



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

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA, anciennement syndrome de Churg-Strauss) est une maladie rare appartenant au groupe des vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et qui affecte les vaisseaux sanguins de petit et moyen calibres.

En France, la stratégie thérapeutique d'induction de la rémission de la GEPA se fonde chez l'adulte sur les recommandations du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de la HAS qui a été élaboré en 2019 sous l'égide du Groupe Français d'Étude des Vascularites (GFEV) et de la Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R). Selon celui-ci, les objectifs principaux de la prise en charge de la GEPA sont :

- d'obtenir la rémission et parfois la guérison ;
- de diminuer le risque de rechutes ;
- de limiter et réduire les séquelles liées à la maladie ;
- de limiter les effets indésirables et les complications liés aux traitements employés ;
- d'améliorer les paramètres de qualité de vie affectés par la maladie ;
- de maintenir l'insertion socioprofessionnelle et/ou scolaire et/ou permettre le retour rapide à une activité sociale et/ou scolaire et/ou professionnelle.

Selon le PNDS :

- le traitement initial de la GEPA comprend une corticothérapie débutée à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, plafonnée, sauf exception, à 60 mg par jour, éventuellement précédée de bolus intraveineux (IV) de méthylprednisolone, selon la gravité et l'état cardio-vasculaire du patient. Après un traitement initial de 3 semaines à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, les corticoïdes doivent être diminués ;
- la stratégie thérapeutique au cours de la GEPA est orientée selon la présence ou non de facteurs de mauvais pronostic définis dans le Five Factor Score (FFS) de 1996, les formes systémiques avec un FFS=0 justifiant des corticoïdes seuls, et celles avec un FFS ≥ 1 justifiant une combinaison de corticoïdes et d'immunosuppresseurs.

Formes sans facteur de mauvais pronostic (FFS=0)

Un traitement immunosuppresseur n'est pas justifié en première intention dans ces formes. Il n'est prescrit qu'aux patients dont la GEPA n'est pas contrôlée par les corticoïdes seuls (non-obtention de la rémission ou rechute de la vascularite), s'il est nécessaire d'obtenir une épargne cortisonique en cas de corticodépendance à plus de 7,5 à 10 mg/j d'équivalent prednisone (afin de réduire le risque de survenue d'effets indésirables) ou en cas d'intolérance aux corticoïdes.

Dans les situations où un traitement immunosuppresseur est indiqué en deuxième intention :

- en l'absence de signe de gravité (FFS=0), le choix de l'immunosuppresseur se portera préférentiellement sur l'azathioprine par voie orale (à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour) ou sur le méthotrexate par voie orale ou sous-cutanée (à la dose de 0,3 mg/kg/semaine) pour une durée de 12 à 18 mois, par analogie avec le traitement des vascularites associées aux ANCA ;
- s'il apparaît des signes de gravité (FFS ≥ 1), le choix de l'immunosuppresseur se portera préférentiellement sur le cyclophosphamide, selon les mêmes modalités que le traitement des formes avec facteur(s) de mauvais pronostic au diagnostic initial décrites ci-dessous.

Formes avec facteurs de mauvais pronostic (FFS ≥ 1)

Un traitement immunosuppresseur, préférentiellement le cyclophosphamide sous forme de bolus IV, est justifié en première intention dans ces formes, en association à la corticothérapie.

En cas de maladie réfractaire aux traitements conventionnels, l'utilisation d'échanges plasmatiques pour contrôler la poussée inflammatoire et/ou d'autres thérapies doit faire l'objet d'une discussion avec un centre de référence ou un centre de compétence.

À l'issue du traitement d'induction, une réévaluation de la vascularite à la recherche de signes d'activité est indispensable, afin de ne pas envisager le passage au traitement d'entretien alors que la vascularite est toujours active.

La prise en charge des enfants ayant une GEPA doit être effectuée en concertation ou directement au sein d'un centre de référence « maladies auto-immunes et maladies systémiques rares » ou d'un centre de compétence à vocation pédiatrique, avec éventuellement l'implication d'un centre de référence ou de compétence à vocation adulte.

