pas en évidence de nouveau signal.

Compte tenu des nouvelles données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact de NUCALA (mépolizumab) sur la morbi-mortalité.

En conséquence, NUCALA (mépolizumab) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

## 8.6 Programme d'études

### 8.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

#### Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Étude comparative</b>		
201536	Cette étude est conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité du mépolizumab chez des sujets asthmatiques sévères chinois présentant une inflammation éosinophilique. Un total de 300 sujets seront randomisés dans un rapport 1:1 pour recevoir soit le mépolizumab, soit un placebo, en plus du traitement standard existant. La durée maximale de l'étude sera de 56 semaines.	Fin de l'étude en 11/2022
201956	Il s'agit d'un programme d'accès à long terme qui vise à soutenir la fourniture de mépolizumab, jusqu'à ce qu'il soit disponible sur le marché, aux sujets éligibles atteints d'asthme sévère qui ont participé à une étude clinique sur le mépolizumab sponsorisée par GSK dans l'asthme sévère. Les sujets admissibles commenceront à prendre le mépolizumab dans les six mois suivant la dernière visite prévue du sujet dans le cadre de l'étude clinique précédente. Pour chaque	Fin de l'étude en 08/2022

sujet, le rapport bénéfice/risque sera évalué tout au long de l'étude pour justifier la poursuite du traitement par mépolizumab.

### 8.6.2 Dans d'autres indications

#### Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>MATINEE (NCT04133909)</b>	Étude multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèle évaluant le bénéfice du mépolizumab en association à un traitement de fond chez les patients atteints d'exacerbations de la BPCO modérées à sévères.	12/2023

#### Granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>MANDARA<sup>23</sup></b>	Phase III, randomisée, double aveugle, groupe parallèle, multicentrique pendant 52 semaines qui compare l'efficacité et la tolérance du benralizumab 30mg versus mépolizumab 300 mg par voie sous-cutanée conduit chez des patients atteints de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) en récidive ou réfractaire recevant un traitement standard	2024
<b>E-MERGE<sup>24</sup></b>	Étude prospective, randomisée, contrôlée, en double aveugle qui évalue une stratégie basée sur le mépolizumab versus la stratégie thérapeutique conventionnelle pour l'induction de la rémission au cours de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite	ND

#### À la demande de l'EMA

Objectif de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Évaluer l'efficacité et la tolérance de mépolizumab chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de GEPA.</b>	Le schéma de l'étude est à définir.	2031

#### Syndrome hyperéosinophilique

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Programme d'accès compassionnel:</b>	Étude en ouvert	Clôture du programme après

<sup>23</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04157348>

<sup>24</sup> <https://www.vascularites.org/phrc-avec-participation-du-gfev/>

**104317: An Open-Label Compassionate Use Access and Long-Term Access Study of Anti IL-5 (Mépolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome.**

**201956: A Long-term Access Programme for Subjects with Severe Asthma Who Participated in a GSK-sponsored Mépolizumab Clinical Study.**

