



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 AVRIL 2022

mépolizumab

NUCALA 100 mg, poudre pour solution injectable en flacon, solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en stylo prérempli

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en traitement additionnel, chez les patients adultes qui présentent un syndrome hyperéosinophilique lymphoïde ou idiopathique insuffisamment contrôlé.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations de l'AMM.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge du syndrome hyperéosinophilique lymphoïde ou idiopathique insuffisamment contrôlé.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les syndromes hyperéosinophiliques (SHE) sont un groupe d'affections rares associées à des dommages tissulaires en rapport avec une infiltration éosinophilique dont les manifestations cliniques sont hétérogènes et de gravité variable. Les objectifs principaux de la prise en charge reposent sur la diminution des symptômes et le contrôle de l'éosinophilie. Il est également essentiel de prévenir les

éventuels effets indésirables des traitements utilisés afin d'assurer le contrôle de la maladie et de prévenir les complications à long terme.

La prise en charge thérapeutique doit être adaptée en fonction de la sévérité de la maladie et du type de SHE :

- pour les SHE réactionnels à une cause identifiée (iatrogène, parasitaire ou cancéreuse), la prise en charge se fait de façon spécifique et adaptée à leur étiologie ;
- pour les SHE néoplasiques clonaux LCE F/P+, l'imatinib est la thérapie de première intention chez les porteurs de ce réarrangement ; pour les SHE néoplasiques clonaux LCE F/P- ou SMP/SMD, l'imatinib ou, dans certains cas, l'hydroxyurée peuvent être utilisés ;
- pour les SHE lymphoïdes et les SHE idiopathiques, la prise en charge est la suivante :
 - en 1^{ère} intention : les corticoïdes sont généralement administrés à dose modérée ou élevée (0,5 à 1 mg/kg d'équivalent prednisone) ; les corticoïdes permettent le plus souvent une normalisation du taux d'éosinophiles et une amélioration des signes cliniques mais il est fréquent que la maladie réapparaisse lors de la diminution progressive des doses ;
 - en 2^{ème} intention : les immunomodulateurs, tels que l'interféron alfa pegylé ou l'hydroxyurée sont proposés comme traitements d'épargne cortisonique ; ils sont utilisés hors AMM.

Place du médicament

NUCALA (mépouzumab) est un traitement de 1^{ère} intention chez les patients ayant un syndrome hyperéosinophilique lymphoïde ou idiopathique insuffisamment contrôlé par les corticoïdes et/ou les immunomodulateurs.

N'ayant pas été évalué dans ces sous-populations, NUCALA (mépouzumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des SHE néoplasiques clonaux (notamment les leucémies chroniques à éosinophiles F/P+) dont le traitement de 1^{ère} intention est l'imatinib.

► Recommandations particulières

Compte tenu des spécificités de la prise en charge de cette maladie rare et de la mise en place d'un suivi des patients à long terme dans le cadre de la cohorte nationale COHESion, la Commission préconise que les décisions d'instauration et d'arrêt de traitement par mépouzumab soient prises après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire au sein du réseau national de spécialistes impliqués dans le diagnostic et la prise en charge des Syndromes Hyperéosinophiliques (Centre De Référence Des Syndromes Hyperéosinophiliques - CEREO). Un suivi régulier des patients au sein de l'un de ces centres est indispensable pour s'assurer de l'efficacité du traitement et surveiller sa tolérance.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indications concernées	NUCALA est indiqué, en traitement additionnel, chez les patients adultes qui présentent un syndrome hyperéosinophilique insuffisamment contrôlé et sans cause secondaire non hématologique identifiable.
SMR	IMPORTANT en traitement additionnel, chez les patients adultes qui présentent un syndrome hyperéosinophilique lymphoïde ou idiopathique insuffisamment contrôlé. INSUFFISANT dans les autres situations de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	<u>Chez les patients présentant un syndrome hyperéosinophilique (SHE) lymphoïde ou idiopathique insuffisamment contrôlé :</u> Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de supériorité de NUCALA (mépilizumab) par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle, sur la proportion de patients ayant eu une poussée de SHE à 32 semaines, critère cliniquement pertinent, avec une quantité d'effet importante (OR=0,28 ; IC 95 % [0,12 ; 0,64] ; p=0,003) ; - de la démonstration de la supériorité du mépilizumab par rapport au placebo sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés (délai de survenue de la première poussée de SHE, proportion de patients ayant eu une poussée de SHE au cours des semaines 20 à 32, taux de poussées de SHE), dont un critère de qualité de vie (sévérité de la fatigue) ; - de son profil de tolérance acceptable ; - du besoin médical non couvert chez les patients ayant un SHE lymphoïde ou idiopathique insuffisamment contrôlé par les traitements standards ; mais au regard : <ul style="list-style-type: none"> - de l'incertitude sur les sous-types de SHE inclus dans l'étude (autres que les leucémies chroniques à éosinophiles F/P+ qui étaient exclus) ; - du manque de données sur la consommation de corticoïdes oraux, qui n'a pas fait l'objet d'un critère de jugement alors qu'il aurait été pertinent dans le traitement des SHE ; - de l'absence de donnée sur l'évolution de l'atteinte d'organes. <p>la Commission de la transparence considère que NUCALA (mépilizumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge du syndrome hyperéosinophilique lymphoïde ou idiopathique insuffisamment contrôlé.</p> <p><u>Autres situations de l'AMM :</u> Sans objet.</p>
ISP	NUCALA (mépilizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	NUCALA (mépilizumab) est un traitement de 1 ^{ère} intention chez les patients ayant un syndrome hyperéosinophilique lymphoïde ou idiopathique insuffisamment contrôlé par les corticoïdes et/ou les immunomodulateurs. N'ayant pas été évalué dans ces sous-populations, NUCALA (mépilizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des SHE néoplasiques clonaux (notamment les leucémies chroniques à éosinophiles F/P+) dont le traitement de 1 ^{ère} intention est l'imatinib.
Population cible	La population cible de NUCALA (mépilizumab) est estimée au maximum à 513 patients adultes.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de NUCALA (mépilizumab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en traitement additionnel, chez les patients adultes qui présentent un syndrome hyperéosinophilique insuffisamment contrôlé et sans cause secondaire non hématologique identifiable ».

NUCALA (mépilizumab) a obtenu l'AMM le 12 novembre 2021 dans cette extension d'indication.

Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM à savoir « en traitement additionnel, chez les patients adultes qui présentent un syndrome hyperéosinophilique non clonal insuffisamment contrôlé et sans cause secondaire non hématologique identifiable ». Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer l'extension d'indication dans l'entièreté de l'AMM.

Le mépilizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1k dirigé contre l'interleukine 5 (IL-5), cytokine régulant la croissance, la différenciation, le recrutement et l'activation des granulocytes éosinophiles.

Pour rappel, la Commission de la Transparence a déjà évalué NUCALA (mépilizumab) dans les indications suivantes :

- chez l'adulte, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles (avis du 21 septembre 2016¹). La Commission a octroyé un service médical rendu (SMR) important dans un périmètre restreint et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge. Le laboratoire a sollicité une réévaluation du SMR et de la population cible dans cette indication (en cours d'évaluation).
- chez l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans et plus, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles (avis du 17 juillet 2019²). La Commission a octroyé un SMR important dans un périmètre restreint et pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge.

Une demande d'inscription de NUCALA (mépilizumab) pour chacune des indications suivantes a été soumise en parallèle de la présente demande :

- chez les patients âgés de 6 ans et plus, en traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite ;
- en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie.

Ces demandes feront l'objet d'avis séparés.

02 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.

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 corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie.

¹ HAS - Avis de la Commission de la Transparence relatif à NUCALA en date du 21 septembre 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2655935/fr/nucala-mepolizumab-anticorps-monoclonal-anti-il5

² HAS - Avis de la Commission de la Transparence relatif à NUCALA en date du 17 juillet 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3083091/fr/nucala-mepolizumab

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. »

03 POSOLOGIE

« [...] Syndrome hyperéosinophilique

Adultes

La dose recommandée de mépolizumab est de 300 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 symptômes.

La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée chez les patients qui développent des manifestations de syndrome hyperéosinophilique menaçant le pronostic vital compte tenu du fait que, NUCALA n'a pas été étudié dans cette population [...]. »

04 BESOIN MEDICAL

► Définition du SHE

Les syndromes hyperéosinophiliques (SHE) sont un groupe d'affections rares et hétérogènes qui se caractérisent par une hyperéosinophilie sanguine et/ou tissulaire supérieure ou égale à $1,5 \times 10^9/L$ d'évolution chronique (> 1 mois) associée à des dommages tissulaires en rapport avec l'infiltration éosinophilique. Un SHE est symptomatique par définition, dans le cas contraire, on parlera d'une hyperéosinophilie isolée.

Les SHE peuvent avoir un retentissement clinique variable (cf. infra) avec des formes pouvant engager le pronostic vital.

► Classification des SHE

La principale classification des SHE utilisée est celle proposée en 2011 par le groupe de travail coopératif international sur les maladies à éosinophiles (*International Cooperative Working Group on Eosinophil Disorders - ICOG-EO*)³.

On distingue :

- les **SHE néoplasiques clonaux**, aussi appelés primaires, qui correspondent à une prolifération clonale de la lignée éosinophile. Ils comprennent la leucémie chronique à éosinophiles avec réarrangement FIP1L1-PDGFR α (LCE F/P+) représentant les SHE clonaux les plus fréquents, et les éosinophilies associées aux autres syndromes myéloprolifératifs (SMP) et myélodysplasiques (SMD) ;
- les **SHE réactionnels**, définis par une hyperéosinophilie secondaire à une sécrétion en excès d'IL-5. Ces SHE peuvent être d'origines diverses : origines iatrogènes (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse retardée), infectieuses (helminthiase), conséquence de cancers (adénocarcinome bronchique ou prostatique notamment) ou d'affections

³ Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:607-612.

hématologiques (lymphome de Hodgkin, lymphomes T). Par ailleurs, on distingue le SHE sans cause secondaire non hématologique identifiable qui est le **SHE lymphoïde**, où la production d'IL-5 est liée à la présence d'une lymphoprolifération T de bas grade de phénotype aberrant (généralement CD3-CD4+)⁴ ;

- les **SHE idiopathiques** dont l'origine reste indéterminée.

► Manifestations cliniques

Il n'existe pas de tableau clinique homogène de ce syndrome quel soit le type de SHE (néoplasique, lymphoïde ou idiopathique). La plupart des atteintes viscérales associées aux SHE sont la conséquence de l'hyperéosinophilie tissulaire. La sévérité des manifestations n'est pas proportionnelle à l'importance de l'hyperéosinophilie.

Les SHE sont associés à des manifestations hétérogènes et de gravité variable qui sont, par ordre de fréquence décroissante⁵, des atteintes :

- dermatologiques : prurit, rash, angioœdème, urticaire, érosions muqueuses ;
- pulmonaires : asthme, toux, rhinite et/ou sinusite, dyspnée, infiltrats pulmonaires, épanchement pleural ;
- digestives : douleurs abdominales, vomissements, diarrhée ;
- rhumatologiques : arthralgies, myalgies, arthrite ;
- cardiaques : insuffisance cardiaque, valvulopathie, cardiomyopathie, épanchement péricardique, myocardite ;
- neurologiques : paresthésies, troubles visuels, AVC ischémique ;
- hématologiques et vasculaires : thrombose veineuse profonde ou superficielle, anémie, embolie artérielle.

