

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
17 juillet 2019***Date d'examen par la Commission : 15 mai 2019**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 12 juin 2019
a fait l'objet d'une audition le 17 juillet 2019***mépolizumab****NUCALA 100 mg poudre pour solution injectable en flacon**

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 300 383 5 2)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

| | |
|----------------------|--|
| Code ATC | R03DX09 (Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes) |
| Motif de l'examen | Extension d'indication |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indication concernée | Extension d'indication « chez l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans et plus, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles » |

| | |
|---------------------------------------|--|
| SMR | <p>Important uniquement en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adolescents et les enfants de 6 ans et plus répondant aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{L}$ dans les douze derniers mois ; • ET <ul style="list-style-type: none"> ○ au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ; ○ OU des patients traités par corticothérapie orale sur une période prolongée. <p>Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.</p> <p>Le service médical rendu par NUCALA est insuffisant dans les autres situations.</p> |
| ASMR | <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité démontrée de NUCALA chez l'adulte sur la réduction des exacerbations d'asthme, la diminution de la consommation des corticoïdes oraux et la qualité de vie des patients, - les données d'efficacité et de tolérance très limitées chez l'enfant et l'adolescent et reposant quasi exclusivement sur une extrapolation des résultats observés chez l'adulte, - le besoin médical non couvert chez les enfants et adolescents atteints d'un asthme sévère non contrôlé par l'association d'un CSI et d'un LABA, la commission de la transparence considère que NUCALA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles. |
| ISP | <p>NUCALA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p> |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>NUCALA est une possibilité thérapeutique chez les adolescents et les enfants de 6 ans et plus atteints d'un asthme sévère réfractaire à éosinophiles.</p> <p>La Commission définit les patients susceptibles de bénéficier de mépolizumab comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • des patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{L}$ dans les douze derniers mois ; <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> • des patients ayant eu au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA). • OU des patients traités par corticothérapie orale sur une période prolongée. <p>Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.</p> |
| Recommandations de la Commission | <p>► Conditionnements</p> <p>Le conditionnement de NUCALA en flacon de 100 mg n'est pas adapté à une administration chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans pour lesquels la dose recommandée de mépolizumab est de 40 mg administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines. Par conséquent, la commission de la Transparence recommande la mise à disposition d'un conditionnement contenant 40 mg de mépolizumab adapté à l'administration chez l'enfant de 6 à 11 ans.</p> <p>► Demandes de données</p> |

La commission de la Transparence s'alerte des risques possibles notamment infectieux liés à la déplétion des éosinophiles chez l'enfant et l'adolescent. Elle souhaite être destinataire des actions mises en œuvre par le laboratoire pour suivre ces risques. Par ailleurs, elle souhaite que lui soit communiqué dans le cadre du dossier de renouvellement d'inscription quinquennal, un état des connaissances sur les effets de la déplétion prolongée des éosinophiles, sur la maturation immunitaire et le risque infectieux chez les enfants et adolescents traités.

► **Autres demandes**

Médicament d'exception

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|--|
| AMM | Date initiale (procédure centralisée) : 02/12/2015 Extension de l'indication chez l'enfant \geq 6 ans et l'adolescent : 27/08/2018 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie |
| Classification ATC | R Système respiratoire R03 Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes R03D Autres médicaments systémiques pour syndromes obstructifs voies aériennes R03DX Autres médicaments systémiques pour syndromes obstructifs voies aériennes R03DX09 Mépolizumab |

02 CONTEXTE

NUCALA (mépolizumab) est un anticorps monoclonal inhibiteur de l'interleukine-5 humaine (IL-5) administré par voie sous-cutanée indiqué en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

NUCALA est actuellement pris en charge chez l'adulte. Dans son avis d'inscription du 21 septembre 2016, la commission de la Transparence a attribué un service médical rendu important dans un périmètre restreint :

« uniquement en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes répondant aux critères suivants :

- un taux d'éosinophiles sanguins \geq 300/ μ L dans les douze derniers mois ;

ET

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

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

Et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

Le laboratoire sollicite l'inscription de NUCALA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés aux collectivités dans une extension d'indication **chez l'adolescent et l'enfant âgé de 6 et plus en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.**

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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. ».

04 POSOLOGIE

« Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

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

Enfants âgés de 6 ans à 11 ans

La dose recommandée de mépolizumab est de 40 mg administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines.

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

05 BESOIN MEDICAL

L'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez l'adolescent et l'enfant de 6 ans et plus :

Chez l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans comme chez l'adulte, l'asthme est considéré comme sévère^{1,2} si au cours des 12 mois précédents celui-ci :

- a nécessité pour maintenir un contrôle, un traitement de fond par une association de corticostéroïdes inhalés (CSI) à forte dose et de bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA) +/- un autre traitement de fond (palier 4-5 du GINA) ou des corticostéroïdes *per os* plus de d'un mois sur deux,
- ou bien demeure non contrôlé malgré ce traitement.

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

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

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

L'asthme sévère réfractaire représente un handicap important et a un fort retentissement sur la qualité de vie en raison de la persistance de symptômes quotidiens, de la fréquence et de la sévérité des exacerbations pouvant justifier un recours aux soins en urgence ou à des hospitalisations.

¹ Raftery C, Bourdin A, Bonniaud P, Deslee G, Garcia G, Leroyer C, et al. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (Full length text). Rev Mal Respir. 2016;33:279-325.

² Chung et al. International ERS/ATS [European Respiratory Society/American Thoracic Society] guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43: 343–73.

Il est désormais reconnu que l'asthme est une maladie hétérogène associée à différents mécanismes inflammatoires sous-jacents³. L'asthme pédiatrique est à dominante allergique (40 à 80% des cas selon l'âge, la fréquence de cet antécédent augmentant avec l'âge pour devenir la cause majoritaire de l'asthme à l'âge scolaire)⁴. Un taux d'éosinophiles élevé est très fréquemment retrouvé dans l'asthme sévère allergique de l'enfant⁵. Le « phénotype éosinophilique » est considéré comme rare chez les enfants et les adolescents ; ≤ 1% des patients pédiatriques aurait un asthme éosinophilique sévère non contrôlé^{6,7,8}.

Le besoin médical :

La stratégie thérapeutique de l'asthme chez l'enfant et l'adolescent repose, comme chez l'adulte, sur une escalade thérapeutique. Le traitement de fond de l'asthme sévère fait habituellement appel à l'association de CSI et de LABA. En cas de non contrôle par ce traitement, il est recommandé d'ajouter un second traitement bronchodilatateur additionnel.