Place du médicament

NUCALA (mépolizumab) est un traitement de 1^{ère} intention chez les patients âgés de 6 ans et plus en traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	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.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de NUCALA (mépilizumab) par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle, sur la durée totale cumulée de rémission (OR=5,91 ; IC95 % [2,68 ; 13,03] ; p < 0,001) et sur la proportion de patients en rémission à la fois à la semaine 36 et à la semaine 48 (OR=16,74 ; IC95 % [3,61 ; 77,56] ; p < 0,001), co-critères de jugement principaux, cliniquement pertinents, avec une quantité d'effet importante ; - de la démonstration de la supériorité du mépizumab par rapport au placebo sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés (notamment le délai de survenue de la première rechute confirmée de GEPA et la dose quotidienne moyenne de corticoïdes oraux au cours des semaines 48 à 52) ; - de son profil de tolérance acceptable ; - du besoin médical non couvert chez les patients ayant des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; <p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de donnée sur l'évolution des atteintes organiques (principalement cardiaques), faute de données à long terme ; - de l'absence de données robustes sur la qualité de vie, <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 des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.</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 âgés de 6 ans et plus en traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.
Population cible	La population cible de NUCALA (mépilizumab) est estimée au maximum à 789 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 « chez les patients âgés de 6 ans et plus, en traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite ».

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

Le mépizumab 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 :

- en traitement additionnel, chez les patients adultes qui présentent un syndrome hyperéosinophilique insuffisamment contrôlé et sans cause secondaire non hématologique identifiable ;
- 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.

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

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

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

« [...] **Granulomatose éosinophilique avec polyangéite**

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

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 et de l'amélioration du contrôle des symptômes. La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée chez les patients qui développent des manifestations de granulomatose éosinophilique avec polyangéite menaçant le pronostic vital compte tenu du fait que, NUCALA n'a pas été étudié dans cette population. [...].

Population pédiatrique

La posologie de mépolizumab chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de granulomatose éosinophilique avec polyangéite a été déterminée par des modélisations et des données issues de simulation (voir rubrique 5.2).

Enfants âgés de 6 à 11 ans

Enfants pesant \geq 40 kg

La dose recommandée de mépolizumab est de 200 mg, administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines.

Enfants pesant < 40 kg

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

Enfants âgés de moins de 6 ans

La sécurité et l'efficacité de mépolizumab n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 ans. Aucune donnée n'est disponible. »

04 BESOIN MEDICAL

► **Définition de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite**

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA, anciennement syndrome de Churg-Strauss) est une maladie rare appartenant au groupe des vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) qui affecte les vaisseaux sanguins de petit et moyen calibres. La GEPA se distingue des autres vascularites associées aux ANCA par sa présentation clinique associant un asthme d'apparition tardive corticodépendant et une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire. Par ailleurs, les ANCA ne sont présents que dans 30 à 40 % des cas de GEPA³. L'étiologie et la pathogénie de la GEPA restent mal connues ; l'existence d'une activation lymphocytaire T déclenchée par des allergènes et/ou antigènes spécifiques est suggérée.

³ Groupe Français d'Étude des Vascularites. Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss). Disponible en ligne : <https://www.vascularites.org/vascularites-des-petits-vaisseaux/granulomatose-eosinophilique-avec-polyangeite-churg-strauss/> (consulté le 14 février 2022).

► Manifestations cliniques⁴

La GEPA évolue habituellement en 3 phases :

- la phase prodromique durant laquelle le patient présente un asthme et/ou différentes manifestations allergiques telles qu'une rhinite allergique ;
- dans un second temps, une éosinophilie et un infiltrat pulmonaire s'installent ;
- enfin, le plus souvent plusieurs années après l'apparition de l'asthme, surviennent les différentes manifestations systémiques de la GEPA (lésions de vascularite associées à un dysfonctionnement d'organe(s)).

Ces phases ne se suivent pas nécessairement et l'intervalle de temps entre chacune peut varier. La GEPA peut avoir un retentissement clinique variable avec des formes pouvant engager le pronostic vital.

Les manifestations systémiques de la GEPA peuvent toucher tous les organes et tous les tissus :