Certaines de ces complications des SHE peuvent engager le pronostic vital. Les lésions cardiaques et la transformation maligne des SHE néoplasiques clonaux sont les principales causes de mortalité⁶.

► Épidémiologie

Les données épidémiologiques de ces maladies sont rares et peu documentées. D'après Orphanet, la prévalence en Europe serait de 1,5 pour 100 000 personnes⁷. Les SHE surviennent selon un sex-ratio proche de 1, le plus souvent chez des patients jeunes ou d'âge moyen, avec un pic de fréquence compris entre 30 et 50 ans⁸.

► Prise en charge

La prise en charge thérapeutique doit être adaptée en fonction de la sévérité de la maladie et du type de SHE :

- pour les SHE réactionnels à une cause identifiée (iatrogène, parasitaire ou cancéreuse), la prise en charge est réalisée de façon spécifique et adaptée à leur étiologie ;

⁴ Lefèvre G, Copin MC, Staumont-Sallé D, et al.; French Eosinophil Network. The lymphoid variant of hypereosinophilic syndrome: study of 21 patients with CD3-CD4+ aberrant T-cell phenotype. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:255-66.

⁵ Ogbogu et al. Hypereosinophilic syndrome: A multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* Volume 124, Issue 6, December 2009, Pages 1319-1325.

⁶ Orphanet. Syndrome hyperéosinophilique. Disponible en ligne : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=17805&Disease_Search_diseaseGroup=syndromehyperreosinophilique&Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Syndromehyperreosinophilique&title=Syndrome%20hyper%E9osinophilique&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=17805&Disease_Search_diseaseGroup=syndromehyperreosinophilique&Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndromehyperreosinophilique&title=Syndrome%20hyper%E9osinophilique&search=Disease_Search_Simple) (consulté le 17 janvier 2022)

⁷ Orphanet. Les cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. Janvier 2022- Numéro 2.

⁸ Gotlib et al. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022 ;97:129–148.

- pour les SHE néoplasiques clonaux LCE F/P+, l'imatinib est la thérapie de première intention chez les porteurs de ce réarrangement. Pour les SHE néoplasiques clonaux LCE F/P- ou SMP/SMD, l'imatinib ou, dans certains cas, l'hydroxyurée peuvent être utilisés⁹ ;
- pour les SHE non néoplasiques sans cause secondaire non hématologique identifiable, qui sont représentés par les SHE lymphoïdes et les SHE idiopathiques, un traitement à base de corticoïdes est utilisé. En cas d'inefficacité ou de corticodépendance, les immunomodulateurs, notamment l'interféron alpha et l'hydroxyurée sont proposés (hors AMM)⁹.

Pour les SHE néoplasiques clonaux, notamment la LCE F/P+, le besoin médical est actuellement couvert par l'imatinib.

Pour les SHE lymphoïdes et les SHE idiopathiques, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les corticoïdes et les immunomodulateurs (notamment l'interféron alpha et l'hydroxyurée). Dans les SHE lymphoïdes et idiopathiques insuffisamment contrôlés par ces traitements standards, le besoin médical est non couvert.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été réalisée dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement. Les CCP de NUCALA (mépolizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés « en traitement additionnel chez les patients adultes dans le traitement du syndrome hyperéosinophilique insuffisamment contrôlé et sans cause secondaire non hématologique identifiable ». Cette indication correspond au traitement des SHE néoplasiques clonaux et des SHE lymphoïdes et idiopathiques insuffisamment contrôlés par les traitements standards.

05.1 Médicaments

5.1.1 SHE néoplasiques clonaux

Parmi les SHE néoplasiques clonaux, la leucémie chronique à éosinophiles avec réarrangement FIP1L1-PDGFR (LCE F/P+) représente le SHE clonal néoplasique le plus fréquent et l'imatinib est la thérapie de première intention.

⁹ CEREO – Les syndromes hyperéosinophiliques : de la clinique au traitement. Disponible en ligne : http://www.cereo.fr/website/les_syndromes_hypereosinophiliques_de_la_clinique_au_traitement_&400&9.html (consulté le 17 janvier 2022)

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
GLIVEC et génériques (imatinib) <i>Novartis</i>	Non	<p>« Glivec est indiqué dans le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des patients adultes et enfants atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (bcr-abl) positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention. - des patients adultes et enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique. - des patients adultes et enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie. - des patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie. - des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor). - des patients adultes atteints d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFRα. <p>[...]</p> <ul style="list-style-type: none"> - le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastrointestinal stromal tumors) malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques. - le traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive. Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités. - le traitement des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de DarierFerrand) non résécable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical [...]. » 	07/09/2007 (extension d'indication au SHE)	Important	ASMR III (dans la prise en charge habituelle du syndrome hyperéosinophilique)	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

5.1.2 SHE lymphoïdes et idiopathiques

NUCALA (mépilizumab) est le seul médicament disposant d'une AMM dans la prise en charge des SHE lymphoïdes et idiopathiques qui sont insuffisamment contrôlés par la corticothérapie. **Il n'existe donc pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent.**

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Il n'existe pas de traitement non médicamenteux permettant de traiter les SHE insuffisamment contrôlés et sans cause secondaire non hématologique identifiable.

► Conclusion

Dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission limité aux SHE lymphoïdes et idiopathiques insuffisamment contrôlés par la corticothérapie, il n'existe pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent à NUCALA (mépilizumab).

Dans le périmètre non retenu au remboursement, à savoir dans le traitement des SHE néoplasiques clonaux, les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments à base d'imatinib.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité NUCALA (mépilizumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé similaire mais incluant également les enfants d'âge ≥ 12 ans : « Traitement des patients adultes et enfants de plus de 12 ans avec un syndrome hyperéosinophilique depuis ≥ 6 mois sans cause secondaire non hématologique identifiable ».

► 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 Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non – Absence de demande	-
Allemagne	En cours	-
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	En cours	-
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de NUCALA (mépilizumab) dans le traitement du syndrome hyperéosinophilique repose sur une étude de phase III (200622) randomisée, en double-aveugle *versus* placebo, d'une durée de 32 semaines, chez des patients adolescents et adultes ayant un SHE insuffisamment contrôlé, sans réarrangement FIP1L1-PDGFR4.

Cette étude a fait l'objet d'un suivi en ouvert (étude 2052003) pour évaluer la tolérance du mépilizumab pendant 20 semaines supplémentaires.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une étude de phase III (MHE100185) *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, ayant inclus des patients adultes atteints de SHE et dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du mépilizumab en termes d'épargne en corticoïdes oraux. Les résultats de cette étude, ainsi que ceux de l'étude d'extension (MHE100901) ne seront pas présentés car la posologie du mépilizumab (750 mg toutes les 4 semaines) et la voie d'administration (intra-veineuse) utilisées dans ces études ne sont pas celles de l'AMM.

07.1 Efficacité

7.1.1 Étude 200622

Référence	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of mépilizumab in the treatment of adolescent and adult subjects with severe hypereosinophilic syndrome. ¹⁰
Clinicaltrials.gov	NCT02836496
Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité et la tolérance du mépilizumab par rapport au placebo dans le traitement du SHE insuffisamment contrôlé, sans réarrangement FIP1L1-PDGFR4, chez des patients adolescents et adultes.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, comparative <i>versus</i> placebo, en double-aveugle, en groupes parallèles, stratifiée sur la région géographique.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 07/03/2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 08/08/2019 Étude conduite dans 39 centres dans 13 pays (dont 4 centres en France ayant inclus 18 patients, soit le premier pays recruteur en nombre de patients).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Homme ou femme ≥ 12 ans ayant un diagnostic de SHE depuis au moins 6 mois à date de la randomisation (visite 2) et défini par :<ul style="list-style-type: none">o taux d'éosinophiles ≥ 1500 cellules/μL lors de 2 tests minimum, et/ouo éosinophilie tissulaire, définie par au moins un des critères suivants :<ul style="list-style-type: none">• pourcentage d'éosinophiles > 20 % de toutes les cellules nucléées dans les coupes de moelle osseuse ;• de l'avis d'un pathologiste, infiltration tissulaire par les éosinophiles importante par rapport à la norme physiologique et/ou à d'autres cellules inflammatoires ;• détection d'un dépôt extracellulaire important de protéines dérivées des éosinophiles.- SHE insuffisamment contrôlé défini par ≥ 2 poussées de SHE dans les 12 mois précédant la pré-inclusion (visite 1) ; au moins une poussée de SHE ne doit pas être liée à une baisse du traitement durant les 4 semaines précédant la poussée ;- Taux d'éosinophiles ≥ 1000 cellules/μL à la pré-inclusion (visite 1) ;

¹⁰ Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME *et al.* HES Mépilizumab study group. Efficacy and safety of mépilizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Dec;146(6):1397-1405.

	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement standard du SHE à dose stable durant au moins 4 semaines avant la randomisation (les traitements comprennent, entre autres, les corticoïdes, les immunosuppresseurs et la chimiothérapie).
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - SHE ou comorbidités liées au SHE menaçant le pronostic vital ; - Éosinophilie asymptomatique de signification clinique inconnue ; - Anomalies à l'électrocardiogramme (ECG) : QT corrigé (QTc) > 450 ms ou QTc > 480 ms chez les patients avec un bloc de branche ; - Antécédent de lésion cardiaque cliniquement significative avant la pré-inclusion (visite 1) - Cancer - Éosinophilie clonale associée à la translocation du gène de fusion de la tyrosine kinase FIP1L1-PDGFRα (F/P+) ; - Traitement par mépolizumab dans les 4 mois précédant la randomisation (visite 2) ; - Traitement par corticoïdes par voie sous cutanée (SC) ou intraveineuse (IV) dans les 4 semaines précédant la randomisation (visite 2) ; - Traitement par anticorps monoclonal dans les 30 jours (ou 5 demi-vies) précédant la randomisation (visite 2).
Schéma de l'étude	<p>Période de traitement de 32 semaines Mépolizumab 300mg SC toutes les 4 semaines^a ou Placebo En complément du traitement d'entretien standard N=108 (1:1 allocation)</p> <p>Jusqu'à 8 semaines de suivi^b</p> <p>Screening (Jusqu'à 4 semaines)</p> <p>Numéro de la visite : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12</p> <p>Semaine de l'étude : Jusqu'à -4, 0, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, Jusqu'à 40</p> <p>Traitement : Mépolizumab 300mg SC toutes les 4 semaines ou Placebo</p> <p>Le taux d'éosinophiles sanguins était en aveugle pour les équipes de l'étude et les patients pendant l'étude</p> <p>R Randomisation ★ Première évaluation après traitement du taux d'éosinophiles (2 semaines après la randomisation)</p> <p>^a Mépolizumab 300 mg a été sélectionné sur un modèle dose-réponse pour lequel on attendait une réduction cliniquement significative du taux d'éosinophiles sanguins chez les patients avec un SHE. ^b Il n'a pas été requis de visite de suivi pour les patients enrôlés dans l'étude d'extension en ouvert (OLE) du mépolizumab (205203).</p> <p>L'étude s'est déroulée en 3 périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une période de pré-inclusion de 4 semaines maximum ; - une période de traitement de 32 semaines après randomisation ; - une période de suivi de 8 semaines.
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir pendant 32 semaines :</p> <p><u>Groupe mépolizumab :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 injections sous-cutanée de 100 mg toutes les 4 semaines ; <p><u>Groupe placebo (chlorure de sodium 0,9 %) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 injections sous-cutanée toutes les 4 semaines. <p><u>Traitements concomitants autorisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement standard du SHE (à dose stable durant au moins 4 semaines avant la randomisation et possibilité d'augmenter la dose pendant l'étude en cas d'aggravation des symptômes) : corticoïdes, immunosuppresseurs/modulateurs ou chimiothérapie (par exemple hydroxyurée, interféron alpha, ciclosporine, imatinib, méthotrexate, azathioprine) ; - Traitements additionnels éventuels pour la prise en charge de conditions médicales autres que le SHE.
Critère de jugement principal	<p>Proportion de patients ayant eu une poussée de SHE au cours des 32 semaines de traitement définie par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une manifestation clinique liée au SHE, fondée sur une modification des signes ou symptômes cliniques documentée par l'investigateur, entraînant la nécessité d'au moins un des 2 éléments suivants :