Trois options thérapeutiques sont citées dans les recommandations^{9,10} : le tiotropium, le montelukast (hors-AMM et dont l'intérêt thérapeutique en ajout d'une association CSI+LABA n'est pas évalué), et chez l'enfant de plus de 12 ans, la théophylline LP mais dont l'usage est limité compte-tenu de son efficacité modeste et de sa marge thérapeutique étroite¹¹.

L'escalade thérapeutique fait appel en dernier recours à la corticothérapie par voie orale et aux biothérapies. Cependant, chez l'enfant et l'adolescent, la corticothérapie orale ne peut être utilisée que ponctuellement en cure courte compte-tenu du risque d'effets indésirables et parmi les biothérapies, seul l'omalizumab [XOLAIR] est autorisé chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent dans l'asthme sévère allergique¹².

A ce jour, pour les adolescents et enfants souffrant d'un asthme sévère non contrôlé malgré un traitement optimisé, les options thérapeutiques sont très limitées et reposent notamment sur l'utilisation de la corticothérapie orale.

Il existe un besoin médical à disposer de médicament permettant un contrôle de la maladie chez les enfants et adolescents atteints d'un asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

³ Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;368, 804-813.

⁴ Rance, F., A. Deschildre, E. Bidat, J. Just, L. Couderc, S. Wanin, L. Weiss, and pneumopédiatrie Groupe de recherche sur les avancées en. 2010. 'Secondary and tertiary prevention of allergic asthma in children', *Rev Mal Respir*, 27: 1221-30.

⁵ Humbert, M., C. Taille, L. Mala, V. Le Gros, J. Just, M. Molimard, and Stellair investigators. 2018. 'Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study', *Eur Respir J*, 51.

⁶ Fitzpatrick, A. M., C. E. Baena-Cagnani, and L. B. Bacharier. 2012. 'Severe asthma in childhood: recent advances in phenotyping and pathogenesis', *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 12: 193-201.

⁷ Fitzpatrick, A. M. et al., Lung National Institutes of Health/National Heart, and Program Blood Institute Severe Asthma Research. 2011. 'Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program', *J Allergy Clin Immunol*, 127: 382-89 e1-13.

⁸ Fleming, L. and U. Biopred Study Group. 2015. 'The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts', *Eur Respir J*, 46: 1322-33.

⁹ Updated guidelines (2015) for management and monitoring of asthmatic patients. *Revue des Maladies Respiratoires* (2016) 33, 279—325

¹⁰ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2019.

¹¹ Avis de transparence du 21/02/2018 sur les spécialités à base de théophylline, EUPHYLLINE, DILATRANE, THEOSTAT

¹² les deux autres biothérapies actuellement commercialisées dans l'asthme à éosinophiles mepolizumab et reslizumab, sont uniquement autorisées chez l'adulte

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe pas d'autre médicament indiqué dans le traitement des adolescents et des enfants de 6 ans et plus ayant un asthme sévère à éosinophiles non contrôlé. A ce jour, les autres anti-IL5 (FASENRA [benralizumab] et CINQAERO [reslizumab]) ne disposent pas d'une AMM chez l'enfant et l'adolescent.

XOLAIR (omalizumab) est un anticorps monoclonal ciblant les IgE qui a l'AMM dans le traitement additionnel de l'asthme allergique persistant sévère chez l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans. Il ne s'agit pas d'un comparateur de NUCALA puisqu'il ne cible pas le même phénotype d'asthme, même si les populations cibles de ces deux traitements se recouvrent partiellement en raison de l'éosinophilie très fréquente dans l'asthme sévère allergique de l'enfant.

| NOM (DCI) <i>Laboratoire</i> | Indication | Date de l'avis | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge Oui/Non |
|---------------------------------|---|--|----------------------------|----------------|----------------------------|
| XOLAIR (omalizumab) | Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme. | 04/01/2006 (adolescents) 13/01/2010 (Enfants à partir de 6 ans) | Important Important | IV IV | Oui |

La corticothérapie par voie orale qui ne peut être utilisée que ponctuellement en cure courte compte-tenu du risque d'effets indésirables, n'est pas considérée comme un CCP.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Il n'existe pas de comparateur non médicamenteux.

► Conclusion

NUCALA n'a pas de comparateur cliniquement pertinent dans le traitement de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans.

07 PRISE EN CHARGE A L'ETRANGER

| Pays | Prise en charge | |
|------------------------------|--|--|
| | Oui (préciser date de début) / Non / Evaluation en cours | Périmètres (indications) et condition(s) particulières |
| Royaume-Uni | Oui pour l'adulte/en cours pour pédiatrie | Chez l'adulte : à partir de 300 éosinophiles/ μ l et à partir de 4 exacerbations dans les 12 derniers mois ou corticodépendance (>5mg/j) |
| Allemagne, Pays-Bas, Italie, | Oui pour l'adulte/en cours pour pédiatrie | Chez l'adulte : indication AMM |
| Belgique | Oui pour l'adulte/en cours pour pédiatrie | Chez l'adulte : à partir de 300 éosinophiles/ μ l, et au moins 2 exacerbations dans les 12 derniers mois ou corticodépendance |
| Espagne | Oui pour l'adulte/en cours pour pédiatrie | Chez l'adulte : à partir de 500 éosinophiles/ μ l, et au moins 2 exacerbations dans les 12 derniers mois ou au moins une hospitalisée ou corticodépendance |

08 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

| | |
|----------------|---|
| Date de l'avis | 21 septembre 2016 |
| Indication | NUCALA est indiqué chez l'adulte, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles |
| SMR | <p>Important uniquement en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes répondant aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu$L dans les douze derniers mois ; ET • au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ; • OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois. <p>Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.</p> <p>Le service médical rendu par NUCALA est insuffisant dans les autres situations.</p> |
| ASMR | <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la démonstration dans deux études versus placebo d'une réduction significative et cliniquement pertinente des exacerbations d'asthme chez des patients ayant un asthme sévère non contrôlé par un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à doses élevée en association ou des corticoïdes oraux ; cet effet était d'autant plus marqué que le taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion était élevé ; • la réalisation d'une étude sur l'épargne cortisonique montrant une diminution modeste comparativement au placebo de la consommation des corticoïdes oraux ; • un effet cliniquement pertinent sur la qualité de vie évaluée par le questionnaire de Saint-Georges dans deux études ; • le besoin thérapeutique non couvert chez les patients ayant un asthme sévère non contrôlé et les risques associés aux exacerbations, leur impact sur la qualité de vie et les consommations de soin qu'elles génèrent ; • l'absence de critères diagnostiques clairs de l'asthme à éosinophiles et les |