**112562: Expanded Access to Mépolizumab for Patients with Hypereosinophilic Syndrome<sup>25</sup>**

commercialisa-  
tion dans les  
pays concernés

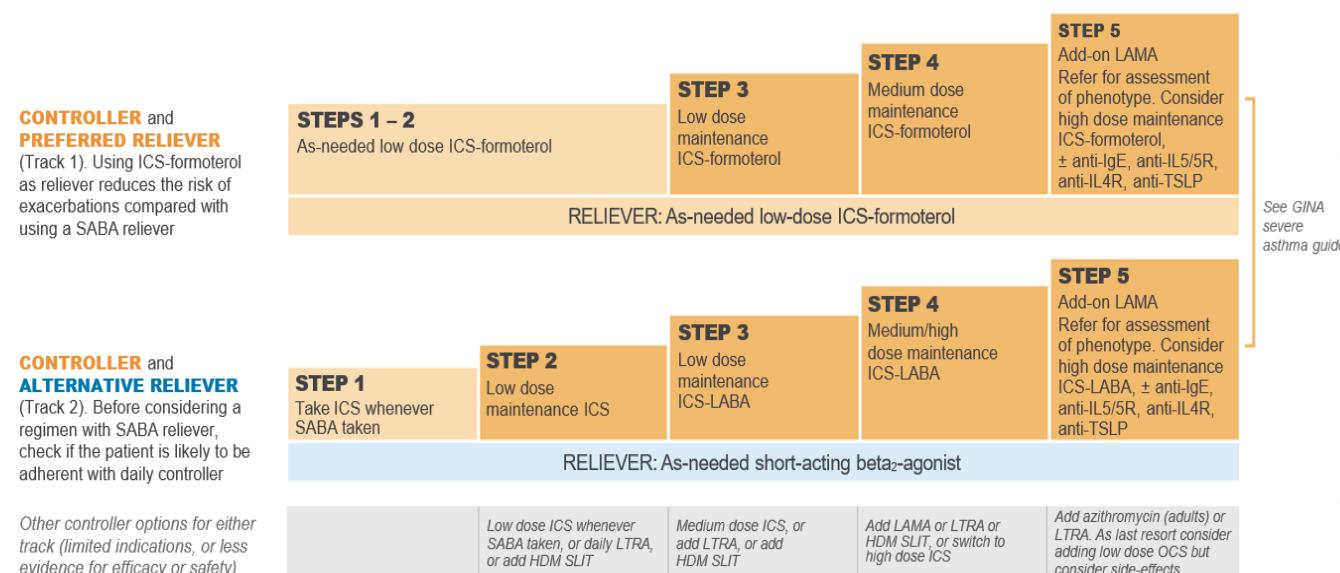
## 9. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif principal de la prise en charge pharmacologique de l'asthme chez les adultes et les adolescents réside dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant la réduction des symptômes, la prévention des crises d'asthme et des exacerbations, la réduction de l'impact de la maladie sur la vie quotidienne, tout en limitant les effets indésirables dus aux traitements pharmacologiques.

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité de la maladie. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité avec une escalade thérapeutique en cas de non-contrôle ou de contrôle partiel de l'asthme. L'asthme sévère correspond aux paliers 4 et 5 :

- palier 4 : asthme nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose moyenne et de formotérol (traitement de fond préférentiel) ;
- palier 5 : asthme de palier 4 non contrôlé nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à forte dose et de formotérol, avec au besoin l'adjonction d'un traitement biologique en fonction du phénotype de l'asthme.

La stratégie d'adaptation des traitements définie par le GINA 2022 est synthétisée dans la Figure 1.



<sup>25</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00244686>

## Place de NUCALA (mépolizumab) dans la stratégie thérapeutique :

Selon les recommandations de l'ERS / ATS et de l'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), le taux d'éosinophiles doit être  $\geq 150/\mu\text{L}$  pour l'instauration d'un traitement par NUCALA (mépolizumab). Ce taux doit être  $\geq 150/\mu\text{L}$  ou  $\geq 300/\mu\text{L}$  pour l'instauration d'un traitement par NUCALA (mépolizumab) selon le GINA.

La Commission définit les patients susceptibles de bénéficier de NUCALA (mépolizumab) comme suit :

— des patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 150/\mu\text{L}$  dans les douze derniers mois ;

ET

- des patients ayant eu au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral ( $\geq 3$  jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) ;
- OU des patients traités par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.

En l'absence de comparaison directe entre NUCALA (mépolizumab) et les biothérapies (FASENRA [benralizumab], DUPIXENT [dupilumab], XOLAIR [omalizumab]), la place de NUCALA (mépolizumab) parmi les autres biothérapies disponibles dans l'asthme sévère reste à préciser.