	<ul style="list-style-type: none"> ○ augmentation de la posologie des corticoïdes oraux (CSO) d'au moins 10mg/j d'équivalent prednisone pendant 5 jours ; ○ augmentation de la posologie ou ajout d'un traitement cytotoxique et/ou immunosuppresseur utilisés dans le traitement du SHE ; <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> - le recours aux CSO, en aveugle, au moins 2 fois au cours de la période de traitement (tous les patients recevaient deux flacons à chaque visite, l'un contenant des CSO et l'autre un placebo) : <ul style="list-style-type: none"> ○ en cas d'augmentation asymptomatique du taux d'éosinophiles sanguins supérieure à la valeur seuil prédéfinie (taux doublé par rapport à l'inclusion ou taux à l'inclusion + 2500 cellules/μL), un traitement par CSO en aveugle pouvait être instauré ; ○ une deuxième augmentation du taux d'éosinophiles sanguins qui nécessitait un tel traitement était classée comme une poussée de SHE ; ○ chaque nouveau traitement par CSO en aveugle instauré au-delà de 14 jours à compter de la date de résolution de la poussée précédente était considéré comme une poussée supplémentaire. <p>L'analyse de ce critère de jugement principal a été faite sur la population ITT.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Délai de survenue de la première poussée de SHE¹¹ évalué par l'investigateur ; - Proportion de patients ayant eu une poussée de SHE¹¹ au cours des semaines 20 à 32 évaluée par l'investigateur ; - Taux de poussée de SHE évalué par l'investigateur et défini par le nombre de poussées de SHE observées divisé par le temps (exprimé en années) entre la première dose de traitement étudié et la visite à la semaine 32 (si disponible ou la date de retrait de l'étude) ; - Variation par rapport à l'inclusion de la sévérité de la fatigue, évaluée par le patient et définie par la moyenne, à la semaine 32, des 7 dernières évaluations quotidiennes de l'item 3 (pire niveau de fatigue au cours des dernières 24 heures) du <i>Brief Fatigue Inventory</i> (BFI)¹², comparée à cette moyenne à l'inclusion. <p><u>D'autres critères de jugement secondaires (n=11) ont été évalués sans gestion de la multiplicité des analyses. Parmi eux, les critères d'intérêt étaient :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients ayant eu un taux élevé d'éosinophiles par rapport à la valeur seuil prédéfinie (taux doublé par rapport à l'inclusion ou taux à l'inclusion + 2500 cellules/μL) durant la période de traitement de 32 semaines ; - Modification par rapport à l'inclusion des tests de fonction pulmonaire : volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), capacité vitale forcée (CVF) et rapport VEMS/CVF ; - ECG à la pré-inclusion et à la semaine 32 ; - Modification par rapport à l'inclusion de la sévérité des symptômes du SHE, basée sur le <i>HES Daily Symptoms</i> (HES-DS)¹³ à la semaine 32. - Qualité de vie évaluée sur les échelles¹⁴ :

¹¹ Définition identique de la poussée de SHE pour le critère principal et les critères secondaires.

¹² Le *Brief Fatigue Inventory* (BFI) est un auto-questionnaire court validé qui permet de mesurer l'intensité de la fatigue et les interférences avec les activités de la vie courante au cours des dernières 24 heures. Il est constitué de 9 items évalués sur une échelle de 0 à 10. Le score global est calculé en moyennant les notes obtenues pour chacun des 9 items. Plus le score est élevé, plus la fatigue rapportée est intense et interfère avec les activités de la vie courante. L'item 3 correspond au pire niveau de fatigue ressenti au cours des dernières 24 heures.

¹³ Le *HES Daily Symptoms* (HES-DS) est une échelle créée pour l'étude qui évalue 6 symptômes spécifiques du SHE et qui est complétée par le patient. Chaque item est évalué sur une échelle de 0 à 10, 0 étant l'absence de ce symptôme et 10 indiquant le niveau le plus intense du symptôme.

¹⁴ *Short-Form 36 Health Survey* (SF-36) score : échelle multidimensionnelle utilisée au niveau international pour l'évaluation de la qualité de vie ; *Work Productivity and Activity Impairment index-General Health* (WPAI-GH) V2 : outil d'autoévaluation / d'évaluation par l'interviewer, comportant 6 questions sur la productivité au travail et la limitation des activités au cours des 7 derniers jours ; *Steroid Perception Questionnaire* : questionnaire développé pour l'étude afin d'évaluer la perception des patients sur les effets indésirables associés à l'utilisation quotidienne de CSO, y compris les conséquences physiques et psychiques.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Short-Form 36 Health Survey (SF-36) score</i> qui varie de 0 (perception d'une mauvaise santé) à 100 (perception d'une bonne santé) ; ○ <i>Work Productivity and Activity Impairment index-General Health (WPAI-GH) V2</i> qui varie de 0 (pas d'impact des problèmes de santé sur les activités quotidiennes) à 10 (problèmes de santé qui empêchent complètement de réaliser les activités quotidiennes) ; ○ <i>Steroid Perception Questionnaire</i> (questionnaire spécifique à l'étude).
Taille de l'échantillon	<p>Il a été estimé qu'un échantillon initial de 80 patients (40 par groupe de traitement) avait une puissance d'au moins 90 % pour détecter une réduction absolue de 38 % (avec un risque alpha bilatéral de 5 %) entre les deux groupes de traitement en termes de proportion de patients ayant eu une poussée de SHE pendant la période de traitement, en supposant que la proportion réelle de patients du groupe placebo présentant une poussée de SHE était de 60 %.</p> <p>En l'absence de données antérieures pour étayer l'estimation concernant le groupe placebo, une réestimation en aveugle de la taille de l'échantillon a été effectuée à l'aide d'une analyse intermédiaire non comparative, permettant d'augmenter la taille de l'échantillon si le taux global de poussée de SHE était inférieur à 30 %. Il a été démontré que la réestimation de la taille de l'échantillon basée sur des résultats intermédiaires non comparatifs avait un effet négligeable sur le risque alpha.</p> <p>Lorsque 60 patients ont été randomisés, la proportion globale estimée en aveugle de patients qui auraient une poussée à la fin de la période de traitement de 32 semaines était comprise entre 25 % et 27,5 %, et la taille de l'échantillon (arrondie à la dizaine de patients la plus proche) requise pour maintenir une puissance de 90 % a été calculée comme étant de 50 patients par groupe ; il a donc été décidé d'augmenter la taille de l'échantillon à 50 patients par groupe (soit 100 patients au total).</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse du critère de jugement principal :</u></p> <p>La proportion de patients ayant eu une poussée de SHE au cours des 32 semaines de traitement a été analysée à l'aide du test Cochran-Mantel-Haenszel stratifié sur les variations interrégionales, la dose de CSO à l'inclusion (0 à $\leq 20\text{mg/j}$ et $> 20\text{mg/j}$ d'équivalent prednisone).</p> <p>En complément, une analyse de régression logistique a été effectuée, ajustée selon les variations interrégionales et la dose de CSO à l'inclusion (0 à $\leq 20\text{mg/j}$ et $> 20\text{mg/j}$ d'équivalent prednisone), afin d'estimer l'Odds Ratio (OR), la valeur de p associée et l'intervalle de confiance à 95 % pour la différence de traitement.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés dans l'ordre suivant :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - le délai de survenue de la première poussée de SHE a été analysé à l'aide d'un test de log-rank stratifié sur les variations interrégionales et la dose de CSO à l'inclusion. Cette analyse a été complétée par un modèle de régression à risques proportionnels de Cox, en tenant compte des variations interrégionales et de la dose de CSO à l'inclusion. Si un patient sorti de l'étude avait une poussée de SHE, la date d'événement était censurée au moment où le sujet était sorti de l'étude ; - la proportion de patients ayant eu une poussée de SHE au cours des semaines 20 à 32 a été analysée de façon similaire au critère de jugement principal. Les patients sortis de l'étude avant la semaine 32 étaient inclus dans l'analyse comme ayant eu une poussée de SHE au cours des semaines 20 à 32 ; - le taux de poussée de SHE a été analysé à l'aide d'un test de Wilcoxon-Mann-Whitney, stratifié sur les variations interrégionales et la dose de CSO à l'inclusion. Cette analyse a été complétée par un modèle binomial linéaire généralisé négatif associé à une fonction logarithmique ; - la variation par rapport à l'inclusion de la sévérité de la fatigue a été analysée à l'aide d'un test de Wilcoxon-Mann-Whitney, stratifié sur la sévérité de la fatigue à l'inclusion (« fatigue sévère » définie par item 3 de BFI ≥ 7, et « fatigue non sévère » définie par item 3 de BFI < 7), la dose de CSO à l'inclusion et les variations interrégionales. Les patients pour lesquels des données étaient manquantes étaient inclus dans l'analyse avec la valeur observée correspondante la plus grande.

Analyses de sensibilité et analyses en sous-groupe

Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur le critère d'évaluation principal et certains critères d'évaluation secondaires (délai de survenue de la première poussée de SHE, proportion de patients ayant eu une poussée de SHE au cours des semaines 20 à 32 et taux de poussées de SHE), afin d'évaluer l'impact potentiel des données manquantes.

Des analyses en sous-groupes du critère de jugement principal ont été effectuées. Les sous-groupes suivants ont été définis a priori : région géographique (Etats-Unis ; Argentine, Mexique et Brésil ; reste du monde), groupe d'âge (12 < 18 ans ; 18-64 ans ; ≥ 65 ans), sexe, origine ethnique (afro-américaine/africaine ; européenne ; asiatique ; autres), poids (≤ 70 kg ; > 70kg à ≤ 85kg ; > 85kg), dose de CSO à l'inclusion (0 à ≤ 20 mg/j ; > 20mg/j d'équivalent prednisone) et taux d'éosinophiles à l'inclusion (quartiles, arrondis à la 100^{aine}/μL).