- **atteintes respiratoires** : l'asthme est présent dans plus de 90 % des cas et il est au premier plan du tableau clinique ; il s'agit d'un asthme à début tardif, sévère et nécessitant une corticothérapie. Certains patients peuvent se présenter avec des équivalents allergiques (rhinites, allergies cutanées, ...). La toux et l'hémoptysie, due à une hémorragie alvéolaire, peuvent être présentes et les infiltrats pulmonaires labiles sont fréquents ;
- **atteintes neurologiques** : elles sont très fréquentes comparativement aux autres vascularites à ANCA et une mononeuropathie multiple est observée chez plus de ¾ des patients ; l'atteinte du système nerveux central est plus rare mais peut entraîner des manifestations cliniques traduisant la vascularite cérébrale (accident vasculaire avec déficit sensitif et/ou moteur, hémorragie cérébrale ou méningée, baisse d'acuité visuelle par neuropathie optique, occlusion de l'artère centrale de la rétine, troubles cognitifs, épilepsie...) ;
- **atteintes cutanées** : elles sont présentes dans 40 à 70 % des cas et traduisent la vascularite des vaisseaux de petit calibre ou la présence de granulomes extravasculaires. Le purpura vasculaire et les nodules rouges ou violacés sont les atteintes cutanées les plus fréquentes ;
- **atteintes gastro-intestinales** : elles surviennent chez environ 20 % des patients qui présentent des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée...) dus à une gastro-entérite à éosinophiles ou à une ischémie mésentérique liée à une vascularite. Les manifestations gastro-intestinales représentent un des facteurs pronostiques péjoratifs de la GEPA ;
- **atteintes cardiaques** : manifestations les plus sévères de la GEPA selon trois mécanismes (infiltrat riche en éosinophiles, vascularite coronarienne, granulome extravasculaire épicaudique), elles représentent la première cause de mortalité. Le tableau clinique est dominé par l'insuffisance cardiaque due à une myocardite à éosinophiles qui se développe rapidement et qui est souvent sévère ; les atteintes coronariennes ne sont pas rares, bien que les douleurs angineuses ne soient pas toujours présentes ;
- **atteintes musculosquelettiques** : des arthralgies, des myalgies ou même des arthrites peuvent être observées, habituellement pendant la phase de vascularite ;
- **atteintes rénales** : les atteintes rénales sont rares au cours de la GEPA comparativement aux autres vascularites à ANCA ; il s'agit généralement d'une glomérulonéphrite extracapillaire.

► Pronostic⁵

L'évolution et le pronostic de la GEPA sont avant tout liés au poids des traitements, notamment de la corticothérapie, et de l'atteinte cardiaque lorsqu'elle est présente. Une rémission clinique est obtenue dans environ 90 % des cas, mais des rechutes surviennent dans 60 % des cas lors de la décroissance de la corticothérapie. Il faut distinguer d'une part les exacerbations de l'asthme et/ou de l'atteinte ORL, qui sont les plus fréquentes et qui surviennent tout au long de l'évolution de la vascularite, même après sa rémission prolongée, et d'autre part, les rechutes liées à une

⁴ Groupe Français d'Étude des Vascularites. Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss). Disponible en ligne : <https://www.vascularites.org/vascularites-des-petits-vaisseaux/granulomatose-eosinophilique-avec-polyangeite-churg-strauss/> (consulté le 14 février 2022).

⁵ Protocole National de Diagnostic et de Soins. Vascularites nécrosantes systémiques. 2019. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/pnds_vns.pdf

authentique poussée de la vascularite, qui surviennent le plus souvent dans les premières années d'évolution. Comme pour les autres vascularites nécrosantes, les facteurs de risque de décès au moment du diagnostic initial ont été analysés dans la version initiale du *Five Factor Score (FFS)* en 1996 et dans celle révisée en 2009⁶ ; les facteurs pronostiques péjoratifs de la GEPA sont les suivants :

- âge supérieur à 65 ans ;
- créatininémie supérieure à 150 µmol/l ;
- cardiomyopathie ;
- atteinte digestive ;
- absence d'atteinte ORL.

Le score pronostique FFS est nul lorsque tous ces facteurs sont absents. Le FFS est de 1 lorsqu'un seul des critères pronostiques est présent, il est de 2 lorsque 2 critères sont présents, etc...

► Épidémiologie

Les données épidémiologiques de la GEPA sont rares et peu documentées. D'après Orphanet, la prévalence en Europe serait de 1,5 pour 100 000 personnes⁷. La GEPA peut toucher des sujets de tous âges, avec une incidence maximale entre 30 et 50 ans et le sexe/ratio est proche de 1. Il existe d'exceptionnelles formes pédiatriques⁸.

► Prise en charge⁹

L'utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs constitue la base du traitement de la GEPA. On distingue le traitement d'induction durant environ 3 à 6 mois et visant à mettre la maladie en rémission, puis le traitement d'entretien durant de 12 à 36 mois, voire plus, et qui permet de consolider la rémission et de prévenir le risque de rechute. Les rechutes pouvant survenir plusieurs années après la rémission et l'arrêt des traitements, une surveillance prolongée des patients est nécessaire. L'adaptation des traitements spécifiques est fonction du type et de la sévérité de la maladie, du risque de rechutes, de la tolérance des traitements antérieurs ainsi que du terrain (âge, fonction rénale...).