## 10. Conclusions de la Commission

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

### 10.1 Service Médical Rendu

- ➔ L'asthme sévère mal contrôlé expose les patients à la survenue d'exacerbations sévères conduisant à des hospitalisations et pouvant engager le pronostic vital.
- ➔ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de fond à visée symptomatique chez les patients adultes atteints d'un asthme sévère réfractaire à éosinophiles.
- ➔ Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important chez les patients définis dans le cadre de la stratégie thérapeutique.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques (autres biothérapies).
- ➔ La place de NUCALA (mépolizumab) est une option thérapeutique en traitement additionnel de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles limitée à certains patients (cf. Chapitre 09 Place dans la stratégie thérapeutique).

#### ► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de l'asthme sévère,
- de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert chez les patients adultes atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles,

– de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié en raison de :

- l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité;
- l'absence de démonstration d'un éventuel impact sur l'organisation des soins ;

NUCALA (mépolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NUCALA (mépolizumab) est important uniquement en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes répondant aux critères suivants :**

– un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 150/\mu\text{L}$  dans les douze derniers mois ;

**ET**

- au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral ( $\geq 3$  jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) ;
- OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.

Le service médical rendu par NUCALA (mépolizumab) est insuffisant dans les autres situations cliniques pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM chez les adultes répondant aux critères définis ci-dessus pour lesquels le service médical rendu est important.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques.

## Taux de remboursement proposé : 65 %

### 10.2 Population cible

Dans le périmètre de l'AMM, la population cible de NUCALA (mépolizumab) correspond aux patients adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus ayant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

D'après une enquête menée en 2006 en population générale, la prévalence de l'asthme a été estimée à 6,7 %. Cette prévalence rapportée à la population française âgée de 18 ans et plus selon les données démographiques de l'INSEE, permet d'estimer un nombre de 3,55 millions de personnes asthmatiques âgées de 18 ans et plus.

Parmi eux, dans cette même étude, 3,4 % avaient un asthme sévère (paliers de traitement 4 et 5 de la classification GINA) non contrôlé, soit environ 120 700 patients.

Dans une étude d'intervention<sup>26</sup>, il a été conclu que seuls 50 % des patients avaient effectivement un asthme réfractaire après recherche et prise en charge des facteurs évitables de non-contrôle (mauvaise technique d'inhalation, un traitement de fond inadapté, manque d'observance, comorbidités ou facteurs de risque non pris en charge). Environ 60 350 adultes auraient alors un asthme sévère réfractaire en France.

D'après les données de la cohorte française COBRA<sup>27</sup> (Cohorte prospective française clinico-biologique de patients adultes atteints d'asthme ou de BPCO), 66,5% des patients sévères (GINA 4 et 5) avaient un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 150/\mu\text{L}$ , soit environ 40 100 patients adultes de plus de 18 ans.

Il n'existe pas de données épidémiologiques sur le nombre de patients ayant un asthme sévère répondant aux deux autres critères pour lesquels le service médical rendu est important (en termes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un LABA, ou un traitement par corticothérapie orale).

La population cible de NUCALA peut être estimée à un **maximum 40 100** chez les adultes dans le traitement de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles répondant aux critères suivants :

- un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 150/\mu\text{L}$  dans les douze derniers mois ;

ET

- au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral ( $\geq 3$  jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) ;
- OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

## 11. Autres recommandations de la Commission

### ➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

### ➔ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception

### ➔ Demandes de données

La Commission rappelle son avis du 21 septembre 2016 : « La Commission souhaite la mise en place d'un recueil de données descriptives sur les patients débutant un traitement par mépolizumab. L'objectif de cette étude serait notamment de décrire :

- les caractéristiques des patients, de leurs antécédents d'asthme et de leurs antécédents de traitement (incluant le recours à la corticothérapie orale et à un traitement antérieur par omalizumab) ;
- l'évolution à 12 mois du niveau de sévérité de l'asthme, des traitements concomitants à mépolizumab (dont la corticothérapie orale) et les éventuels motifs d'arrêt de mépolizumab. »

<sup>26</sup> Heaney LG, Conway E, Kelly C, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. Thorax 2003; 58: 561–566.

<sup>27</sup> Pretolani M, Soussan D, Poirier I, et al. Clinical and biological characteristics of the French COBRA cohort of adult subjects with asthma. Eur Respir J.2017;50:1700019.