| | |
|---------------------------------------|--|
| | <p>limites associées au dosage des éosinophiles sanguins ;</p> <ul style="list-style-type: none"> • les incertitudes sur les critères permettant d'identifier en pratique clinique les patients les plus susceptibles de bénéficier de mépolizumab ; • l'absence d'effet cliniquement pertinent sur la fonction respiratoire évaluée par le VEMS et sur le contrôle de l'asthme évaluée par le questionnaire ACQ-5 ; • l'absence de données en échec de l'omalizumab. <p>NUCALA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.</p> |
| Place dans la stratégie thérapeutique | NUCALA est une nouvelle alternative thérapeutique chez les patients atteints d'un asthme sévère réfractaire à éosinophiles. |
| Recommandations de la Commission | <p>► Demande de données</p> <p>La Commission de la transparence souhaite la mise en place d'un recueil de données descriptives sur les patients débutant un traitement par mépolizumab. L'objectif de cette étude serait notamment de décrire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les caractéristiques des patients, de leurs antécédents d'asthme et de leurs antécédents de traitement (incluant le recours à la corticothérapie orale et à un traitement antérieur par omalizumab) ; • l'évolution à 12 mois du niveau de sévérité de l'asthme, des traitements concomitants à mépolizumab (dont la corticothérapie orale) et les éventuels motifs d'arrêt de mépolizumab. <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>Médicament d'exception</p> |

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

L'extension d'indication de NUCALA chez l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans et plus repose sur :

- L'analyse post hoc des données du sous-groupe des adolescents de 12 ans et plus inclus dans deux études cliniques de phase III : MENSA (précédemment évaluée par la CT dans son avis du 21/09/2016) et MUSCA (non évaluée par la CT). Ces deux études ont inclus respectivement 25 et 9 adolescents âgés de 12 ans ou plus ;
- L'étude de pharmacocinétique/pharmacodynamie 200363 conduite en ouvert chez 36 enfants âgés de 6 à 11 ans atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles ;
- Une analyse d'extrapolation de l'efficacité du mépolizumab de l'adulte à l'adolescent et à l'enfant âgé de 6 ans et plus. Ce plan de développement, basé sur l'extrapolation des données cliniques obtenues chez l'adulte, a été validé par le Comité Pédiatrique de l'EMA dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique de NUCALA. L'extrapolation des données de l'adulte à l'adolescent et l'enfant de 6 ans et plus a été considérée comme valide compte-tenu notamment :
 - d'une présentation clinique de l'asthme similaire chez l'adulte et l'enfant ;
 - de la stratégie de prise en charge thérapeutique que l'EMA a considérée comme étant identique chez l'adulte et chez l'enfant ;
 - de l'absence de différence concernant les critères d'efficacité clinique à recueillir dans les études.

9.1.1 Efficacité chez l'adulte : rappel des études précédemment évaluées par la CT

L'évaluation de NUCALA dans le traitement de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez l'adulte a reposé sur trois études cliniques^{13, 14, 15} présentées dans l'avis d'inscription du 21 septembre 2016. Le résumé des résultats de ces études est rappelé ci-après :

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

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

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

- L'étude DREAM est une étude de recherche de dose ayant inclus 616 patients atteints d'asthme sévère non contrôlé (3,4 à 3,7 exacerbations en moyenne dans l'année précédente, 31 % avec un traitement de fond par CO). Le mépolizumab était administré par voie IV aux doses de 75 mg, 250 mg ou 750 mg toutes les quatre semaines. Il y a eu moins d'exacerbations cliniques significatives d'asthme (définies comme une aggravation de l'asthme imposant l'utilisation de corticoïdes systémiques et/ou une hospitalisation et/ou une consultation aux urgences) après 52 semaines dans les groupes mépolizumab comparativement au placebo (2,40 exacerbations/an dans le groupe placebo versus 1,15 à 1,46 dans les groupes mépolizumab ; $p < 0,001$; soit une réduction du risque d'exacerbations de 39 % à 52 % selon les dosages correspondant à environ une exacerbation évitée en moyenne par an par patient sous mépolizumab par rapport au placebo). Aucune relation dose-réponse n'a été observée ;
- L'étude MENSA a inclus 576 patients atteints d'asthme sévère non contrôlé à éosinophiles (3,5 à 3,8 exacerbations en moyenne, 24 % avec un traitement de fond par CO). Les patients ont reçu un traitement par mépolizumab à la dose de 100 mg SC, 75 mg IV ou un placebo toutes les quatre semaines. Il y a eu moins d'exacerbations cliniques d'asthme après 32 semaines dans les bras mépolizumab comparativement au placebo (1,74 exacerbations/an dans le groupe placebo versus 0,83 à 0,93 dans les groupes mépolizumab ; $p < 0,001$; soit une réduction du risque d'exacerbations de 47 % à 53 % selon les dosages correspondant à environ une exacerbation évitée en moyenne par an par patient sous mépolizumab par rapport au placebo).

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

¹³ Ian D Pavord et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2012 ; 380 : 651-9.

¹⁴ Hector G. Ortega et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma (MENSA). *The New England Journal of Medicine*. 2014 ; vol. 371 : 1198-1207.

¹⁵ Elisabeth H. Bel et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma (SIRIUS). *The New England Journal of Medicine*. 2014 ; vol. 371 : 1189-1197.

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

9.1.2 Efficacité chez l'adolescent de 12 ans et plus : analyse post hoc groupée des études MENSA et MUSCA

A l'appui de la demande d'extension d'indication, le laboratoire a présenté une analyse du taux d'exacerbations cliniquement significatives agrégeant les données des adolescents inclus dans deux études de phase III :