La stratégie thérapeutique au cours de la GEPA est orientée selon le score pronostique FFS :

- les formes systémiques avec un FFS = 0 justifiant des corticoïdes seuls débutés à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisonne ; un traitement immunosuppresseur est indiqué en cas de corticodépendance à plus de 7,5 mg/kg/j (azathioprine ou méthotrexate) ;
- et celles avec un FFS ≥ 1 justifiant une combinaison de corticoïdes et d'immunosuppresseurs (induction par cyclophosphamide, traitement de maintenance par azathioprine ou méthotrexate).

À l'issue du traitement d'induction, une réévaluation de la vascularite à la recherche de signes d'activité est indispensable, afin de ne pas envisager le passage au traitement d'entretien alors que la vascularite est toujours active.

En cas de maladie réfractaire aux traitements conventionnels, l'utilisation d'échanges plasmatiques pour contrôler la poussée inflammatoire doit faire l'objet d'une discussion avec un centre de référence ou un centre de compétence.

► GEPA chez l'enfant

La survenue d'une GEPA chez l'enfant est exceptionnelle et concerne majoritairement les adolescents. Les formes pédiatriques de GEPA sont similaires aux formes adultes sur la plupart des aspects cliniques mais il y a une prédominance des atteintes pulmonaires et cardiaques chez l'enfant

⁶ Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL for the French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score Revisited: Assessment of Prognoses of Systemic Necrotizing Vasculitis Based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) Cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2011; 90: 19-27

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

⁸ Groupe Français d'Étude des Vascularites. Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss). Disponible en ligne : <https://www.vascularites.org/vascularites-des-petits-vaisseaux/granulomatose-eosinophilique-avec-polyangeite-churg-strauss/> (consulté le 14 février 2022).

⁹ Protocole National de Diagnostic et de Soins. Vascularites nécrosantes systémiques. 2019. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/pnds_vns.pdf

et le taux de mortalité est important¹⁰. La prise en charge des enfants ayant une GEPA doit être effectuée en concertation ou directement au sein d'un centre de référence « maladies auto-immunes et maladies systémiques rares » ou d'un centre de compétence à vocation pédiatrique, avec éventuellement l'implication d'un centre de référence ou de compétence à vocation adulte¹¹.

Dans la prise en charge de la GEPA non contrôlée ou réfractaire ou chez les patients intolérants aux traitements conventionnels, le besoin médical n'est actuellement pas couvert. Il persiste un besoin à disposer de traitements efficaces et bien tolérés pour ralentir la progression de la GEPA tout en améliorant la qualité de vie.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été réalisée dans le champ de l'AMM. Les CCP de NUCALA (mépouzumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés « en traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite chez les patients âgés de 6 ans et plus ».

05.1 Médicaments

NUCALA (mépouzumab) est le seul médicament disposant d'une AMM dans le traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la GEPA. **Il n'existe donc pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent.**

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Il n'existe pas de traitement non médicamenteux dans la prise en charge des formes récidivantes ou réfractaires de la GEPA.

► Conclusion

Dans le traitement des formes récidivantes ou réfractaires de la GEPA, aucun comparateur cliniquement pertinent de NUCALA (mépouzumab) n'a été identifié.

¹⁰ Zwerina J, Eger G, Englbrecht M, Manger B, Schett G. churg-strauss syndrome in childhood: a systematic literature review and clinical comparison with adult patients. *semin arthritis rheum.* 2009;39(2): 108–115.

¹¹ Protocole National de Diagnostic et de Soins. Vascularites nécrosantes systémiques. 2019. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/pnds_vns.pdf

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 le libellé suivant : « Traitement des patients adultes avec une granulomatose éosinophilique avec polyangéite ». Cette indication n'inclut pas les enfants âgés de 6 ans et plus, ni la mention « maladie récidivante ou réfractaire ».

► 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

La demande d'extension d'indication de NUCALA (mépilizumab) dans le traitement de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) repose sur une étude de phase III (MIRRA) randomisée, en double-aveugle, comparative *versus* placebo, d'une durée de 52 semaines, réalisée chez des patients adultes ayant une GEPA en rechute ou réfractaire et traités par corticothérapie à dose stable associée ou non à des immunosuppresseurs.

L'étude MIRRA a fait l'objet d'un programme de suivi de la tolérance en ouvert d'environ 4 ans qui, selon les pays, a été réalisé *via* l'étude MEA 116841 ou *via* le programme d'usage compassionnel CUP 201207.

Par ailleurs, une extrapolation pédiatrique des données d'efficacité et de tolérance du mépilizumab issues de l'étude MIRRA chez l'adulte a été validée par le Comité Pédiatrique de l'EMA pour les enfants âgés de 6 à 17 ans dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique de NUCALA (mépilizumab).