## 12. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 30 novembre 2021. Date d'examen et d'adoption : 29 juin 2022.
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Oui (Association des Asthmatiques Sévères, Association Asthme & Allergies)
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<p>Réévaluation :</p> <p>NUCALA 100 mg, poudre pour solution injectable</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Boîte de 1 flacon (34009 300 383 5 2)</li> </ul> <p>NUCALA 100 mg, solution injectable en stylo prérempli</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Boîte de 1 stylo prérempli (34009 301 863 4 3)</li> </ul> <p>NUCALA 100 mg, solution injectable en seringue préremplie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Boîte de 1 seringue préremplie (34009 301 863 3 6)</li> </ul> <p>Inscription :</p> <p>NUCALA 100 mg, solution injectable en stylo prérempli</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Boîte de 3 (3x1) stylos préremplis (conditionnement multiple) (34009 302 505 6 3)</li> </ul>
<b>Demandeur</b>	GlaxoSmithKline
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure d'octroi) : 02/12/2015 (procédure centralisée)
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	<p>Liste I</p> <p>Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle</p> <p>Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie, en pédiatrie ou en allergologie, en médecine interne, en dermatologie, en hématologie ou en oto-rhino-laryngologie.</p> <p>Médicament d'exception</p>
<b>Code ATC</b>	R03DX09

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

## 13. Annexe

### 13.1 Analyse post-hoc des études DREAM et MENSA<sup>28</sup>

Cette analyse post hoc avait pour objectif d'évaluer la relation entre le nombre initial d'éosinophiles sanguins et les résultats d'efficacité du traitement par mépolizumab.

Référence	<b>Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies</b>
Objectif principal de l'étude	Analyser la relation entre le nombre d'éosinophiles sanguins (EOS) et les résultats d'efficacité du traitement par mépolizumab.
Type d'étude	Analyse post hoc en sous-groupes des données des études DREAM et MENSA. DREAM était une étude de phase II et MENSA était une étude de phase III, contrôlées versus placebo, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles et multicentriques.
Critères d'inclusion	Les critères utilisés pour l'inclusion des études dans cette analyse étaient les suivants : <ul style="list-style-type: none"><li>– études contrôlées par placebo du mépolizumab chez des patients souffrant d'asthme éosinophile sévère ;</li><li>– au moins 32 semaines de participation du patient dans l'étude ;</li><li>– utilisation constante de corticostéroïdes en traitement d'entretien ;</li><li>– analyse d'échantillons sanguins dans un laboratoire central.</li></ul> Les critères de recrutement des patients étaient les suivants : <ul style="list-style-type: none"><li>– âgés d'au moins 12 ans ;</li><li>– ayant reçu un diagnostic clinique d'asthme ;</li><li>– antécédents d'au moins deux exacerbations nécessitant un traitement systémique par corticostéroïdes au cours de l'année précédente,</li><li>– répondant aux critères de l'American Thoracic Society pour l'asthme réfractaire.</li></ul> Identiques à l'étude DREAM sauf pour les patients âgés de 12 à 17 ans, un VEMS pré-bronchodilatateur < 90 %. Une inflammation bronchique caractérisée par un taux élevé d'éosinophiles sanguins $\geq 300$ cellules/ $\mu$ L dans les 12 mois précédents ou $\geq 150$ cellules/ $\mu$ L à la visite d'inclusion
Sous-groupes considérés	Dans cette analyse post-hoc, les patients ont été stratifiés en sous-groupes en fonction du taux initial du nombre d'éosinophiles sanguins ( $\geq 150/\mu$ L, $\geq 300/\mu$ L, $\geq 400/\mu$ L et $\geq 500/\mu$ L) et de la catégorie ( $< 150/\mu$ L, 150-300/ $\mu$ L, 300-500/ $\mu$ L, et $\geq 500/\mu$ L).
Traitements étudiés	Les patients de l'étude DREAM ont été randomisés entre trois doses différentes (75 mg, 250 mg ou 750 mg) de mépolizumab intraveineux et un placebo apparié, à intervalles de 4 semaines pendant 52 semaines. Les patients de l'étude MENSA ont été randomisés pour recevoir une dose de 75 mg de mépolizumab par voie intraveineuse, une dose de 100 mg par voie sous-cutanée, ou un placebo apparié pendant 32 semaines.
Critère de jugement principal	Le critère de jugement principal évalué dans les études DREAM et MENSA était le taux annuelisé d'exacerbations cliniquement significatives, exprimé en exacerbations moyennes par personne et par an. Une exacerbation était définie comme une aggravation de l'asthme qui nécessitait l'utilisation de corticostéroïdes systémiques ou l'admission à l'hôpital, ou une visite aux urgences, ou une combinaison de ces événements. Dans cette analyse post-hoc, les taux d'exacerbations des études MENSA, DREAM et des deux études combinées ont été évalués selon les seuils et catégories de taux initiaux d'EOS.
Méthode d'analyse des résultats	Cette analyse post-hoc s'est basée sur la population en intention de traiter (ITT) des études DREAM et MENSA, comprenant tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose du traitement. Le laboratoire a regroupé les données pour toutes les doses de mépolizumab dans le cadre de l'analyse post-hoc.