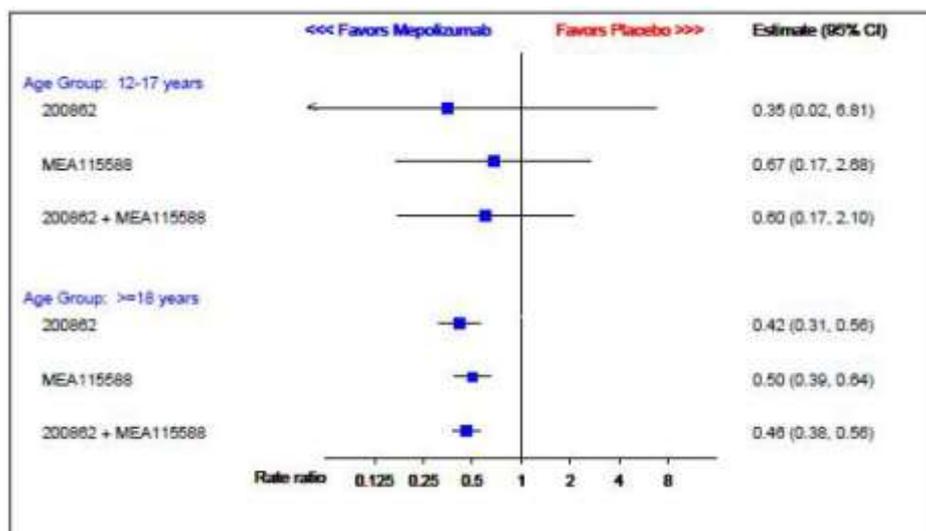
- L'étude MENSA (576 patients ; 32 semaines) a inclus 25 patients adolescents atteints d'asthme sévère non contrôlé à éosinophiles (9 patients sous placebo, 9 patients sous mepolizumab 75 mg IV et 7 patients sous mépolizumab 100 mg SC). Le taux d'exacerbation annualisé était le critère principal de cette étude.
- L'étude MUSCA (556 patients ; 24 semaines) est une étude de qualité de vie réalisée chez des adultes et adolescents atteints d'asthme sévère à éosinophiles. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de mépolizumab 100 mg SC administré toutes les 4 semaines par rapport au placebo en termes de qualité de vie chez l'adulte et l'adolescent avec un asthme sévère à éosinophiles. Après 24 semaines de traitement, le traitement par mépolizumab permettait d'améliorer de manière statistiquement significative la qualité de vie des patients versus placebo avec une amélioration de -15,6 points dans le groupe mépolizumab versus -7,9 points dans le groupe placebo, soit une différence de réduction du score SGRQ¹⁶ entre les deux groupes de -7,7 points (IC95% [-10,5 ; -4,9] ; p<0,0001). Un total de 9 adolescents a été inclus (6 dans le groupe mépolizumab et 3 dans le groupe placebo). Le taux d'exacerbation annualisé était un critère secondaire exploratoire.

D'après l'analyse agrégée des études MENSA et MUSCA portant sur le sous-groupe des adolescents (soit un total de 34 patients), le taux d'exacerbations cliniquement significatives était de 0,94/an dans le groupe placebo et 0,56/an dans le groupe mépolizumab soit un rapport entre les taux de réduction des deux groupes de 0,60 (IC95% [0,17 ; 2,10]). L'intervalle de confiance large et non statistiquement significatif est lié au très faible nombre d'adolescents inclus dans l'analyse.

L'analyse groupée des études MENSA et MUSCA portant sur le sous-groupe des adultes (soit 1 093 patients) a montré un taux d'exacerbations de 1,52/an dans le groupe placebo et 0,71/an dans le groupe mépolizumab soit un rapport entre les taux de réduction des deux groupes de 0,46 (IC95% [0,38 ; 0,56]).

¹⁶ Le questionnaire SGRQ (« St George respiratory questionnaire ») est un questionnaire de qualité de vie composé de 76 items développés pour mesurer l'état de santé en cas d'obstruction chronique des voies aériennes. Trois catégories sont évaluées dans le questionnaire SGRQ : « Symptômes » (notamment leur fréquence et leur sévérité), « Activité » (cause ou conséquence de la dyspnée) et « Impacts sur la vie quotidienne » (notamment sur la vie professionnelle). Chaque catégorie est indépendamment affectée d'un score de 0 à 100 et la somme globale conduit au score total, s'étendant également de 0 à 100 (un score de 0 signifie une limitation nulle de la qualité de vie).

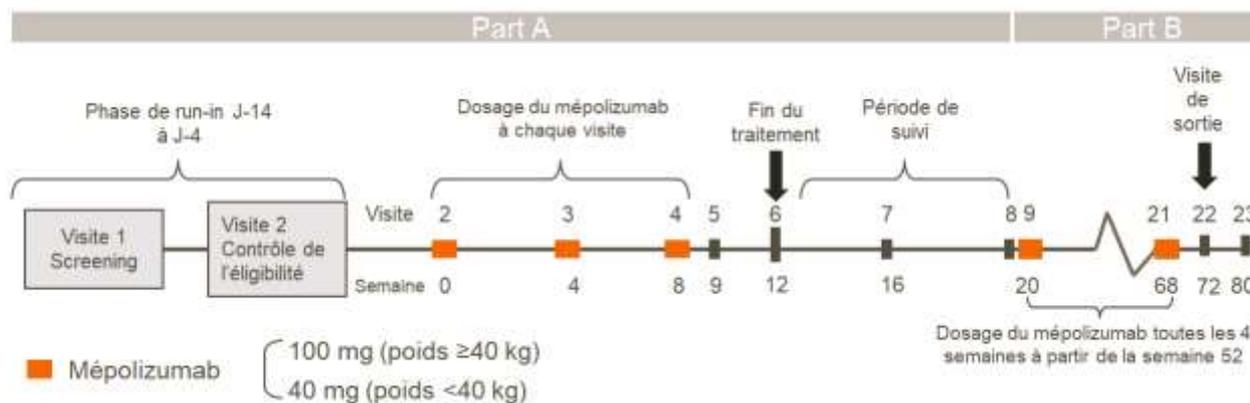
Figure 1 : Taux d'exacerbations cliniquement significatives– analyse groupée des études MENSA et MUSCA chez l'adolescent et l'adulte



9.1.3 Efficacité chez l'enfant entre 6 et 11 ans : étude PK/PD 200363

L'étude 200363 est une étude en ouvert, non contrôlée en deux parties, visant à caractériser le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique du mépolizumab administré par voie sous-cutanée chez des enfants âgés de 6 à 11 ans présentant un asthme sévère à éosinophiles pendant 12 semaines (partie A) et à évaluer la pharmacodynamie et la tolérance de mépolizumab à 52 semaines (partie B ; cf. schéma de l'étude – figure 2).

Figure 2 : Schéma de l'étude PK/PD 200363



Au total, 36 enfants ont été inclus dans la population d'analyse :

- 26 patients dans le groupe mépolizumab 40 mg SC (poids <40 kg) ;
- 10 patients dans le groupe mépolizumab 100 mg SC (poids ≥40 kg)¹⁷.

L'âge moyen des enfants était de 8,6 ans (1,89). Ils avaient eu en moyenne environ 4,10 (3,18) exacerbations dans les 12 mois précédant l'inclusion et 16 enfants avaient été hospitalisés pour une exacerbation. Au total, 8 enfants (22 %) avaient des corticoïdes oraux en traitement de fond. La majorité des enfants (83 %) avaient un taux d'éosinophiles sanguins ≥300 éosinophiles/µl dans les 12 mois et ≥ 150 éosinophiles/µl à l'inclusion. Basé sur le taux d'IgE (348 U/ml), les enfants ayant un profil atopique étaient plus nombreux que dans les études chez l'adulte et l'adolescent.