07.1 Efficacité

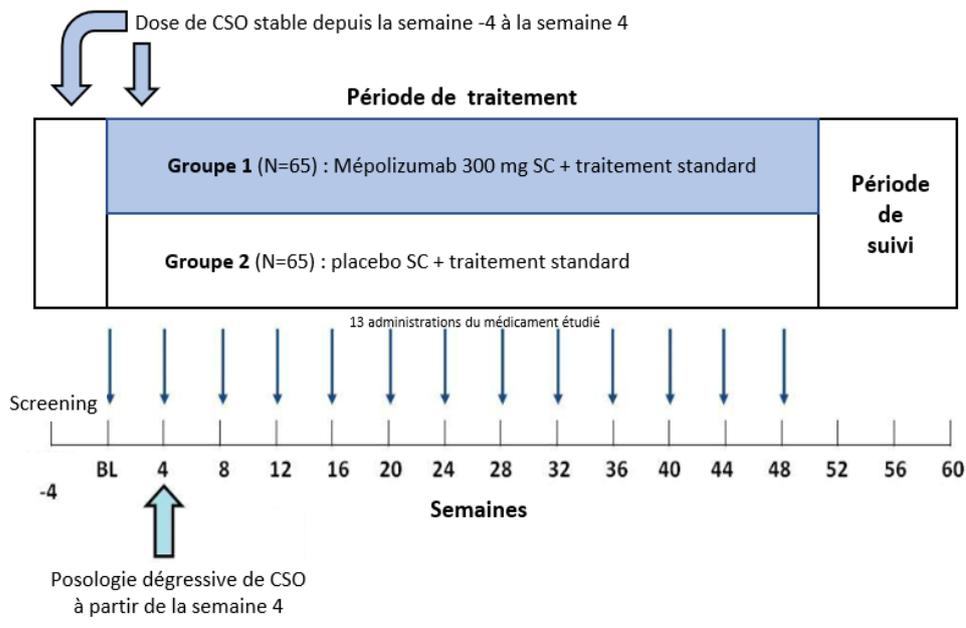
7.1.1 Étude MIRRA

Référence	A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis in Subjects Receiving Standard of Care Therapy¹².
Clinicaltrials.gov	NCT02020889
Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité et la tolérance du mépolizumab par rapport au placebo en traitement additionnel chez des patients adultes ayant une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) en rechute ou réfractaire.
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) : 05/02/2014 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 05/09/2016 Étude conduite dans 31 centres dans 9 pays (dont 5 centres en France ayant inclus 13 patients).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Âge ≥ 18 ans ;- Diagnostic de GEPA ≥ 6 mois fondé sur la présence ou des antécédents d'asthme associé à une éosinophilie > 1,0 x 10⁹/L et/ou > 10% de leucocytes ;- ET présence d'au moins 2 caractéristiques additionnelles de la GEPA parmi les suivantes :<ul style="list-style-type: none">o signes histopathologiques de vascularite à éosinophiles, d'infiltration périvasculaire à éosinophiles ou d'inflammation granulomateuse riche en éosinophiles ;o mono- ou polyneuropathie ;o infiltrats pulmonaires non fixes ;o anomalie naso-sinusienne ;o cardiomyopathie ;o glomérulonéphrite ;o hémorragie alvéolaire ;o purpura ;o anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques (ANCA) positifs.- Antécédents de maladie récidivante OU réfractaire définie comme :<ul style="list-style-type: none">o <u>maladie récidivante</u> : au moins une rechute de GEPA confirmée, c'est-à-dire nécessitant une augmentation de la dose de corticoïdes par voie orale [CSO] ou une initiation/augmentation de la dose d'un traitement immunosuppresseur ou une hospitalisation, ceci au cours des 2 dernières années, au moins 12 semaines avant la phase de sélection des patients (visite 1) et malgré un traitement ≥ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone ;o <u>maladie réfractaire</u> :<ul style="list-style-type: none">▪ échec de la rémission (rémission définie par le <i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i>^{13,14} [BVAS]=0 et dose CSO ≤ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone) dans les 6 derniers mois suivant le traitement d'induction avec un schéma standard, administré pendant au moins 3 mois ou dans les 6 mois précédant la phase de sélection des patients (visite 1) ;

¹² Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D *et al.* Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2017; 376:1921-1932.

¹³ Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ *et al.* Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM Mon J Assoc Physicians*. nov 1994 ;87(11) :671-8.