<sup>28</sup> Ortega, H., et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. Lancet Resp Med.2016.4(7):549-556

L'analyse en sous-groupes des taux d'exacerbations selon les taux initiaux d'éosinophiles sanguins, a été réalisée en utilisant une régression binomiale négative. La modélisation des covariables a été appliquée à chaque étude séparément, et à l'ensemble des données combinées, pour les covariables du groupe de traitement (placebo vs mépolizumab), de la région géographique, des corticostéroïdes oraux d'entretien (utilisation vs absence d'utilisation), du pourcentage prédit initial du VEMS prébronchodilatateur (en continu 0-100 %), du nombre d'exacerbations et de la fréquence des exacerbations prédict (en continu de 0 à 100 %), du nombre d'exacerbations au cours de l'année précédent l'étude (variable ordinaire [2, 3 et  $\geq 4$ ]) et l'étude (pour l'analyse sur les données poolées).

Une analyse en sous-groupes du VEMS (avant et après l'administration d'un bronchodilatateur), des scores SGRQ et des scores ACQ-5 en fonction du taux initial d'éosinophiles a été réalisée, en utilisant une analyse de mesures répétées à modèle mixte avec les covariables suivantes : groupe de traitement (placebo vs mépolizumab), région géographique, traitement d'entretien par corticostéroïdes oraux (utilisation ou non), pourcentage prédict du VEMS prébronchodilatateur initial (SGRQ et ACQ-5 uniquement), exacerbations dans l'année précédent l'étude, l'étude (ensemble de données combinées uniquement) et la visite.

## Résultats :

### → Effectifs et caractéristiques des patients

La population ITT comprenait 616 patients dans l'essai DREAM et 576 patients dans l'essai MENSA, soit un total de 1 192 patients. Parmi eux, 846 ont reçu du mépolizumab et 346 un placebo. Les caractéristiques démographiques étaient similaires dans les deux études. Au total, 26% des patients de la population ITT avaient un taux initial d'éosinophiles sanguins compris entre 150-300/ $\mu$ L, soit 310 patients : 165 dans l'étude DREAM et 145 dans l'étude MENSA (Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population ITT des essais DREAM, MENSA et poolées (analyse post-hoc)).

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population ITT des essais DREAM, MENSA et poolées (analyse post-hoc)