¹⁷ La posologie chez l'enfant de 6 à 11 ans retenue par l'AMM est de 40 mg sans adaptation en fonction du poids

Résultats pharmacocinétiques et pharmacodynamiques :

Les résultats des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du mépolizumab administré par voie sous-cutanée chez l'enfant de 6 à 11 ans ne sont pas détaillés dans cet avis. Les principales conclusions ont été :

- l'exposition systémique après administration sous-cutanée de soit 40 mg (pour un poids < 40 kg), soit 100 mg (pour un poids ≥ 40 kg) était respectivement de 1,32 et 1,97 fois celle observée historiquement chez l'adulte avec la dose de 100 mg (étude MEA115588),
- la biodisponibilité absolue estimée dans cette étude était de 105 % (IC 95 % : 55-155 %), comparée à une biodisponibilité absolue du mépolizumab SC de 76% (IC 95% : 71-79 %) chez l'adulte (données historiques), ce qui suggère une absorption complète du mépolizumab dans le groupe d'âge pédiatrique, probablement en raison de l'indice de masse corporelle inférieure dans cette population,
- la demi-vie d'environ 23 jours était comparable aux données observées chez l'adulte (16 à 22 jours),
- la réduction du taux d'éosinophiles à la semaine 12 était de 89 % dans le groupe 40 mg et de 83 % dans le groupe 100 mg, similaire à celle observée dans les études chez l'adulte (cf. tableau 1).

Tableau 1 : Variation du taux d'éosinophiles sanguins par rapport à l'inclusion

| Taux d'éosinophiles sanguins (cellules/μL) | Enfants traités par mépolizumab 40 mg SC (N=26) | Enfants traités par mépolizumab 100 mg SC (N=10) | Total (N=36) |
|--|--|---|-------------------------|
| Inclusion | 386 | 331 | 370 |
| Visite 3 (semaine 4) | 78 | 73 | 76 |
| Visite 4 (semaine 8) | 43 | 46 | 44 |
| Visite 5 (semaine 9) | 44 | 49 | 46 |
| Visite 6 (semaine 12) | 42 | 55 | 46 |

Résultats d'efficacité clinique (objectifs secondaires) :

Ces résultats d'efficacité clinique sont descriptifs et en l'absence de groupe contrôle ne permettent pas de démontrer l'efficacité de mépolizumab.

- Contrôle de l'asthme :

Après 12 semaines de traitement, le pourcentage d'enfants présentant une réduction des scores ACQ-7 et ACQ-5¹⁸ ≥ 0,5 points (réduction considérée comme cliniquement pertinente) a été de 48 % et de 55 % respectivement.

Une augmentation modeste du score C-ACT¹⁹ a également été observée au cours de l'étude.

- Exacerbations :

Au total, 10 enfants (28 %) ont eu une exacerbation d'asthme pendant la phase de traitement de 12 semaines (8 enfants du groupe mépolizumab 40 mg et 2 du groupe mépolizumab 100 mg). Trois enfants ont eu une exacerbation nécessitant une hospitalisation.

Pendant la phase post-traitement (entre la 12^{ème} et la 20^{ème} semaine), 8 enfants ont eu une exacerbation d'asthme (5 enfants du groupe mépolizumab 40 mg et 3 du groupe mépolizumab 100 mg).

¹⁸ Le questionnaire ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire) permet l'auto-évaluation du niveau de contrôle des symptômes d'asthme sur la semaine écoulée à l'aide 5 questions (réveils nocturnes, symptômes diurnes, limitation des activités, essoufflement...). Chaque item du questionnaire a un score variant de 0 à 6, le score le plus élevé indiquant un contrôle insuffisant de l'asthme. Le score total est la moyenne de tous les items. Un score > 1,5 indique un asthme non contrôlé et une variation individuelle de 0,5 est considérée comme cliniquement significative. Le questionnaire ACQ-7 inclut également une évaluation de l'utilisation de bronchodilatateurs de courte durée d'action et du VEMS.

¹⁹ Le questionnaire C-ACT (Childhood Asthma Control Test) est un questionnaire d'évaluation du niveau de contrôle des symptômes d'asthme sur le mois écoulé chez l'enfant entre 4 et 11 ans. Le questionnaire inclut 4 questions visuelles auxquelles l'enfant peut répondre et 3 questions complétées par le parent ou l'aïdant. Le score total est la moyenne de tous les items. Un score ≤ 19 indique un asthme non contrôlé.

L'incidence des exacerbations observées dans les études contrôlées versus placebo qui ont inclus à la fois des adultes et des adolescents sur la même période d'étude de 12 semaines était comprise entre 12 % et 30 % (cf. tableau 2).

Tableau 2 : Incidence des exacerbations après 12 semaines de traitement par mépolizumab dans les études chez l'adulte et l'adolescent

| Etude (groupe d'âge) | DREAM MEA112997 (adultes et adolescents) | MENSA MEA115588 (adultes et adolescents) | MUSCA 200862 (adultes et adolescents) | SIRIUS MEA115575 (adultes et adolescents) |
|----------------------|--|--|---|---|
| Placebo | 39,2% | 38,2% | 27,9% | 44,2% |
| Mépolizumab | 14,9% - 22,7% | 19,9% - 25,0% | 12,2% | 30,0% |

9.1.4 Extrapolation des résultats obtenus chez l'adulte à l'adolescent et l'enfant de 6 ans et plus

Dans le cadre du plan de développement pédiatrique défini avec l'EMA, le laboratoire a proposé un argumentaire détaillé afin de valider la stratégie d'extrapolation des données d'efficacité de mépolizumab obtenus chez l'adulte à l'enfant de 6 ans et plus. Cet argumentaire basé sur les principes énoncés par l'EMA dans un « concept paper » de 2018²⁰ inclut cinq étapes :

1. Confirmer que le rapport bénéfice/risque du mépolizumab est favorable chez l'adulte atteint d'asthme sévère à éosinophiles
2. Confirmer que le profil pharmacocinétique du mépolizumab chez l'adulte est prédictif de celui en population pédiatrique,
3. Confirmer que la réduction du taux d'éosinophiles sanguins chez l'adulte est prédictive de celle en population pédiatrique,
4. Apporter la preuve que l'efficacité du mépolizumab chez l'adulte peut être extrapolée aux adolescents (12-17 ans) et que la robustesse de la démonstration de cette extrapolation chez l'adolescent est suffisante pour être étendue aux enfants (6-11 ans),
5. Evaluer le profil de tolérance du mépolizumab dans la population pédiatrique (6-17 ans) atteinte d'asthme sévère à éosinophiles et le comparer à celui retrouvé dans l'ensemble de la population atteinte d'asthme sévère incluse dans les études de phase III.