Population d'analyse

- Population ITT (*Intention To Treat*) : correspond à tous les patients randomisés, fondée sur le groupe de traitement dans lequel le patient a été randomisé. Il s'agissait de la population principale pour toutes les analyses d'efficacité ;
- Population PP (*Per Protocole*) : correspond à tous les patients de la population ITT sans déviation au protocole par rapport aux critères considérés comme ayant une incidence sur l'analyse d'efficacité principale. La décision d'exclure un patient de la population PP ou d'exclure une partie de ses données des analyses de population PP a été prise avant la levée de l'aveugle. La population PP a été utilisée pour une analyse supplémentaire de sensibilité du critère principal ;
- Population de tolérance : correspond à tous les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement. Les patients étaient considérés dans le groupe du traitement effectivement reçu pendant l'étude.

Résultats :

► Effectifs

Un total de 108 patients a été randomisé, correspondant à la population ITT :

- 54 patients dans le groupe mépolizumab ;
- 54 patients dans le groupe placebo.

Tous les patients ont reçu au moins une dose de traitement. La majorité des patients de la population ITT a terminé l'étude (96 %) et a continué le traitement (mépolizumab pour tous les sujets) dans l'étude de suivi (94 %).

Parmi les 6 patients ayant arrêté le traitement, 4 sont sortis de l'étude, les 2 autres ont continué l'étude jusqu'à la semaine 32 et ont effectué le suivi (Figure 1). Les raisons principales d'arrêt de traitement ou de retrait de l'étude étaient la survenue d'événement indésirable (EI) et le retrait lié à la décision du patient.

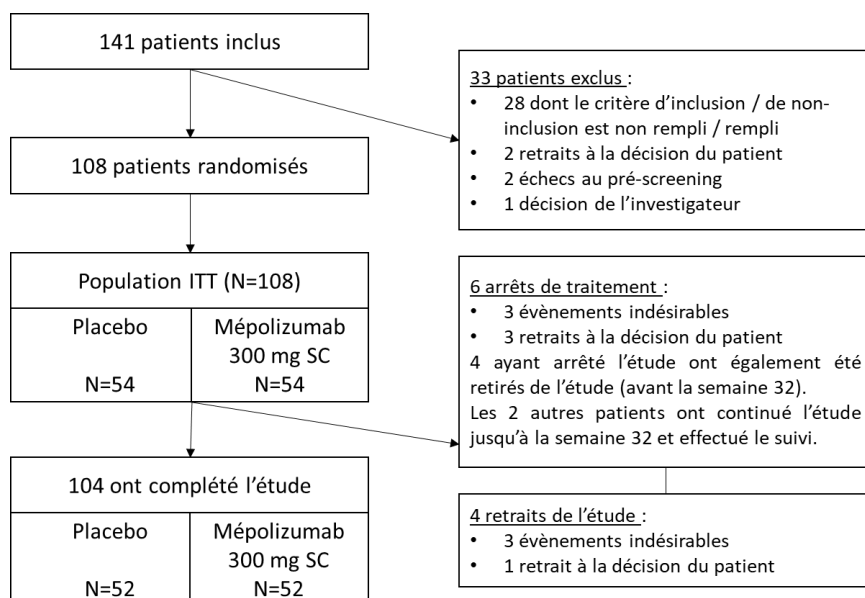


Figure 1- Répartition des effectifs dans l'étude 200622

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques liées à la maladie étaient comparables entre les 2 groupes de traitement à l'inclusion (Tableau 1).

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude 200622

	Groupe Placebo (N = 54)	Groupe Mépolizumab 300 mg SC (N = 54)	Total (N = 108)
Age, ans			
Moyenne (ET)	45,4 (18,25)	46,6 (12,99)	46,0 (15,78)
Min, max	15 ; 80	12 ; 82	12 ; 82
Groupes d'âges, n (%)			
≤ 18	3 (6)	1 (2)	4 (4)
19-64	41 (76)	49 (91)	90 (83)
≥ 65	10 (19)	4 (7)	14 (13)
Sexe, nombre de patients			
Femme	27 (50)	30 (56)	57 (53)
Origine ethnique, nombre de patients			
Européen	48 (89)	52 (96)	100 (93)
Asiatique	2 (4)	1 (2)	3 (3)
Américano-indien ou natif d'Alaska	2 (4)	1 (2)	3 (3)
Afro-américain ou africain	2 (4)	0	2 (2)
IMC, kg/m²			
Moyenne (ET)	26,20 (5,93)	26,38 (5,89)	26,29 (5,88)
Médiane	25,07	24,94	25,07
Min, max	16,4 ; 41,9	16,0 ; 57,8	16,0 ; 57,8
Poids, kg			
Moyenne (ET)	73,94 (16,47)	75,75 (18,89)	74,85 (17,66)
Médiane	70,45	75,00	72,10
Min, max	41,0 ; 120,6	35,0 ; 171,0	35,0 ; 171,0
Durée du SHE, années			
Moyenne (ET)	5,66 (8,04)	5,45 (5,08)	5,55 (6,69)
Médiane	2,37	3,42	2,76
Min, max	0,5 ; 35,5	0,5 ; 24,7	0,5 ; 35,5

Traitement du SHE à l'inclusion, nombre de patients (%)			
Total	49 (91)	50 (93)	99 (92)
CSO :	38 (70)	40 (74)	78 (72)
≤ 20mg/jour de prednisone ou équivalent	37 (69)	35 (65)	72 (67)
> 20mg/jour de prednisone ou équivalent	1 (2)	5 (9)	6 (6)
Traitement cytotoxique/Immunosuppresseurs	9 (17)	14 (26)	23 (21)
Autre traitement du SHE*	19 (35)	22 (41)	41 (38)
Patients sans corticoïde oral ou immunosuppresseur	14 (26)	11 (20)	25 (23)

*Les exemples « d'autres traitements » du SHE incluent, mais n'y sont pas limités : dipropionate de bécloметасone, furoate de formotérol, oméprazole, salbutamol, bromure de tiotropium, acétonide de triamcinolone ou cétirizine.

► Critère de jugement principal (population ITT)

Entre l'inclusion et la semaine 32, la proportion de patients ayant eu une poussée de SHE ou ayant arrêté l'étude a été de 28 % (n=15/54) dans le groupe mépolizumab et de 56 % (n=30/54) dans le groupe placebo (p=0,002). Les résultats obtenus avec l'analyse de régression logistique effectuée en complément étaient cohérents avec l'analyse initiale (OR=0,28 ; IC 95 % [0,12 ; 0,64] ; p=0,003 ; **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Des résultats cohérents avec ceux-ci ont également été observés pour les analyses de sensibilité, les analyses en fonction des sous-groupes planifiés et l'analyse dans la population PP.

Tableau 2. Étude 200622 – Critère de jugement principal : analyse de la proportion de patients ayant eu une poussée de SHE au cours des 32 semaines de traitement (population ITT)

Proportion de patients ayant eu une poussée de SHE au cours des 32 semaines de traitement	Groupe Placebo (N = 54)	Groupe Mépolizumab 300 mg SC (N = 54)
Nombre total de patients	54	54
Patients ayant eu ≥ 1 poussée de SHE, ou ayant quitté l'étude (%)	30 (56)	15 (28)
Patients ayant eu ≥ 1 poussée de SHE (%)	28 (52)	14 (26)
Patients n'ayant pas eu de poussée de SHE et ayant quitté l'étude (%)	2 (4)	1 (2)
Patients n'ayant pas eu de poussée de SHE et ayant complété l'étude (%)	24 (44)	39 (72)
Test de <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>		
p	0,002	
Régression logistique		
Odds ratio (mépolizumab / placebo)	0,28	
IC à 95 %	0,12 ; 0,64	
p	0,003	

► Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses (population ITT)

Les résultats de l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient statistiquement significatifs en faveur du mépolizumab (Tableau 3), dans l'ordre suivant :

Délai de survenue de la première poussée de SHE :

Au cours de la période de traitement de 32 semaines, une augmentation statistiquement significative du délai de survenue de la première poussée de SHE a été observée chez les patients traités par mépolizumab par rapport à ceux du groupe placebo (HR= 0,34 ; IC 95 % [0,18 ; 0,67] ; p=0,002).

Proportion de patients ayant eu une poussée de SHE au cours des semaines 20 à 32 :

De la semaine 20 à la semaine 32, la proportion de patients ayant eu une poussée de SHE ou étant sortie de l'étude a été de 17 % (n=9/54) dans le groupe mépolizumab et de 35 % (n=19/54) dans le groupe placebo (p=0,020).

Taux de poussées de SHE :

Le taux moyen annualisé de poussées de SHE (nombre de poussées de SHE divisé par le temps dans l'étude) a été de 0,50 dans le groupe mépolizumab et de 1,46 dans le groupe placebo (p non ajusté=0,002 ; p ajusté=0,020). L'analyse paramétrique réalisée en complément en utilisant un modèle binomial linéaire généralisé négatif ajusté en fonction des covariables « région géographique » et « dose de CSO à l'inclusion » a retrouvé des résultats cohérents avec l'analyse initiale avec une réduction de 66 % du taux annualisé de poussées de SHE dans le groupe mépolizumab par rapport au groupe placebo (p <0.001).

Tableau 3. Étude 200622 – Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITT)

Critères de jugement secondaires	Groupe Placebo (N = 54)	Groupe Mépolizumab 300 mg SC (N = 54)
Délai de survenue de la première poussée de SHE, probabilité de survenue (IC à 95 %)		
Nombre de patients ayant eu une première poussée de SHE (%)	28 (52)	14 (26)
Retrait de l'étude – censuré (%)	2 (4)	1 (2)
Étude complétée – censuré (%)	24 (44)	39 (72)
p stratifiée du log-rank	0,002	
HR	0,34	
IC à 95 %	0,18 ; 0,67	
p du test de Wald (Chi ²)	0,002	
Proportion de patients ayant eu une poussée de SHE au cours des semaines 20 à 32		
Patients ayant eu ≥ 1 poussée de SHE, ou ayant quitté l'étude	19 (35)	9 (17)
CMH p-value	0,020	
Odds ratio (mépolizumab / placebo)	0,33	
IC à 95 %	0,13 ; 0,85	
p	0,022	
Taux de poussée de SHE		
Taux annualisé moyen de poussées de SHE	1,46	0,50
p (test de Wilcoxon)	0,002	
Ratio des taux	0,34	
IC à 95 % du RR	0,19 ; 0,63	
p (modèle binomial négatif stratifié)	< 0,001	

Variation de la sévérité de la fatigue :

À l'inclusion, les scores moyens de l'item 3 du BFI (échelle variant de 0 à 10) ont été similaires entre les groupes de traitement : 4,74 pour le groupe mépolizumab et 4,39 pour le groupe placebo.

Au total, 11 patients avaient des données manquantes à la semaine 32 (7 dans le groupe placebo et 4 dans le groupe mépolizumab), soit 10 % de la population ITT ; ils ont été inclus dans l'analyse avec la valeur observée correspondante la plus grande (donc la plus grave).