	DREAM (N=616)	MENSA (N=576)	Total (ITT) (N=1 192)
<b>Hommes</b>	229 (37%)	248 (43%)	477 (40%)
<b>Femmes</b>	387 (63%)	328 (57%)	715 (60%)
<b>Age (années)</b>	50 (42-47)	52 (42-60)	50 (42-58)
<b>Nombre d'éosinophiles sanguins initiaux</b>			
<b>Moyenne géométrique (SD log)</b>	250 (1,03)	290 (0,99)	270 (1,01)
<b>Médiane (IC)</b>	290 (150-510)	330 (170 – 570)	310 (160 – 540)
<b>&lt; 150</b>	149 (24%)	116 (20%)	265 (22%)
<b><math>\geq 150</math> - &lt; 300</b>	165 (27%)	145 (25%)	310 (26%)
<b><math>\geq 300</math> - &lt; 500</b>	138 (22%)	118 (20%)	256 (21%)
<b><math>\geq 500</math></b>	164 (27%)	190 (33%)	354 (30%)
<b>Informations manquantes</b>	0	7 (1%)	7 (<1%)
<b>Patient sous CSO d'entretien</b>	188 (31%)	144 (25%)	332 (28%)
<b>% VEMS pré-bonchodilatateur prédictif (ET)</b>	60 (16)	61 (18)	60 (17)
<b>% VEMS initial réversible (ET)</b>	25 (21)	27 (22)	26 (21)

	DREAM (N=616)	MENSA (N=576)	Total (ITT) (N=1 192)
Ratio VEMS / CVF pré-bronchodilatateur (ET)	0,63 (0,12)	0,64 (0,13)	0,64 (0,13)
Score ACQ-5 de référence (ET)	2,4 (1,1)	2,2 (1,2)	2,3 (1,2)

\*VEMS : Volume maximal expiré en 1 seconde ; CVF : Capacité vitale forcée ; CSO : corticostéroïdes oraux

### → Taux d'exacerbations

Il est rappelé que les taux d'exacerbations moyen par personne et par an, critère de jugement principal dans les études DREAM (Tableau 2) et MENSA (Tableau 3) :

Tableau 2 : Taux annualisé d'exacerbations - étude DREAM

Étude DREAM	Placebo N= 155	75 mg mépolizumab N= 153	250 mg mépolizumab N= 152	750 mg mépolizumab N= 156
Taux annualisé d'exacerbations	2,40	1,24	1,46	1,15

Tableau 3 : Taux annualisé d'exacerbations - étude MENSA

Étude MENSA	Placebo N= 191	75 mg mépolizumab IV N= 191	100 mg mépolizumab SC N= 194
Taux annualisé d'exacerbations	1,74	0,93	0,83

Dans l'analyse combinant toutes les doses de mépolizumab des études DREAM et MENSA et quel que soit le taux initial d'éosinophiles, le taux global d'exacerbations moyen par personne et par an était respectivement de 1,01 avec le mépolizumab et de 1,91 avec le placebo.

Dans une analyse combinant toutes les doses et les résultats des études DREAM et MENSA, les résultats montrent que plus le taux d'éosinophiles est élevé, plus le taux d'exacerbations est réduit dans le groupe mépolizumab par rapport au groupe placebo (Tableau 4).

Tableau 4 : Analyse post hoc. Taux d'exacerbations en fonction du nombre initial d'éosinophiles dans les études DREAM, MENSA et combinés