Cette stratégie d'extrapolation a été considérée comme valide par l'EMA.

09.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée au cours des trois études cliniques contrôlées versus placebo réalisées dans le cadre du plan de développement clinique de NUCALA chez l'adulte (DREAM, MENSA, SIRIUS). Un effet cliniquement pertinent de mépolizumab sur la qualité de vie évaluée par le questionnaire de Saint-Georges (score SGRQ)²¹ a été observé comparativement au placebo dans les études MENSA et SIRIUS²². L'étude MENSA a inclus 25 adolescents mais les résultats sur l'évolution du score SGRQ dans de ce sous-groupe ne sont pas connus. L'étude SIRIUS n'a inclus que des adultes.

²⁰ EMA. 2018. "Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics."

²¹ Le questionnaire SGRQ (« St George respiratory questionnaire ») est un questionnaire de qualité de vie composé de 76 items développés pour mesurer l'état de santé en cas d'obstruction chronique des voies aériennes. Trois catégories sont évaluées dans le questionnaire SGRQ : « Symptômes » (notamment leur fréquence et leur sévérité), « Activité » (cause ou conséquence de la dyspnée) et « Impacts sur la vie quotidienne » (notamment sur la vie professionnelle). Chaque catégorie est indépendamment affectée d'un score de 0 à 100 et la somme globale conduit au score total, s'étendant également de 0 à 100 (un score de 0 signifie une limitation nulle de la qualité de vie).

²² Avis CT NUCALA du 21 septembre 2016

L'étude MUSCA, non précédemment évaluée par la CT, a comparé l'efficacité de mépolizumab 100 mg SC administré toutes les 4 semaines au placebo sur une durée de 24 semaines chez 556 patients atteints d'asthme sévère à éosinophiles dont 9 adolescents. Après 24 semaines de traitement, le traitement par mépolizumab permettait d'améliorer de manière statistiquement significative la qualité de vie des patients versus placebo avec une amélioration de -15,6 points dans le groupe mépolizumab versus -7,9 points dans le groupe placebo, soit une différence de réduction du score SGRQ²¹ entre les deux groupes de -7,7 points (IC95% [-10,5 ; -4,9] ; p<0,0001). Les résultats sur le score SGRQ dans le sous-groupe des adolescents (n=9) ne sont pas connus.

Aucune donnée de qualité de vie chez les enfants âgés entre 6 et 11 ans n'a été recueillie.

09.3 Tolérance

9.3.1 Données issues des études cliniques

Les données présentées ci-après sont mentionnées dans le RCP de NUCALA.

A. Chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés au cours des deux études contrôlées contre placebo chez des patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles ayant reçu 100 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée (études MENSA et SIRIUS ; n = 263). Au cours des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été les céphalées, les réactions au site d'injection et les dorsalgies.

Tableau 3 : Effets indésirables observés au cours des études cliniques chez l'adulte et l'adolescent²³

| 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 musculo-squelettiques 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.

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

²³ La fréquence de survenue des effets indésirables est définie selon les critères suivants : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 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.

*** Les réactions systémiques non-allergiques liées à l'administration les plus fréquemment rapportées ont été des éruptions cutanées, des bouffées vaso-motrices et des douleurs musculaires ; ces manifestations ont été rapportées peu fréquemment et chez <1 % des sujets ayant reçu 100 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée.

B. Dans la population pédiatrique

Sur un total de 37 adolescents (âgés de 12-17 ans) inclus dans quatre études d'une durée de 24 à 52 semaines, contrôlées versus placebo (25 patients traités par mépolizumab par voie intraveineuse ou sous-cutanée), et de 36 patients pédiatriques (âgés de 6-11 ans) recevant mépolizumab par voie sous-cutanée pendant 12 semaines dans le cadre d'une étude en ouvert non contrôlée (dont 30 ont également été suivis pendant 52 semaines), le profil d'événements indésirables était similaire à celui observé chez l'adulte. Aucun effet indésirable supplémentaire ni nouveau signal de sécurité n'a été identifié.

9.3.2 Données post-commercialisation

Depuis sa première autorisation de mise sur le marché et jusqu'au 31 décembre 2017, l'exposition cumulée post-commercialisation à NUCALA est estimée à 23343,85 patients-années.

Comme au cours des études cliniques, l'événement indésirable le plus souvent rapporté est la survenue de céphalées.

Suite à la signalisation spontanée post-commercialisation de 2 cas d'anaphylaxie, l'information du RCP a été mise à jour pour inclure l'anaphylaxie dans les sections « Mises en garde et précaution d'emploi » au niveau des réactions d'hypersensibilité et « Effets indésirables ».

9.3.3 Plan de gestion des risques

| Risques identifiés importants | Réactions systémiques allergiques et non-allergiques |
|--------------------------------------|---|
| Risques potentiels importants | Immunogénicité Altérations de la réponse immunitaire (infections) Altérations de la réponse immunitaire (malignité) Altérations de la tolérance cardiovasculaire Réapparition exagérée des symptômes à l'arrêt du traitement |
| Informations manquantes | Patients ayant infections parasitaires ou à risque élevé d'infections parasitaires Données de tolérance à long terme de la dose 100 mg SC Utilisation chez les patients âgés Utilisation chez les patients < 18 ans Utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite |

Suite à l'évaluation des données pédiatriques, aucun nouveau risque n'a été ajouté au Plan de gestion des risques. Par ailleurs, le risque « réactions au site d'injection » a été supprimé des « Risques identifiés importants » en raison du caractère non grave et ne conduisant pas à l'arrêt du traitement.

09.4 Résumé & discussion

L'extension d'indication de NUCALA chez l'adolescent et l'enfant de 6 ans et plus repose sur :

- L'analyse post hoc des données du sous-groupe des adolescents âgés de 12 ans ou plus inclus dans deux études cliniques de phase III : MENSA et MUSCA. Ces deux études ont inclus respectivement un effectif de 25 et de 9 adolescents âgés de 12 ans ou plus ;
- L'étude de pharmacocinétique/pharmacodynamie 200363 conduite en ouvert, non contrôlée, chez 36 enfants âgés de 6 à 11 ans atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles ; un recueil descriptif sur le contrôle de l'asthme et la survenue d'exacerbations était un objectif secondaire de cette étude ;
- Une extrapolation de l'efficacité de mépolizumab de l'adulte à l'enfant âgé de 6 ans et plus.