À la semaine 32, la variation par rapport à l'inclusion du score médian de l'item 3 du BFI évaluant la sévérité de la fatigue a été de - 0,66 dans le groupe mépolizumab et de 0,32 dans le groupe placebo. La réduction du score médian de l'item 3 du BFI à la semaine 32 était statistiquement significative dans le groupe mépolizumab par rapport au groupe placebo (p non ajusté = 0,036 ; p ajusté = 0,036 ; **Erreur ! Source du renvoi introuvable.Erreur ! Source du renvoi introuvable.**)

Tableau 4- Étude 200622 – Variation par rapport à l'inclusion de la sévérité de la fatigue selon le score de l'item 3 du Brief Fatigue Inventory (BFI) (population ITT)

Variation par rapport à l'inclusion du score médian de l'item 3 du <i>Brief Fatigue Inventory (BFI)</i> à la semaine 32	Groupe Placebo (N = 54)	Groupe Mépolizumab 300 mg SC (N = 54)
Variation médiane du score de l'item 3 du <i>BFI</i>	0,32	-0,66
p ajusté	0,036	

► Critères de jugement secondaires sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, car de nature exploratoire :

- la proportion de patients ayant eu un taux d'éosinophiles élevé selon le seuil prédéfini (taux doublé par rapport à l'inclusion ou taux à l'inclusion + 2500 cellules/ μ L), ou s'étant retiré de l'étude durant la période de traitement de 32 semaines a été de 9 % (n=5/54) dans le groupe mépolizumab et de 35 % (n=19/54) dans le groupe placebo ;
- à l'ECG, aucune détérioration ou amélioration en association avec le mépolizumab ou le placebo n'a été rapportée ; aucun sujet n'a présenté de résultat d'analyse anormal ou cliniquement significatif à la semaine 32 ;
- à la semaine 32, la variation par rapport à l'inclusion du score relatif aux symptômes du SHE, évalué par les patients avec le *HES Daily Symptoms (HES-DS)*, a été de - 1,80 dans le groupe mépolizumab et de - 0,88 dans le groupe placebo.

07.2 Qualité de vie

Dans l'étude 200622, la qualité de vie a été évaluée à l'aide de différents critères de jugement secondaires :

- la variation par rapport à l'inclusion de la sévérité de la fatigue qui était un critère de jugement secondaire hiérarchisé et dont les résultats sont présentés ci-dessus (voir rubrique 7.1.1, Résultats) ;
- les scores de l'échelle de qualité de vie SF-36, du *Work Productivity and Activity Impairment index-General Health (WPAI-GH) V2* et du *Steroid Perception Questionnaire* qui ont été évalués sans gestion de la multiplicité des analyses et dont aucune conclusion sur les résultats ne peut donc être retenue.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Étude 200622

La tolérance a été évaluée dans la population de tolérance (patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement), soit 108 patients : 54 dans le groupe mépolizumab et 54 dans le groupe placebo.

► Exposition des patients aux traitements

La durée moyenne d'exposition aux traitements a été de 7,2 mois et le nombre moyen d'administration des traitements (7,7) était similaire pour les groupes mépolizumab et placebo. La majorité des patients de chaque groupe ont reçu les 8 administrations prévues au protocole de l'étude (91 % dans le groupe mépolizumab et 94 % dans le groupe placebo).

► Événements indésirables (EI)

La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) a été de 89 % (n=48/54) dans le groupe mépolizumab et de 87 % (n=47/54) dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquents ont été :

- les bronchites (15 %), les infections des voies aériennes supérieures (15 %), les céphalées (13 %), les rhinopharyngites (13 %) et les douleurs au niveau des extrémités (11 %) dans le groupe mépolizumab ;
- les bronchites (19 %), les céphalées (13 %), les rhinopharyngites (13 %), la diarrhée (13 %), le prurit (13 %) et les rhinites (11 %) dans le groupe placebo.

La majorité des EI était d'intensité faible à modérée dans le groupe mépolizumab (69 %) et dans le groupe placebo (72 %).

► EI liés au traitement

La proportion de patients ayant présenté un EI lié au traitement a été de 12/54 (22 %) dans le groupe mépolizumab et de 7/54 (13 %) dans le groupe placebo. Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés appartenaient au SOC « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » (9 % dans le dans le groupe mépolizumab et 7 % dans le groupe placebo).

► EI graves

La proportion de patients ayant présenté au moins un EI grave a été de 19 % (n=10/54) dans le groupe mépolizumab et de 17 % (n=9/54) dans le groupe placebo. Les EIG les plus fréquemment rapportés appartenaient au SOC « Infections et infestations » (13 % dans le groupe mépolizumab et aucun dans le groupe placebo). Aucun EIG n'a été considéré comme lié au traitement par les investigateurs.

► EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ou au retrait de l'étude

La proportion de patients ayant présenté un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ou au retrait de l'étude a été de 1/54 (2 %) dans le groupe mépolizumab et de 2/54 (4 %) dans le groupe placebo. Ces événements étaient tous des EIG : lymphome à cellules T et néoplasme pulmonaire malin pour 2 patients du groupe placebo et un décès pour un patient du groupe mépolizumab.

► EI d'intérêt particulier

Les infections sont les EI les plus fréquemment rapportés dans les groupes mépolizumab (69 %) et placebo (52 %) ; des infections considérées comme des EIG ont été rapportées chez 7 patients (13 %) du groupe mépolizumab et aucune n'a été rapportée dans le groupe placebo. Les réactions locales au site d'injection constituaient la deuxième catégorie la plus fréquente d'EI d'intérêt particulier ; elles ont été rapportées chez 2 patients (4 %) du groupe placebo et 4 patients (7 %) du groupe mépolizumab.

Un cas de réaction anaphylactique a été rapporté dans le groupe placebo. Cet EIG a été considéré comme non lié au traitement par l'investigateur.

Un cas d'éruption cutanée généralisée a été rapporté dans le groupe mépolizumab. Cet EI a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

Un cas de lymphome à cellules T a été rapporté dans le groupe placebo. Cet EIG a été considéré comme non lié au traitement par l'investigateur et a entraîné un arrêt du traitement et un retrait de l'étude pour le patient.

Des EIG cardiovasculaires ont été rapportés chez 2 patients du groupe mépolizumab, (arythmie et hypertension), et chez 2 patients du groupe placebo (cardiomyopathie restrictive et occlusion artérielle périphérique). Ces EIG cardiovasculaires ont été considérés comme non liés au traitement par l'investigateur.

► Décès

Un décès a été rapporté durant l'étude dans le groupe mépolizumab. Il a été considéré comme non lié au traitement par l'investigateur.

7.3.1.2 Étude de suivi 205203

Référence	A multi-centre, open-label extension, safety study to describe the long-term clinical experience of mépolizumab in participants with hypereosinophilic syndrome (HES) from Study 200622¹⁵
Clinicaltrials.gov	NCT03306043
Objectif principal de l'étude	Évaluer la tolérance à long terme du mépolizumab chez les patients ayant un SHE issus de l'étude 200622.
Type de l'étude	Étude d'extension de l'étude 200622, de tolérance, non randomisée, en ouvert, multicentrique.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 13/11/2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 30/12/2019 Étude conduite dans 36 centres dans 13 pays (dont 4 centres en France ayant inclus 17 patients, soit le premier pays en nombre de patients).
Principaux critères d'inclusion	Les principaux critères d'inclusion étaient : - homme ou femme de plus de 12 ans ; - patients ayant terminé l'étude clinique 200622.
Principaux critères de non-inclusion	Les principaux critères de non-inclusion étaient : - cancer - anomalies à l'électrocardiogramme (ECG) : QT corrigé (QTc) > 450 ms ou QTc > 480 ms chez les patients avec un bloc de branche ; - maladie hépatique ou biliaire active ; - traitement avec un agent expérimental (biologique ou non biologique) autre que les traitements administrés durant l'étude 200622, au cours des 30 derniers jours ou des 5 demi-vies du médicament avant la première dose, selon la plus longue des deux périodes ; - effet indésirable (EI) considéré comme lié au traitement durant l'étude 200622 ayant conduit au retrait de l'étude.
Schéma de l'étude	<p style="text-align: center;">Screening</p> <p style="text-align: center;">Période de traitement de 20 semaines Mépolizumab 300 mg SC toutes les 4 semaines</p> <p style="text-align: center;">Période de suivi</p> <p style="text-align: center;">V1 V2 V3 V4 V4 V6 V7</p> <p style="text-align: center;">Semaine de l'étude 0 4 8 12 16 20 28</p> <p>L'étude avait 3 périodes consécutives :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la période de pré-inclusion : les patients issus de l'étude 200622 et remplissant les critères d'inclusion étaient inclus dans l'étude ; - la période de traitement : se déroulant après la période de pré-inclusion et d'une durée de 20 semaines ; les patients recevaient, toutes les 4 semaines, le mépolizumab 300 mg SC associé au traitement d'entretien standard ; - la période de suivi : se déroulant après la période de traitement et d'une durée maximum de 8 semaines. Les visites de suivi n'étaient pas requises.
Traitements étudiés	Tous les patients ont reçu, pendant 20 semaines, du mépolizumab 300 mg (100mg en 3 injections sous-cutanées), toutes les 4 semaines. Le traitement a débuté approximativement 32 semaines après la première dose de traitement à l'étude (mépolizumab ou placebo) reçu par le patient dans l'étude 200622.

¹⁵ Gleich GJ, Roufosse F, Chupp G et al. ; HES Mepolizumab Study Group. Safety and Efficacy of Mepolizumab in Hypereosinophilic Syndrome: An Open-Label Extension Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Dec;9(12):4431-4440.

	<p><u>Les motifs d'arrêt de traitement pouvaient être :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - anomalies biologiques hépatiques observées à l'aide de tests de la fonction hépatique ; - ECG anormal : QTc > 500 ms ou changement par rapport au QTc de base > 60 ms ; - grossesse. <p><u>Traitements concomitants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - traitements standards du SHE : corticoïdes oraux (CSO), immunosuppresseurs ou thérapies cytotoxiques ; il était permis d'ajuster le traitement du SHE selon les traitements standards à partir de la semaine 4 tout en maintenant le traitement par mépolizumab à 300 mg. - autres traitements : après accord de l'investigateur.
Critère de jugement principal	<p><u>Le critère de jugement principal de l'étude était :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - la tolérance, évaluée par l'investigateur, et définie par la survenue d'événements indésirables graves et non graves et la présence d'anticorps dirigés contre le traitement de l'étude. <p>L'analyse de ce critère a été effectuée sur la population de tolérance.</p> <p><u>Autres critères de tolérance recueillis :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - signes vitaux ; - ECG ; - tests de laboratoire hématologiques et cliniques.
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires (sans gestion de la multiplicité des analyses) non présentés car exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - taux annuel de poussée de SHE¹⁶ (extrapolation sur la base d'un traitement de 20 semaines) ; - variation de la dose quotidienne moyenne de CSO (prednisone ou équivalent) entre les semaines 0 à 4 et les semaines 16 à 20 ; - proportion de patients ayant une dose quotidienne moyenne de CSO ≤ 7,5 mg équivalent prednisone durant les semaines 16 à 20 ; - proportion de patients ayant obtenu une réduction moyenne ≥ 50 % de la dose quotidienne moyenne de CSO aux semaines 16 à 20 par rapport aux semaines 0 à 4 (applicable uniquement pour les patients ayant une dose moyenne quotidienne de CSO > 0 mg/jour pendant les semaines 0 à 4).
Taille de l'échantillon	<p>La taille de l'échantillon n'a pas été calculée pour cette étude. Elle a été déterminée par le nombre de patients disponibles, randomisés dans l'étude 200622, et éligibles à l'étude d'extension 205203.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse du critère de jugement principal :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tolérance : définie par la survenue d'EI et la présence d'anticorps dirigés contre le traitement de l'étude. <p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population de tolérance : correspond à tous les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement.