	DREAM (N=616)		MENSA (n=569)		Combinées* (n=1185)	
	Placebo	Mépolizumab	Placebo	Mépolizumab	Placebo	Mépolizumab
	(n=155)	(n=461)	(n=189)	(n=380)	(n=344)	(n=841)
<b>≥ 150/µL</b>						
<b>N (%)</b>	121 (78%)	346 (75%)	157 (83%)	296 (78%)	278 (81%)	642 (76%)
<b>Taux d'exacerbations/an</b>	2,47	1,13	1,65	0,78	1,94	0,92
<b>RR versus placebo (IC95%)</b>	-	<b>0,46</b> <b>(0,35 ; 0,60)</b>	-	<b>0,47</b> <b>(0,35 ; 0,63)</b>	-	<b>0,48</b> <b>(0,39 ; 0,58)</b>
<b>≥ 300/µL</b>						
<b>N (%)</b>	86 (55%)	216 (47%)	106 (56%)	202 (53%)	192 (56%)	418 (50%)
<b>Taux d'exacerbations/an</b>	2,66	1,11	1,98	0,78	2,19	0,89
<b>RR versus placebo (IC95%)</b>	-	<b>0,42</b> <b>(0,31 ; 0,56)</b>	-	<b>0,39</b> <b>(0,28 ; 0,55)</b>	-	<b>0,41</b> <b>(0,33 ; 0,51)</b>
<b>≥ 400/µL</b>						
<b>N (%)</b>	64 (41%)	149 (32%)	87 (46%)	161 (42%)	151 (44%)	310 (37%)
<b>Taux d'exacerbations/an</b>	3,12	1,03	2,06	0,66	2,36	0,81
<b>RR versus placebo (IC95%)</b>	-	0,32 (0,23 ; 0,46)	-	0,32 (0,22 ; 0,46)	-	0,34 (0,27 ; 0,44)
<b>≥ 500/µL</b>						
<b>N (%)</b>	50 (32%)	114 (25%)	66 (35%)	124 (33%)	116 (34%)	238 (28%)
<b>Taux d'exacerbations/an</b>	3,34	0,92	2,11	0,58	2,49	0,75
<b>RR versus placebo (IC95%)</b>	-	0,27 (0,19 ; 0,39)	-	0,27 (0,18 ; 0,41)	-	0,30 (0,23 ; 0,40)

\*Les données du nombre d'EOS initial étaient manquantes pour 7 patients, qui ont été exclus de cette analyse

Il faut noter que les résultats ne sont pas disponibles pour 22,4% (265/1 185) des patients car ils avaient un taux initial d'éosinophiles <150/µL.

## 13.2 Analyse post-hoc des DREAM, MENSA, SIRIUS et MUSCA<sup>29</sup>

Cette analyse post hoc avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du mépolizumab chez les patients ayant un asthme éosinophilique sévère avec un taux initial d'éosinophiles sanguins de 150-300/ $\mu$ L.

Référence	Disease burden and efficacy of mepolizumab in patients with severe asthma and blood eosinophil counts of $\geq$ 150–300cells/ $\mu$ L » (Yancey, Bradford, & Keene, 2019)
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'efficacité du mépolizumab pour les patients atteints d'asthme sévère à éosinophiles ayant un taux d'EOS entre 150-300/ $\mu$ L.
Type d'étude	Analyse post-hoc en sous-groupes des données des études DREAM, MENSA, SIRIUS et MUSCA.
Sous-groupes considérés	Dans cette analyse post-hoc, les patients ont été stratifiés en sous-groupes en fonction du taux initial du taux d'éosinophiles sanguins : 150-300/ $\mu$ L ou $\geq$ 300/ $\mu$ L.
Traitements étudiés	Au total, dans les 4 études, 1 883 patients ayant un asthme éosinophilique sévère et âgés de $\geq$ 12 ans ont été randomisés pour recevoir du mépolizumab ou un placebo. Les doses de mépolizumab incluses dans ces études étaient de : <ul style="list-style-type: none"><li>– 100mg par voie sous-cutanée (SC),</li><li>– 75mg par voie intraveineuse (IV),</li><li>– 250mg (IV),</li><li>– Ou 750mg (IV).</li></ul> Les patients avaient déjà un traitement de fond.
Critères de jugement évalués	Les critères de jugement évalués chez les patients dont le taux initial d'éosinophiles était compris entre 150-300/ $\mu$ L et $\geq$ 300/ $\mu$ L étaient : <ul style="list-style-type: none"><li>– le profil de morbidité des patients,</li><li>– le taux d'exacerbations,</li><li>– la consommation de corticostéroïdes oraux.</li></ul>
Méthode d'analyse des résultats	Les réductions du taux d'exacerbations (rapports de taux avec intervalles de confiance IC95 %) avec le mépolizumab par rapport au placebo ont été évaluées dans les études DREAM, MENSA et MUSCA pour les patients ayant un taux initial d'éosinophiles sanguins de 150-300/ $\mu$ L à partir d'une régression binomiale négative. La probabilité (odds ratio avec IC95 %) d'obtenir une réduction de la dose de corticostéroïdes systémiques avec le mépolizumab par rapport au placebo dans l'étude SIRIUS a également été évaluée chez les patients présentant un taux initial d'éosinophiles sanguins de 150-300/ $\mu$ L et $\geq$ 300/ $\mu$ L.