¹⁴ Le score d'activité des vascularites (*Birmingham Vasculitis Activity Score – BVAS V3*) permet d'évaluer la sévérité des vascularites à ANCA en 56 items représentant des manifestations de vascularite active (lésions réversibles) regroupés en 9 systèmes d'organes. Le BVAS est noté sur une échelle de 0 à 63, un score égal à zéro illustrant l'absence de maladie cliniquement active.

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ récurrence des symptômes de la GEPA (ne répondant pas nécessairement à la définition du protocole de rechute) lors de la réduction progressive de CSO, survenant à tout niveau de dose $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone. <ul style="list-style-type: none"> - Traitements standards de la GEPA : <ul style="list-style-type: none"> ○ dose stable de CSO ($\geq 7,5$ mg/jour à ≤ 50 mg/jour) pendant au moins 4 semaines avant l'inclusion ; ○ en cas de traitement immunosuppresseur associé, la posologie devait être stable pendant les 4 semaines précédant le début de l'étude et pendant toute l'étude (à l'exception du cyclophosphamide, pour lequel l'utilisation était interdite durant l'étude) ; ○ en cas de traitement par cyclophosphamide, la dernière dose par voie orale devait avoir été administrée au moins 2 semaines avant l'inclusion, ou au moins 3 semaines avant dans le cadre d'une dose de charge par voie IV si taux de leucocyte $\geq 4 \times 10^9/L$. 			
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Granulomatose avec polyangéite (GPA ou granulomatose de Wegener) ou polyangéite microscopique (PAM) ; - GEPA menaçant un organe vital selon les critères <i>European League Against Rheumatism</i> (EULAR) (c.-à-d. défaillance d'organe due à une vascularite active, créatinine $> 5,8$ g/dL [$> 513 \mu\text{mol/L}$]) dans les 3 mois précédant le dépistage ; - GEPA mettant en jeu le pronostic vital. 			
Schéma de l'étude	 <p>Le schéma illustre le déroulement de l'étude sur une échelle de semaines allant de -4 à 60. À la semaine -4, les patients ont une dose stable de CSO. À la semaine 4, la posologie de CSO est dégressive. Le traitement est administré jusqu'à la semaine 52, avec 13 administrations du médicament étudié. Les patients sont suivis jusqu'à la semaine 60.</p> <p>Période de traitement</p> <table border="1" data-bbox="478 996 1404 1198"> <tr> <td style="background-color: #e6f2ff;">Groupe 1 (N=65) : Mépolizumab 300 mg SC + traitement standard</td> <td rowspan="2" style="background-color: #e6f2ff; text-align: center; vertical-align: middle;">Période de suivi</td> </tr> <tr> <td>Groupe 2 (N=65) : placebo SC + traitement standard</td> </tr> </table> <p>Screening</p> <p style="text-align: center;">-4 BL 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60</p> <p style="text-align: center;">Semaines</p> <p>Posologie dégressive de CSO à partir de la semaine 4</p> <p>L'étude a comporté 3 périodes consécutives :</p> <ul style="list-style-type: none"> - période de pré-inclusion : d'une durée de 1 à 4 semaines ; les patients devaient être sous dose stable de CSO (de $\geq 7,5$ à ≤ 50 mg/jour d'équivalent prednisolone) durant au moins 4 semaines précédant l'inclusion ; - période de traitement : se déroulant après la période de pré-inclusion et d'une durée de 52 semaines ; - période de suivi : se déroulant après la période de traitement et d'une durée de 8 semaines (les patients ayant arrêté prématurément le traitement étudié continuaient d'être suivis en tant que population <i>per protocole</i>). 	Groupe 1 (N=65) : Mépolizumab 300 mg SC + traitement standard	Période de suivi	Groupe 2 (N=65) : placebo SC + traitement standard
Groupe 1 (N=65) : Mépolizumab 300 mg SC + traitement standard	Période de suivi			
Groupe 2 (N=65) : placebo SC + traitement standard				
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir pendant 52 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>groupe mépolizumab</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ 3 injections sous-cutanée de 100 mg toutes les 4 semaines ; - <u>groupe placebo (chlorure de sodium 0,9 %)</u> : <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 de la GEPA : <ul style="list-style-type: none"> o CSO à dose stable durant au moins 4 semaines avant la randomisation et jusqu'à la semaine 4 (par la suite, la réduction de la posologie était laissée à la discrétion de l'investigateur et un ajustement à la hausse de la dose de CSO était autorisé dans la fourchette de 0 à 4 mg d'équivalent prednisone sans nécessairement être défini comme une rechute) ; o immunosuppresseurs (par exemple : méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil) avec une posologie stable entre l'inclusion et la fin de l'étude (une réduction de la posologie pour des raisons de sécurité, était autorisée) ; - corticoïdes inhalés et dermocorticoïdes.
<p>Co-critères de jugement principaux</p>	<p><u>Co-critères de jugement principaux de l'étude, évalués par l'investigateur :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - durée totale cumulée de rémission (définie par le nombre cumulé de semaines pendant lesquelles le patient a un BVAS=0 et une dose de CSO ≤ 4 mg / jour d'équivalent prednisone), catégorisée selon le nombre de patients en rémission pendant zéro semaine, pendant > 0 à < 12 semaines, pendant 12 à < 24 semaines, pendant 24 à < 36 semaines ou pendant ≥ 36 semaines ; - proportion de patients en rémission à la fois à la semaine 36 et à la semaine 48 (définie par le pourcentage de patients ayant un BVAS=0 et une dose de CSO ≤ 4 mg / jour d'équivalent prednisone). <p>L'analyse de ces co-critères de jugement principaux a été effectuée sur la population ITT.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés, évalués par l'investigateur :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. délai de survenue de la première rechute confirmée de GEPA (rechute définie comme l'aggravation ou la persistance de la maladie active depuis la dernière visite et justifiant d'une augmentation de la posologie de CSO et/ou d'immunosuppresseurs et/ou d'une hospitalisation) ; 2. proportion de patients avec une dose quotidienne moyenne de CSO de 0 mg ; de > 0 à ≤ 4,0 mg ; de > 4,0 à de ≤ 7,5 mg ou de > 7,5 mg d'équivalent prednisone au cours des 4 dernières semaines de traitement (semaines 48 à 52) ; 3. proportion de patients en rémission (définie par BVAS=0 et dose de CSO ≤ 4 mg / jour d'équivalent prednisone) au cours des 24 premières semaines et restant en rémission pour le reste de la période de l'étude ; 4. durée totale cumulée de rémission (définie par le nombre cumulé de semaines pendant lesquelles le patient a un BVAS=0 et une dose de CSO ≤ 7,5 mg / jour d'équivalent prednisone), catégorisée et rapportée comme la proportion de patients en rémission pendant : zéro semaine ; pendant > 0 à < 12 semaines ; pendant 12 à < 24 semaines ; pendant 24 à < 36 semaines ou pendant ≥ 36 semaines ; 5. proportion de patients en rémission (définie par BVAS=0 et dose de CSO ≤ 7,5 mg / jour d'équivalent prednisone) à la fois à la semaine 36 et à la semaine 48 de l'étude ; 6. proportion de patients en rémission (définie par BVAS=0 et dose de CSO ≤ 7,5 mg / jour d'équivalent prednisone) au cours des 24 premières semaines et restant en rémission pour le reste de la période de l'étude. <p><u>Autres critères de jugement secondaires évalués sans gestion de la multiplicité des analyses :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - durée totale de maintien de la rémission ; - fréquence de toutes les rechutes de GEPA ; - fréquence des rechutes majeures ; - délai depuis la dernière rechute majeure ; - modification de la dose quotidienne de CSO par rapport à la valeur initiale, au cours de la période de traitement de l'étude (semaines 0 à 52) ; - proportion de patients avec un pourcentage de réduction de la dose moyenne de CSO au cours des 4 dernières semaines de la période de l'étude (semaines 48 à 52) par rapport à la valeur initiale dans chacune des catégories suivantes : aucune réduction ou arrêt du traitement ; < 25% ; 25 à < 50 % ; 50 à < 75 % ; 75 à < 100 % ou 100 % ;