Résultats :

► Effectifs

Un total de 102 patients a été inclus :

- 52 patients précédemment traités par placebo durant l'étude 200622 ;
- 50 patients précédemment traités par mépolizumab durant l'étude 200622.

Tous ces patients ont reçu au moins une dose de traitement et la majorité des patients a terminé l'étude (n=98/102, 96 %).

Trois patients (3 %) ont arrêté le traitement prématurément :

- deux ont été retirés de l'étude au même moment (survenue d'un événement indésirable pour l'un et retrait lié à la décision du patient pour l'autre) ;

- le troisième patient a été suivi jusqu'à la fin de l'étude sans prendre le mépolizumab.

De plus, 2 patients ont été retirés de l'étude après la dernière dose de mépolizumab (un retrait lié à la décision du patient et un patient perdu de vue).

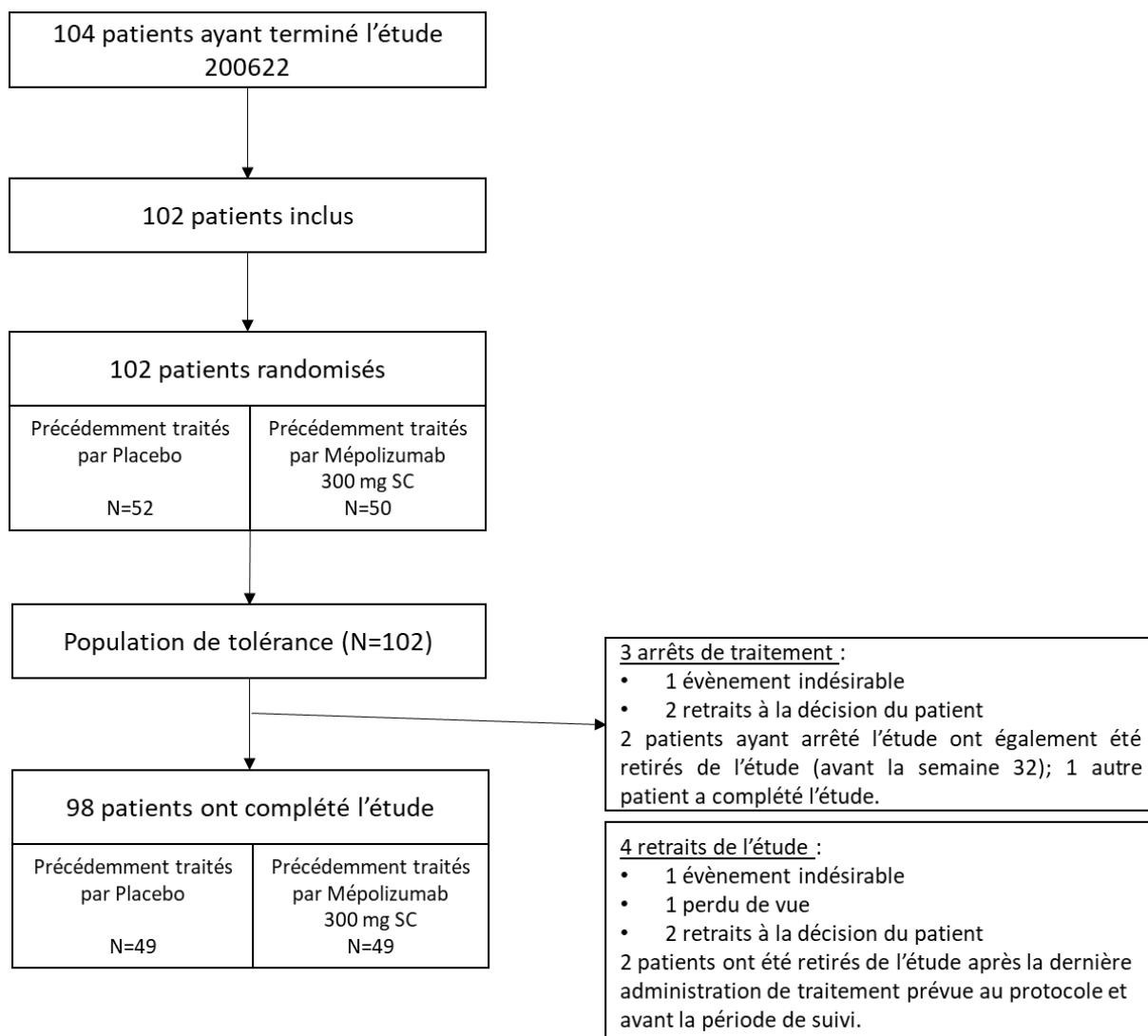


Figure 2- Répartition des effectifs dans l'étude de suivi 205203

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques liées à la maladie étaient similaires à celles de l'étude 200622 (Tableau 5 - Étude 205203 – Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population de tolérance) Tableau 5).

Tableau 5 - Étude 205203 – Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population de tolérance)

	Groupe Mépolizumab 300 mg SC (Précédemment traités par Placebo) (N = 52)	Groupe Mépolizumab 300 mg SC (Précédemment traités par Mépolizumab 300 mg SC) (N = 50)	Total (N = 102)
Age, ans			
Moyenne (ET)	45,5 (18,43)	46,5 (11,99)	46,0 (15,54)

Min, max	15 ; 81	13 ; 71	13 ; 81
Groupes d'âges, n (%)			
≤ 18	3 (6)	1 (2)	4 (4)
19-64	39 (75)	46 (92)	85 (83)
≥ 65	10 (19)	3 (6)	13 (13)
Sexe, nombre de patients			
Femme	26 (50)	29 (58)	55 (54)
Origine ethnique*, nombre de patients			
N	43	42	85
Européen	39 (91)	40 (95)	79 (93)
Asiatique	0	1 (2)	1 (2)
Américano-indien ou natif d'Alaska	2 (5)	1 (2)	3 (4)
Afro-américain ou africain	2 (5)	0	2 (2)
IMC, kg/m²			
Moyenne (ET)	26,45 (5,935)	26,55 (6,261)	26,50 (6,066)
Médiane	24,78	25,49	25,12
Min, max	17,6 ; 41,0	16,7 ; 59,7	16,7 ; 59,7
Poids, kg			
Moyenne (ET)	52	76,27 (19,801)	75,63 (18,386)
Médiane	75,01 (17,087)	75,00	72,50
Min, max	70,65 ; 122,0	38,0 ; 176,7	38,0 ; 176,7

*Les informations concernant l'origine ethnique n'ont pas été collectées en France en raison de la législation nationale.

► Ensemble des événements indésirables (EI)

La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) a été de 65 % (n=66/102). Les EI les plus fréquents ont été la diarrhée (12 %), le prurit (7 %), les céphalées (6 %) et les vomissements (6 %). Les EI rapportés étaient d'intensité faible pour 18 % (n=18/102) des patients, modérée pour 31 % (n=32/102) des patients et sévère pour 12 % (n=12/102) des patients.

► EI liés au traitement

La proportion de patients ayant présenté un EI lié au traitement a été de 15 % (n=15/102). Les EI liés au mépolizumab les plus fréquemment rapportés appartenaient au SOC « Troubles généraux et anomalies au site d'administration ».

► EI graves

La proportion de patients ayant présenté au moins un EI grave a été de 9 % (9/102). Les EIG les plus fréquemment rapportés appartenaient au SOC « Infections et infestations ». Un EIG (sinusite) a été considéré comme lié au mépolizumab par les investigateurs.

► EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ou au retrait de l'étude

Un patient a présenté un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement et au retrait de l'étude. Il s'agissait d'un EI non grave (douleur généralisée) considéré comme lié au mépolizumab par l'investigateur.

► EI d'intérêt particulier

Des infections ont été rapportées chez 35 % (n=36/102) des patients et il s'agissait majoritairement d'infections des voies aériennes supérieures. Cinq cas d'infections considérées comme des EIG ont été rapportés et un seul cas (sinusite) a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

Des réactions locales au site d'injection ont été rapportées chez 6 % (n=6/102) des patients. Ces EI étaient non graves et considérés comme liés au traitement par l'investigateur.

Aucun cas d'anaphylaxie a été rapporté dans cette étude.

Trois cas de réactions systémiques (allergie, fatigue et paresthésies) ont été rapportés dans cette étude. Ces EI étaient non graves et considérés comme liés au mépolizumab par l'investigateur.

Un lymphome à cellules T a été rapporté comme EIG et considéré comme non lié au traitement par l'investigateur et un cas de maladie de Bowen a été rapporté comme EI non grave.

Aucun EIG cardiovasculaire n'a été rapporté durant l'étude.

► Décès

Aucun décès n'a été rapporté durant l'étude 205203.

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

Le résumé des risques du PGR de NUCALA (mépolizumab) (version 7.1 du 23 juin 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Réactions systémiques incluant les anaphylaxies
Risques importants potentiels	- Altération de la réponse immunitaire (néoplasmes) - Altération de la tolérance cardiovasculaire
Informations manquantes	- Utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite

Le PGR ne prévoit aucune mesure additionnelle de minimisation de risque par rapport aux activités de pharmacovigilance de routine.

7.3.3 Données issues du PBRER

Le profil de tolérance de NUCALA (mépolizumab) rapporté dans le PBRER couvrant la période du 24 septembre 2019 au 23 septembre 2020 est conforme à celui du RCP en vigueur. Il n'y a pas eu de nouveaux signaux identifiés. Au cours de la période de suivi de ce PBRER, deux signaux « alopecie » et « syndromes grippaux » ont été analysés et clos (signaux réfutés).

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de tolérance »

Asthme sévère à éosinophiles

Lors des études contrôlées contre placebo menées chez des patients adultes et adolescents atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été : céphalées (20%), réactions au site d'injection (8%) et dorsalgies (6%).

Syndrome hyperéosinophilique

Lors d'une étude contrôlée contre placebo menée chez des patients atteints de SHE, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été : céphalées (13%), infections des voies urinaires (9%), réactions au site d'injection et fièvre (7% chacun).

Tableau des effets indésirables

Asthme sévère à éosinophiles, polypose naso-sinusienne et granulomatose éosinophilique avec polyangéite

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables et leur fréquence de survenue observés : chez des patients traités par 100 mg de mépolizumab par voie sous cutanée (SC) (n=263) au cours des études randomisées contrôlées contre placebo dans l'asthme sévère à éosinophiles, chez des patients présentant une polypose naso-sinusienne traités par 100 mg de mépolizumab par voie SC (n=206) ou une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (n=68) traités par 300 mg de mépolizumab par voie SC dans une étude de 52 semaines randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo ; et à partir des notifications spontanées de pharmacovigilance depuis la

commercialisation. Des données de sécurité sont également disponibles à partir des études d'extension en ouvert chez les patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles (n=998) et traités pendant un temps médian de 2,8 ans (durée de traitement comprise entre 4 semaines et 4,5 ans).