### Résultats :

#### ➔ Effectifs et caractéristiques des patients

Parmi les 4 études, 484 patients avaient un taux initial d'éosinophiles sanguins compris entre 150 et 300/ $\mu$ L, dont 165 dans l'étude DREAM, 145 dans l'étude MENSA, 38 dans l'étude SIRIUS et 136 dans l'étude MUSCA.

Le profil de morbidité était défini par les critères suivants :

- Visite aux urgences ou exacerbation liée à l'asthme nécessitant une intubation au cours d'année précédente ;
- Utilisation de CSO d'entretien au cours de l'année précédente.

Le profil de morbidité chez les patients avec un taux initial d'EOS compris entre 150 et 300/ $\mu$ L était similaire à celui des patients avec un taux d'éosinophiles  $\geq$  300/ $\mu$ L (Tableau 5).

<sup>29</sup> Yancey S. et al. Disease burden and efficacy of mepolizumab in patients with severe asthma and blood eosinophil counts of  $\geq$ 150–300 cells/ $\mu$ L. Resp Med.2019.151:139-141.

Tableau 5. Caractéristiques des patients et de la maladie des patients inclus dans les études DREAM, MENSA, SIRIUS et MUSCA (par sous-groupe d'éosinophiles sanguins initiaux)

Étude	DREAM		MENSA		SIRIUS		MUSCA	
Taux initial d'EOS / $\mu$ L	150-300 (n=165)	$\geq$ 300 (n=302)	150-300 (n=145)	$\geq$ 300 (n=308)	150-300 (n=38)	$\geq$ 300 (n=64)	150-300 (n=136)	$\geq$ 300 (n=322)
Patients sous CSO d'entretien, %	31	32	23	30	100	100	31	32
Patients avec $\geq$ 1 visite aux urgences liée à l'asthme <sup>a</sup> , %	62	64	54	44	68	55	39	39
Patients avec $\geq$ 1 intubation pour exacerbation <sup>a</sup> , %	3	<1	<1	<1	0	0	0	0
Exacerbations cliniquement significatives moyenne (écart-type) l'année précédente	3,5 (3,62)	3,6 (2,97)	3,2 (1,95)	3,8 (2,80)	3,4 (2,86)	3,0 (3,38)	2,8 (2,14)	2,8 (1,55)

a : Dans les 12 derniers mois; CSO : corticostéroïdes oraux

### ➔ Exacerbations

Selon les auteurs de la publication, chez les patients dont le taux initial d'éosinophiles dans le sang était de 150 à 300/ $\mu$ L, on observe une réduction des exacerbations de 49 % (Rate Ratio [RR] = 0,51 ; IC95% [0,29 ; 0,90]), 36 % (RR = 0,64 ; IC95% [0,36 ; 1,16]) et 27 % (RR = 0,73 ; IC95% [0,40 ; 1,31]) par rapport au placebo, dans les études DREAM, MENSA et MUSCA respectivement.

Aucune donnée n'est fournie pour étayer ces résultats.

### ➔ Réduction des CSO (uniquement étude SIRIUS)

La consommation de corticostéroïdes systémiques a été analysée au cours de l'étude SIRIUS. Dans cette étude, 38 patients avaient un taux initial d'éosinophiles entre 150 à 300/ $\mu$ L et 64 patients avec un taux d'éosinophiles  $\geq$  300/ $\mu$ L.

L'odds ratio (OR) de la consommation de corticostéroïdes du mépolizumab par rapport à celle du placebo a été de 2,03 ; IC95% [0,53 - 7,75] chez les patients avec un taux d'éosinophiles entre 150 et 300/ $\mu$ L et de 1,79 ; IC95% [0,71 ; 4,52], chez les patients ayant un taux initial d'éosinophiles  $\geq$  300/ $\mu$ L.

Aucune donnée n'est également fournie pour étayer ces résultats.