Efficacité chez l'adolescent entre 12 ans et 18 ans :

D'après l'analyse post hoc groupée du sous-groupe des adolescents inclus dans les études MENSA et MUSCA (soit un total de 34 adolescents sur un effectif total de 1 127 patients inclus), le taux d'exacerbations cliniquement significatives était de 0,94/an dans le groupe placebo et 0,56/an dans le groupe mépolizumab soit un rapport entre les taux de réduction des deux groupes de 0,60 (IC95% [0,17 ; 2,10]). Le très faible nombre de sujets inclus ne permet pas de formuler une conclusion robuste.

Efficacité chez l'enfant entre 6 et 11 ans :

D'après les données cliniques de l'étude 200363 de pharmacocinétique/pharmacodynamique (36 enfants atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles), une évolution favorable du contrôle de l'asthme a été observée au cours des 12 semaines de traitement. L'incidence des exacerbations était cohérente avec l'incidence observée au cours des études cliniques chez l'adulte et l'adolescent, mais de même que chez l'adolescent le très faible nombre de sujets inclus ne permet pas de tirer de conclusion statistiquement valide.

Les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du mépolizumab administré par voie sous-cutanée chez l'enfant de 6 à 11 ans ont mis en évidence des variations considérées comme prévisibles au regard des paramètres observés chez l'adulte après prise en compte du poids corporel. Les principales conclusions ont été :

- l'exposition systémique après administration sous-cutanée de soit 40 mg (pour un poids < 40 kg), soit 100 mg (pour un poids ≥ 40 kg) était respectivement de 1,32 et 1,97 fois celle observée historiquement chez l'adulte avec la dose de 100 mg (étude MEA115588),
- la biodisponibilité absolue estimée dans cette étude était de 105 % (IC 95 % : 55-155 %), comparée à une biodisponibilité absolue du mépolizumab SC de 76% (IC 95% : 71-79 %) chez l'adulte (données historiques), ce qui suggère une absorption complète du mépolizumab dans le groupe d'âge pédiatrique, probablement en raison de l'indice de masse corporelle inférieure dans cette population,
- la demi-vie d'environ 23 jours était comparable aux données observées chez l'adulte (16 à 22 jours),
- la réduction du taux d'éosinophiles à la semaine 12 était de 89 % dans le groupe 40 mg et de 83 % dans le groupe 100 mg, similaire à celle observée dans les études chez l'adulte.

Validité de l'extrapolation des résultats d'efficacité de mépolizumab chez l'adulte à l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans :

Selon la méthodologie décrite dans son « concept paper » de 2018²⁰, l'EMA a validé l'argumentaire du laboratoire justifiant l'extrapolation des résultats d'efficacité de mépolizumab obtenus chez l'adulte à l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans.

Tolérance :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez l'adulte au cours des études cliniques étaient les céphalées, les réactions au site d'injection et les dorsalgies. Depuis la commercialisation de mépolizumab, suite au signalement de deux cas chez l'adulte, le risque d'anaphylaxie (rare) a été ajouté au RCP.

Le nombre d'enfants et d'adolescents exposés au mépolizumab au cours des études cliniques est très limité. A ce jour, il n'a pas été identifié de différence entre l'adulte et l'enfant concernant le profil d'effets indésirables.

Discussion :

- Chez l'adulte, NUCALA a fait la démonstration :
 - d'une réduction significative et cliniquement pertinente des exacerbations d'asthme chez des patients ayant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles ; cet effet était d'autant plus marqué que le taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion était élevé ;
 - d'une diminution de la consommation des corticoïdes oraux ;
 - d'un effet sur la qualité de vie.
- Chez l'adolescent et l'enfant de 6 ans et plus, le développement clinique NUCALA repose essentiellement sur l'extrapolation des résultats d'efficacité et de tolérance observés chez l'adulte. Cette extrapolation a été considérée comme valide par l'EMA compte-tenu d'une

présentation clinique de l'asthme et de critères d'efficacité similaires chez l'adulte et l'enfant et de la stratégie thérapeutique identique chez l'adulte et chez l'enfant ;

- Les données spécifiquement recueillies chez l'adolescent et l'enfant sont très limitées et reposent sur l'analyse post hoc d'un sous-groupe de 34 adolescents inclus dans deux études cliniques contrôlées versus placebo et les résultats d'une étude ouverte, non contrôlée, de pharmacocinétique/pharmacodynamique réalisée chez 36 enfants entre 6 et 11 ans. Ces résultats ont montré que l'exposition systémique après administration sous-cutanée de soit 40 mg (pour un poids < 40 kg), soit 100 mg (pour un poids ≥ 40 kg) était respectivement de 1,32 et 1,97 fois celle observée historiquement chez l'adulte avec la dose de 100 mg. Cependant, compte tenu de la marge thérapeutique large du médicament, ceci n'est pas considéré comme pouvant être susceptible de modifier le profil de tolérance. Par ailleurs, on observe dans ces 2 populations (adolescents et enfants), dans la limite du faible nombre d'observations, une réduction du taux d'éosinophiles sanguins circulants comparable à l'adulte ;
- Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles limitées reposant en partie sur la transposabilité des résultats observés précédemment chez l'adulte et un très faible nombre d'enfants et d'adolescents, l'impact supplémentaire de NUCALA sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie ne peut être évalué. En conséquence, NUCALA apporte une réponse partielle au besoin de santé médical non couvert identifié. Il n'a pas été fourni de données sur un éventuel impact de NUCALA sur l'organisation des soins.

Chez l'enfant et l'adolescent, les objectifs de la prise en charge thérapeutique de l'asthme sont les mêmes que ceux chez l'adulte^{9,10} et résident dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant la réduction des symptômes, la prévention des risques d'exacerbations, la limitation des effets secondaires dus aux traitements pharmacologiques et la réduction des limitations dans la vie quotidienne.

La prise en charge pharmacologique de l'asthme à long terme repose sur une approche par palier avec escalade thérapeutique en cas de non-contrôle ou de contrôle partiel de la maladie. La stratégie d'adaptation des traitements définie par le GINA pour l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 6 ans et plus est synthétisée sur le tableau 4.