Syndrome hyperéosinophilique

Dans une étude en double aveugle de 32 semaines contrôlée contre placebo, menée chez des patients présentant un syndrome hyperéosinophilique et recevant 300 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée (n=54), aucun effet indésirable autre que ceux rapportés dans les études réalisées dans l'asthme sévère à éosinophiles n'a été identifié.

Le profil de sécurité du mépolizumab chez les patients présentant un syndrome hyperéosinophilique (n=102) inclus dans une étude d'extension en ouvert de 20 semaines était similaire au profil de sécurité des patients inclus dans l'étude pivot contrôlée contre placebo.

La fréquence de survenue des effets indésirables est définie selon les critères suivants : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; et fréquence indéterminée (la fréquence de survenue ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque classe-organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 6. NUCALA (mépolizumab) - Tableau des effets indésirables

Classe organe	Effets indésirables	Fréquence
Infections et Infestations	Infection pulmonaire Infection urinaire Pharyngite	Fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité (systémiques allergiques) * Anaphylaxie**	Fréquent Rare
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Congestion nasale	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale haute	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eczéma	Fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques	Dorsalgies	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions liées à l'administration (systémiques non allergiques) *** Réactions locales au site d'injection Fièvre	Fréquent

* Des réactions systémiques, incluant des réactions d'hypersensibilité, ont été rapportées avec une incidence comparable à celle du placebo dans les études réalisées dans l'asthme sévère à éosinophiles. Voir rubrique 4.4. du RCP, exemples des manifestations associées ayant été rapportées et leur délai de survenue.

** Effet identifié dans le cadre des déclarations spontanées depuis la commercialisation.

*** Les réactions systémiques non-allergiques liées à l'administration les plus fréquemment rapportées dans les études menées chez les patients présentant un asthme sévère à éosinophiles ont été des éruptions cutanées, des bouffées vaso-motrices et des douleurs musculaires ; ces manifestations ont été rapportées peu fréquemment et chez $< 1\%$ des patients ayant reçu 100 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée.

Description de certains effets indésirables

Réactions systémiques incluant des réactions d'hypersensibilité associées à un syndrome hyperéosinophilique

Dans l'étude de 32 semaines contrôlée contre placebo, 1 patient (2%) a rapporté une réaction systémique (autre) dans le groupe recevant 300 mg de mépolizumab (réaction cutanée multifocale) et aucun patient dans le groupe placebo.

Réactions locales au site d'injection

Asthme sévère à éosinophiles

Dans les études cliniques contrôlées contre placebo, l'incidence des réactions locales au site d'injection rapportée avec 100 mg de mépolizumab administré par voie sous-cutanée a été de 8 % et 3 % avec le placebo. Tous les événements rapportés étaient sans gravité, d'intensité légère à modérée et la majorité d'entre eux s'est résorbée en quelques jours. Les réactions locales au site d'injection sont survenues principalement à l'instauration du traitement et au cours des 3 premières injections ; ces réactions ont été moins fréquemment rapportées au cours des injections suivantes. Les manifestations les plus fréquemment rapportées au cours de ces réactions ont été douleur, érythème, gonflement, démangeaisons et sensation de brûlure.

Syndrome hyperéosinophilique

Dans l'étude contrôlée contre placebo, des réactions locales au site d'injection (par exemple : brûlures, démangeaisons) sont survenues à un taux de 7% chez les patients recevant 300 mg de mépolizumab comparé à 4% chez les patients recevant du placebo.

Population pédiatrique

Asthme sévère à éosinophiles

Trente-sept adolescents (âgés de 12-17 ans) ont été inclus dans quatre études d'une durée de 24 à 52 semaines, contrôlées contre placebo (25 patients traités par mépolizumab par voie intraveineuse ou sous-cutanée). Trente-six patients pédiatriques (âgés de 6-11 ans) ont reçu du mépolizumab par voie sous-cutanée pendant 12 semaines dans le cadre d'une étude en ouvert. Après une interruption de traitement de 8 semaines, 30 de ces patients ont reçu du mépolizumab pendant 52 semaines supplémentaires. Le profil de sécurité était similaire à celui observé chez l'adulte. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié.

Syndrome hyperéosinophilique

Quatre adolescents âgés de 12 à 17 ans ont été inclus dans l'étude 200622 contrôlée contre placebo. Un adolescent a reçu 300 mg de mépolizumab et 3 adolescents ont reçu le placebo pendant 32 semaines. Tous les 4 ont poursuivi le traitement dans l'étude d'extension 205203 en ouvert de 20 semaines (voir rubrique 5.1 du RCP). »

07.4 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription de NUCALA (mépolizumab) dans le traitement additionnel du syndrome hyperéosinophilique insuffisamment contrôlé et sans cause secondaire non hématologique identifiable chez le patient adulte. Cette demande d'inscription repose sur les résultats de l'étude de supériorité (200622), comparative *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, qui a été réalisée chez des patients d'âge ≥ 12 ans avec un SHE sans réarrangement FIP1L1-PDGFR insuffisamment contrôlés par les traitements standards pendant 32 semaines.

Ces résultats sont complétés par l'étude de suivi 205203, non randomisée, non contrôlée, en ouvert multicentrique, qui a évalué la tolérance du mépolizumab chez les patients ayant un SHE issus de l'étude 200622 pendant 20 semaines supplémentaires.

► Efficacité (dont la qualité de vie)

Étude 200622

Au total 108 patients ont été randomisés dans l'étude 200622 dont 54 dans le groupe mépolizumab et 54 dans le groupe placebo : les patients recevaient soit 300 mg de mépolizumab, soit du placebo, administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines concomitamment au traitement habituel de leur SHE.

Le critère de jugement principal de l'étude 200622 était la proportion de patients ayant eu une poussée de SHE au cours des 32 semaines de traitement. Une poussée était définie comme :

- une aggravation des signes cliniques et des symptômes de SHE nécessitant l'augmentation de la posologie des CSO ou l'augmentation de la posologie/l'ajout d'un traitement cytotoxique ou immunosuppresseur ;
- ou bien comme nécessitant une dose de CSO en aveugle en raison d'une augmentation des éosinophiles sanguins (à 2 occasions ou plus).

Entre l'inclusion et la semaine 32, la proportion de patients ayant présenté une poussée de SHE ou ayant arrêté l'étude a été de 28 % (n=15/54) dans le groupe mépolizumab et de 56 % (n=30/54) dans le groupe placebo (p=0,002). Les résultats obtenus avec l'analyse de régression logistique effectuée en complément étaient cohérents avec l'analyse initiale (OR=0,28 ; IC 95 % [0,12 ; 0,64] ; p=0,003).

Tous les critères d'évaluation secondaires hiérarchisés, dont un sur la qualité de vie, étaient statistiquement significatifs en faveur du groupe mépolizumab :

- le risque de première poussée de SHE durant la période de traitement a été 66 % inférieur pour les patients traités par mépolizumab par rapport aux patients sous placebo (HR=0,34 ; IC 95 % [0,18 ; 0,67] ; p=0,002) ;
- la proportion de patients ayant eu une poussée de SHE ou étant sortie de l'étude au cours des semaines 20 à 32 a été de 17 % (n=9/54) dans le groupe mépolizumab et de 35 % (n=19/54) dans le groupe placebo (p=0,020) ;
- le taux de poussées de SHE (nombre de poussées de SHE divisé par le temps dans l'étude) a été de 0,50 dans le groupe mépolizumab et de 1,46 dans le groupe placebo (p ajusté=0,020).
- la variation du score médian de l'item 3 du BFI évaluant la sévérité de la fatigue à la semaine 32 par rapport à l'inclusion a été de -0,66 dans le groupe mépolizumab et de 0,32 dans le groupe placebo ; cette réduction était statistiquement significative dans le groupe mépolizumab par rapport au groupe placebo (p ajusté=0,036) mais cette différence n'est pas cliniquement pertinente.

La qualité de vie a été évaluée sur d'autres critères secondaires dans cette étude : échelle de qualité de vie SF-36, *Work Productivity and Activity Impairment index-General Health (WPAI-GH) V2* et *Steroid Perception Questionnaire*. Ces critères, qui ont été analysés sans gestion de la multiplicité des analyses, étaient de type exploratoire ; aucune conclusion ne peut donc être retenue de ces résultats.

► Tolérance

En ce qui concerne la tolérance, dans l'étude 200622 (n=108 patients randomisés) :

- l'incidence globale des EI pendant le traitement a été similaire dans le groupe mépolizumab (89 %) et dans le groupe placebo (87 %) ;
- les EI les plus fréquents ont été :
 - o les bronchites (15 %), les infections des voies aériennes supérieures (15 %), les céphalées (13 %), les rhinopharyngites (13 %) et les douleurs au niveau des extrémités (11 %) dans le groupe mépolizumab ;
 - o les bronchites (19 %), les céphalées (13 %), les rhinopharyngites (13 %), la diarrhée (13 %), le prurit (13 %) et les rhinites (11 %) dans le groupe placebo ;
- la proportion de patients ayant présenté un EI lié au traitement a été de 22 % dans le groupe mépolizumab et de 13 % dans le groupe placebo ;
- aucun des EI grave n'a été considéré comme lié au traitement.

Dans l'étude de suivi 205203 de 20 semaines en ouvert, le profil de tolérance du mépolizumab chez les patients inclus ayant un SHE (n=102) a été similaire à celui des patients inclus dans l'étude 200622 *versus* placebo.

Les données de tolérance des études cliniques et les données de pharmacovigilance recueillies depuis la commercialisation de NUCALA (mépolizumab) n'ont pas montré de nouveau signal.

► Discussion

La supériorité du mépolizumab par rapport au placebo a été démontrée sur la réduction des poussées de SHE chez les patients ayant un SHE sans réarrangement FIP1L1-PDGFR α insuffisamment contrôlé par les traitements standards avec une quantité d'effet importante. Selon l'EPAR, ce critère de jugement principal a été jugé cliniquement pertinent.

La supériorité du mépolizumab a également été démontrée sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants : délai de survenue de la première poussée du SHE, proportion de patients ayant eu une poussée de SHE au cours des semaines 20 à 32, taux de poussées de SHE et variation par rapport à l'inclusion de la sévérité de la fatigue.

La portée des résultats de l'étude 200622 doivent néanmoins être appréciés en tenant compte des éléments suivants :

- excepté les leucémies chroniques à éosinophiles avec réarrangement FIP1L1-PDGFR α (LCE F/P+) qui ont été exclus de l'étude et qui correspondent à une grande partie des SHE néoplasiques clonaux¹⁷, il y a une incertitude sur les types de SHE qui ont été inclus dans cette étude. Néanmoins, compte tenu des critères d'inclusion, il semble qu'une majorité de SHE lymphoïdes et idiopathiques ait été inclus, ce qui correspond au périmètre de remboursement retenu par la Commission ;
- la consommation de corticoïdes oraux, critère pertinent dans le traitement des SHE, n'a pas été évaluée *via* un critère spécifique alors qu'en pratique clinique, l'épargne cortisonique peut être un objectif de traitement important dans le SHE ;
- il y a une absence de donnée sur l'évolution de l'atteinte d'organes ;
- la pertinence d'un traitement par mépolizumab au long cours (étude de 32 semaines) n'a pas été évaluée.