	<ul style="list-style-type: none"> - modification du BVAS par rapport à l'inclusion ; - modification du <i>Vasculitis Damage Index</i> (VDI)¹⁵ par rapport à l'inclusion ; - modification de l'ACQ-6¹⁶ par rapport à l'inclusion ; - modification des tests de fonction pulmonaire (volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] et capacité vitale forcée [CVF]) par rapport à l'inclusion ; - modification du score <i>Sino-Nasal Outcome Test-22</i> (SNOT-22)¹⁷ par rapport à l'inclusion ; - qualité de vie évaluée sur les échelles¹⁸ : <ul style="list-style-type: none"> o <i>Short-Form 36 Health Survey</i> (SF-36) score qui varie de 0 (perception d'une mauvaise santé) à 100 (perception d'une bonne santé) ; o <i>Work Productivity and Activity Impairment index-General Health</i> (WPAI-GH) V2 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) ; <p>Note : en l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne seront pas présentés car ils ne permettent pas d'évaluer l'efficacité du mépolizumab.</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Le nombre de sujets nécessaires a été calculé sur la base de la durée totale cumulée de rémission définie par un BVAS=0 et une dose de CSO ≤ 4 mg/jour.</p> <p>Une taille d'échantillon de 65 patients randomisés dans chaque groupe de traitement était nécessaire afin d'avoir une puissance d'au moins 90 %, avec un risque alpha bilatéral de 5 %, pour détecter une différence d'au moins 29 % concernant la proportion de patients en rémission pendant au moins 24 semaines entre le groupe mépolizumab et le groupe placebo.</p> <p>Le calcul de la puissance a été effectué à l'aide d'un test de proportions, en supposant que 25 % des patients recevant le placebo obtiendraient une rémission cumulée d'au moins 24 semaines contre 54 % des patients recevant le mépolizumab. Cela équivaut à un <i>odds ratio</i> (OR) de 3,5.</p> <p>Les calculs décrits précédemment pour le premier co-critère de jugement principal étaient applicable au deuxième co-critère de jugement principal.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse des co-critères de jugement principaux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - la durée totale cumulée de rémission a été analysée à l'aide d'un modèle de régression logistique à cotes proportionnelles pour les données catégorielles ordonnées (durées incrémentielles de 12 semaines) ; - la proportion de patients en rémission a été analysée à l'aide d'un modèle de régression logistique aux semaines 36 et 48. <p>Pour ces deux co-critères de jugement principaux, des analyses complémentaires sur la population PP ont été réalisées.</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 rechute confirmée de GEPA a été analysé à l'aide d'un modèle de régression des risques proportionnels de Cox. Le <i>hazard ratio</i> (HR) a été calculé avec un intervalle de confiance de 95 % (IC95 %) et les taux d'événements cumulatifs ont été calculés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier ;