Tableau 4 : recommandations GINA 2019 pour la prise en charge thérapeutique de l'asthme chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus¹⁰

| Type d'asthme | Intermittent | | Persistant | | |
|-------------------------------------|--|--|--|--|--|
| Niveau de sévérité de l'asthme | Léger | Léger | Modéré | Sévère | |
| Stade de traitement selon GINA 2019 | Stade 1 | Stade 2 | Stade 3 | Stade 4 | Stade 5 |
| Traitement de fond de choix | CSI+formoterol à faible dose à la demande* | CSI à faible dose ou CSI+formoterol à faible dose à la demande | CSI+LABA à faible dose | CSI/LABA** à dose moyenne/élevée | adresser au spécialiste pour un traitement d'appoint. Par exemple : tiotropium, omalizumab, mépolizumab |
| Autres options de contrôle | CSI à faible dose en combinaison avec un SABA* | LTRA ou CSI à faible dose en combinaison avec un SABA | CSI à dose moyenne ou CSI/LTRA à faible dose | CSI à dose élevée, addition de tiotropium ou de LTRA | ajouter une dose faible de CSO |

LABA : bêta-agoniste à action prolongée

CSI : corticoïdes inhalés

CSO : corticoïdes oraux

LTRA : antagonistes des leucotriènes

SABA : bêta-agoniste de courte durée d'action

*hors AMM ; données uniquement pour l'association budesonide/formotérol

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :

NUCALA est une possibilité thérapeutique chez les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus atteints d'un asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

Comme chez l'adulte, la Commission définit les patients susceptibles de bénéficier de mépolizumab comme suit :

- des patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{L}$ dans les douze derniers mois ;
- ET
 - des patients ayant eu au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA).
 - OU des patients traités par corticothérapie sur une période prolongée.

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

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'asthme sévère réfractaire entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.
- ▶ NUCALA entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles. Il s'agit d'un traitement de seconde intention.
- ▶ Sur la base de l'extrapolation des données d'efficacité observées chez l'adulte et de résultats d'analyses sur des sous-groupes, le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent de NUCALA chez l'adolescent et l'enfant de 6 ans et plus atteint d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.
- ▶ NUCALA est un traitement de seconde intention chez l'adolescent et l'enfant de 6 ans et plus atteint d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de la prévalence de l'asthme sévère à éosinophiles chez l'enfant de 6 ans et plus et l'adolescent estimée à quelques centaines de patients,
- du besoin médical non couvert,
- de l'incertitude (compte-tenu du très faible nombre de sujets évalués) concernant l'impact sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des enfants/adolescents,
- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation du système de soins,

NUCALA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par NUCALA est important uniquement en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adolescents et les enfants de 6 ans et plus répondant aux critères suivants :

- un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{L}$ dans les douze derniers mois ;
- ET
 - au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ;
 - OU un traitement par corticothérapie orale sur une période prolongée.

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

Le service médical rendu par NUCALA est insuffisant dans les autres situations.

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.

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- l'efficacité démontrée de NUCALA chez l'adulte sur la réduction des exacerbations d'asthme, la diminution de la consommation des corticoïdes oraux et la qualité de vie des patients,
- les données d'efficacité et de tolérance très limitées chez l'enfant et l'adolescent et reposant quasi exclusivement sur une extrapolation des résultats observés chez l'adulte,
- le besoin médical non couvert chez les enfants et adolescents atteints d'un asthme sévère non contrôlé par l'association d'un CSI et d'un LABA,

la commission de la Transparence considère que NUCALA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

011.3 Population cible

La population cible de NUCALA correspond aux enfants à partir de 6 ans et adolescents atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

D'après l'enquête nationale de santé en milieu scolaire 2003-2008²⁴, la prévalence de l'asthme actuel chez des enfants de CM2 et de 3^{ème} était de l'ordre de 10 %²⁵, soit, appliqué à la population des 6-17 ans, entre 850 000 et 1 millions d'enfants et adolescents atteints d'asthme en France.

Dans une étude réalisée aux Etats-Unis, 0,4 % des enfants et adolescents de moins de 17 ans pris en charge pour un asthme avaient un traitement correspondant à un stade sévère (corticothérapie à dose élevée associée à au moins un autre traitement de contrôle de l'asthme)²⁶.

Dans une étude évaluant un programme d'accompagnement thérapeutique chez l'enfant et l'adolescent ayant un asthme non contrôlé, une escalade thérapeutique n'était considérée nécessaire que chez 45 % des patients²⁷.

D'après une analyse de la cohorte française COBRA-PED (analyse non publiée), 40 % des enfants âgés atteints d'asthme sévère non contrôlé de 6 à 12 ans avaient un taux d'éosinophiles $\geq 300/\mu\text{L}$.

Au total, la population cible de NUCALA chez les enfants à partir de 6 ans et les adolescents atteints d'asthme sévère de l'ordre de 600 à 700 patients.

²⁴ Delmas MC, Guignon N, Leynaert B, Com-Ruelle L, Annesi-Maesano I, Chardon O, Fuhrman C. Évolution de la prévalence de l'asthme chez l'enfant en France : enquêtes nationales de santé en milieu scolaire 2003-2008. Bull Epidemiol Hebd 2014;20:360-5

²⁵ 9,7 % IC 95 % 8,9 – 10,5 chez des enfants de CM2 et 9,7 % IC 95 % 8,9 – 10,4 chez des enfants de 3^{ème}

²⁶ Suruki, R., C. Carroll, H. Mullerova, and K. Davis. "Prevalence of Severe Eosinophilic Asthma in Pediatric Asthma Patients Identified in a US Healthcare Claims Database." In 112th International Conference of the American Thoracic Society (ATS), A1731. San Francisco, CA; USA.

²⁷ Bracken, M., L. Fleming, P. Hall, N. Van Stiphout, C. Bossley, E. Biggart, N. M. Wilson, and A. Bush. 2009. 'The importance of nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma', Arch Dis Child, 94: 780-4.

► Conditionnements

Le conditionnement de NUCALA en flacon de 100 mg n'est pas adapté à une administration chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans pour lesquels la dose recommandée de mépolizumab est de 40 mg administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines. Par conséquent, la commission de la Transparence recommande la mise à disposition d'un conditionnement contenant 40 mg de mépolizumab adapté à l'administration chez l'enfant de 6 à 11 ans.

► Demandes de données

La commission de la Transparence s'alerte des risques possibles notamment infectieux liés à la déplétion des éosinophiles chez l'enfant et l'adolescent. Elle souhaite être destinataire des actions mises en œuvre par le laboratoire pour suivre ces risques. Par ailleurs, elle souhaite que lui soit communiqué dans le cadre du dossier de renouvellement d'inscription quinquennal, un état des connaissances sur les effets de la déplétion prolongée des éosinophiles, sur la maturation immunitaire et le risque infectieux chez les enfants et adolescents traités.

► Autres demandes

Médicament d'exception