En ce qui concerne la tolérance, le profil de tolérance du mépolizumab à la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines rapporté dans les études 200622 et 205203 est similaire à celui déjà connu dans le traitement de l'asthme sévère à éosinophiles à la posologie de 100 mg toutes les 4 semaines. De plus, les données de tolérance des études cliniques et les données de pharmacovigilance recueillies depuis la commercialisation de NUCALA (mépolizumab) n'ont pas montré de nouveau signal.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de NUCALA (mépolizumab) sur la morbidité et sur la qualité de vie mais il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la mortalité.

En conséquence, NUCALA (mépolizumab) apporte une réponse partielle au besoin médical non couvert identifié.

¹⁷ Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022;97:129–148.

07.5 Programme d'études

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

▸ Études interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
104317: An Open-Label Compassionate Use Access and Long-Term Access Study of Anti IL-5 (Mépilizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome.	Programme d'accès compassionnel et étendu : études en ouvert	Clôture du programme après commercialisation dans les pays concernés
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		

▸ Étude observationnelle

Cohorte « COHESion » : étude des profils cliniques des patients suivis pour une hyperéosinophilie chronique et/ou un syndrome hyperéosinophilique, par la création d'une cohorte nationale.

Promoteur : CHU de Lille.

7.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Bronchopneumopathie chronique obstructive		
MATINEE (NCT04133909)	Étude de phase III, 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.	2024

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les syndromes hyperéosinophiliques (SHE) sont un groupe d'affections rares associées à des dommages tissulaires en rapport avec une infiltration éosinophilique dont les manifestations cliniques sont hétérogènes et de gravité variable. Les objectifs principaux de la prise en charge reposent sur la diminution des symptômes et le contrôle de l'éosinophilie. Il est également essentiel de prévenir les éventuels effets indésirables des traitements utilisés afin d'assurer le contrôle de la maladie et de prévenir les complications à long terme.

La prise en charge thérapeutique doit être adaptée en fonction de la sévérité de la maladie et du type de SHE¹⁸ :

- pour les SHE réactionnels à une cause identifiée (iatrogène, parasitaire ou cancéreuse), la prise en charge se fait de façon spécifique et adaptée à leur étiologie ;

¹⁸ Orphanet. Syndrome hyperéosinophilique. Disponible en ligne : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=17805&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=syndromehypereosinophilique&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Syndromehypereosinophilique&title=Syndrome%20hyper%20E9osinophilique&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=17805&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=syndromehypereosinophilique&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndromehypereosinophilique&title=Syndrome%20hyper%20E9osinophilique&search=Disease_Search_Simple) (consulté le 17 janvier 2022)

- pour les SHE néoplasiques clonaux LCE F/P+, l'imatinib est la thérapie de première intention chez les porteurs de ce réarrangement ; pour les SHE néoplasiques clonaux LCE F/P- ou SMP/SMD, l'imatinib ou, dans certains cas, l'hydroxyurée peuvent être utilisés¹⁹ ;
- pour les SHE lymphoïdes et les SHE idiopathiques, la prise en charge est la suivante :
 - o en 1^{ère} intention : les corticoïdes sont généralement administrés à dose modérée ou élevée (0,5 à 1 mg/kg d'équivalent prednisone) ; les corticoïdes permettent le plus souvent une normalisation du taux d'éosinophiles et une amélioration des signes cliniques mais il est fréquent que la maladie réapparaisse lors de la diminution progressive des doses ;
 - o en 2^{ème} intention : les immunomodulateurs, tels que l'interféron alfa pegylé ou l'hydroxyurée sont proposés comme traitements d'épargne cortisonique ; ils sont utilisés hors AMM.

Place de NUCALA (mépilizumab) dans la stratégie thérapeutique :

NUCALA (mépilizumab) est un traitement de 1^{ère} intention chez les patients ayant un syndrome hyperéosinophilique lymphoïde ou idiopathique insuffisamment contrôlé par les corticoïdes et/ou les immunomodulateurs.

N'ayant pas été évalué dans ces sous-populations, NUCALA (mépilizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des SHE néoplasiques clonaux (notamment les leucémies chroniques à éosinophiles F/P+) dont le traitement de 1^{ère} intention est l'imatinib.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les syndromes hyperéosinophiliques insuffisamment contrôlés peuvent avoir des complications pouvant engager le pronostic vital.
- ▶ La spécialité NUCALA (mépilizumab) est un médicament à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de NUCALA (mépilizumab) est :
 - o important dans le traitement additionnel des syndromes hyperéosinophiliques lymphoïdes et idiopathiques insuffisamment contrôlés ;
 - o mal établi dans les autres situations de l'AMM, non évaluées.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique dans le traitement des syndromes hyperéosinophiliques lymphoïdes et idiopathiques insuffisamment contrôlés. Dans le traitement des SHE néoplasiques clonaux : l'imatinib est la thérapie de 1^{ère} intention.
- ▶ NUCALA (mépilizumab) est un traitement de 1^{ère} intention chez les patients ayant un syndrome hyperéosinophilique lymphoïde ou idiopathique insuffisamment contrôlé par les corticoïdes et/ou les immunomodulateurs. N'ayant pas été évalué dans ces sous-populations, NUCALA (mépilizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des SHE néoplasiques clonaux (notamment les leucémies chroniques à éosinophiles F/P+) dont le traitement de 1^{ère} intention est l'imatinib.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de la prévalence faible de la maladie,
- du besoin médical non couvert pour les SHE lymphoïdes et idiopathiques insuffisamment contrôlés,

¹⁹ CEREO – Les syndromes hyperéosinophiliques : de la clinique au traitement. Disponible en ligne : http://www.cereo.fr/website/les_syndromes_hypereosinophiliques_de_la_clinique_au_traitement_&400&9.html (consulté le 17 janvier 2022)

- de la réponse partielle au besoin identifié en raison d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité et la qualité de vie (sévérité de la fatigue), malgré l'absence d'impact démontré sur la mortalité ;
- de l'absence de démonstration d'un éventuel impact sur l'organisation des soins.

NUCALA (mépilizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NUCALA (mépilizumab) est :

- important uniquement en traitement additionnel, chez les patients adultes qui présentent un syndrome hyperéosinophilique lymphoïde ou idiopathique insuffisamment contrôlé ;
- insuffisant dans les autres situations de l'AMM 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 en traitement additionnel, chez les patients adultes qui présentent un syndrome hyperéosinophilique lymphoïde ou idiopathique insuffisamment contrôlé et aux posologies de l'AMM.

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

▸ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Chez les patients présentant un syndrome hyperéosinophilique (SHE) lymphoïde ou idiopathique insuffisamment contrôlé :

Compte tenu :

- de la démonstration de supériorité de NUCALA (mépilizumab) par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle, sur la proportion de patients ayant eu une poussée de SHE à 32 semaines, critère cliniquement pertinent, avec une quantité d'effet importante (OR=0,28 ; IC 95 % [0,12 ; 0,64] ; p=0,003) ;
- de la démonstration de la supériorité du mépilizumab par rapport au placebo sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés (délai de survenue de la première poussée de SHE, proportion de patients ayant eu une poussée de SHE au cours des semaines 20 à 32, taux de poussées de SHE), dont un critère de qualité de vie (sévérité de la fatigue) ;
- du profil de tolérance acceptable ;
- du besoin médical non couvert chez les patients ayant un SHE lymphoïde ou idiopathique insuffisamment contrôlé par les traitements standards ;

mais au regard :

- de l'incertitude sur les sous-types de SHE inclus dans l'étude (autres que les leucémies chroniques à éosinophiles F/P+ qui étaient exclus) ;
- du manque de données sur la consommation de corticoïdes oraux, qui n'a pas fait l'objet d'un critère de jugement alors qu'il aurait été pertinent dans le traitement des SHE ;
- de l'absence de donnée sur l'évolution de l'atteinte d'organes ;

la Commission de la transparence considère que NUCALA (mépilizumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge du syndrome hyperéosinophilique lymphoïde ou idiopathique insuffisamment contrôlé.

Autres situations de l'AMM :

Sans objet.

09.3 Population cible

La population cible de NUCALA (mépilizumab) correspond aux patients adultes ayant un syndrome hyperéosinophilique (SHE) insuffisamment contrôlé et sans cause secondaire non hématologique identifiable, soit les patients avec SHE de type lymphoïde ou idiopathique. Selon les données d'Orphanet publiées en janvier 2022, la prévalence des patients atteints de SHE en 2022 serait de 1,5 cas pour 100 000 personnes²⁰. Après extrapolation à la population française adulte (n= 52 600 000)²¹, et malgré les limites de cette estimation, 789 patients auraient un SHE en 2022.

D'après avis d'expert, les SHE lymphoïdes et les SHE idiopathiques représenteraient respectivement 15 % et 50 % des SHE, soit 513 patients adultes qui auraient ces types de SHE en 2022 en France.

Il n'existe aucune donnée permettant d'évaluer la proportion de SHE lymphoïdes ou idiopathiques insuffisamment contrôlés.

La population cible de NUCALA (mépilizumab) est estimée au maximum à 513 patients adultes.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu des spécificités de la prise en charge de cette maladie rare et de la mise en place d'un suivi des patients à long terme dans le cadre de la cohorte nationale COHESion, la Commission préconise que les décisions d'instauration et d'arrêt de traitement par mépilizumab soient prises après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire au sein du réseau national de spécialistes impliqués dans le diagnostic et la prise en charge des Syndromes Hyperéosinophiliques (Centre De Référence Des Syndromes Hyperéosinophiliques - CEREO). Un suivi régulier des patients au sein de l'un de ces centres est indispensable pour s'assurer de l'efficacité du traitement et surveiller sa tolérance.

²⁰ Orphanet. Les cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. Janvier 2022-Numéro 2.

²¹ Données INSEE disponibles au 1^{er} janvier 2022.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 30/11/2021 Date d'examen : 06/04/2022 Date d'adoption : 20/04/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>NUCALA 100 mg, poudre pour solution injectable</u> Flacon (verre) – 100 mg - Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 300 383 5 2) <u>NUCALA 100 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> Seringue préremplie (verre) en stylo prérempli – 1 ml (100 mg/ml) - Boite de 1 stylo prérempli (CIP : 34009 301 863 4 3) Seringue préremplie (verre) en stylo prérempli – 1 ml (100 mg/ml) - Boite de 3 (3x1) stylos préremplis (conditionnement multiple) (CIP : 34009 302 505 6 3) <u>NUCALA 100 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> Seringue préremplie (verre) – 1 ml (100 mg/ml) - Boite de 1 seringue préremplie (CIP : 34009 301 863 3 6)
Demandeur	Laboratoire GLAXOSMITHKLINE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles : - AMM initiale (procédure centralisée) : 02/12/2015 (poudre pour solution injectable en flacon) - Extension de l'indication chez l'enfant ≥ 6 ans et l'adolescent (procédure centralisée) : 27/08/2018 - Complément de gamme : 31/07/2019 (stylo prérempli et seringue préremplie) Extensions d'indications : 12/11/2021 <ul style="list-style-type: none"> ○ Dans la polypose naso-sinusienne ○ Dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite ○ Dans le syndrome hyperéosinophilique
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie, en pédiatrie, en allergologie en médecine interne, en dermatologie, en hématologie ou en oto-rhino-laryngologie. Médicament d'exception
Code ATC	R03DX09

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