¹⁵ Le *Vasculitis Damage Index* (VDI) est un score validé conçu pour apprécier le retentissement cumulatif et séquellaire induit par la vascularite et son traitement. Le VDI comprend 64 items regroupés en 11 catégories.

¹⁶ L'ACQ-6 (*Asthma Control Questionnaire*) est un questionnaire validé évaluant le retentissement de l'asthme sur la vie quotidienne des patients. Son score varie de 0 (asthme bien contrôlé) à 6 (asthme non contrôlé).

¹⁷ Le *Sino-Nasal Outcome Test-22* (SNOT-22) est un questionnaire validé qui comprend 22 items évaluant la qualité de vie chez les patients adultes atteints de rhinosinusite chronique.

¹⁸ *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.

- **les autres critères de jugement secondaires** ont été analysés de façon similaire aux co-critères de jugement principaux, à l'aide d'un modèle de régression logistique à cotes proportionnelles ou d'un modèle de régression logistique.

Analyses de sensibilité et analyses en sous-groupes

Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les co-critères d'évaluation principaux et sur les critères d'évaluation secondaires hiérarchisés.

Des analyses en sous-groupes des co-critères de jugement principaux ont été réalisées. Les sous-groupes suivants ont été définis à priori : région géographique (Amérique du Nord ; Europe ; Japon), groupe d'âge (< 50 ans ; ≥ 50 ans), sexe (homme ; femme), origine ethnique (afro-américaine/africaine ; européenne ; asiatique ; autres), utilisation d'un traitement immunosuppresseur à l'inclusion (oui ; non), durée de la maladie GEPA (≤ 4 ans ; > 4 ans), numération sanguine des éosinophiles à l'inclusion (≤ 0,200 GI/L ; > 0,200 GI/L) et score *Vasculitis Damage Index* (VDI) à l'inclusion (< 5 ; ≥ 5).

Population d'analyse

- Population ITT (*Intent To Treat*) : correspond à tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. Il s'agissait de la population principale pour toutes les analyses d'efficacité ;
- Population de tolérance : correspond à tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement ; les patients étaient considérés dans le groupe du traitement effectivement reçu pendant l'étude ;
- Population PP (*Per-Protocol*) : correspond à tous les patients de la population ITT non identifiés comme déviants au protocole par rapport aux critères considérés comme ayant une incidence sur l'analyse d'efficacité primaire. 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 complémentaire des co-critères principaux.

Résultats :

Effectifs

Un total de 136 patients a été randomisé, correspondant à la population ITT :

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

Parmi les 14 patients (10 %) ayant arrêté de façon prématurée le traitement de l'étude, 8 ont été retirés de l'étude et les 6 autres ont continué à être suivis jusqu'à la semaine 52. La raison principale d'arrêt du traitement ou de retrait de l'étude était liée à la décision du patient.

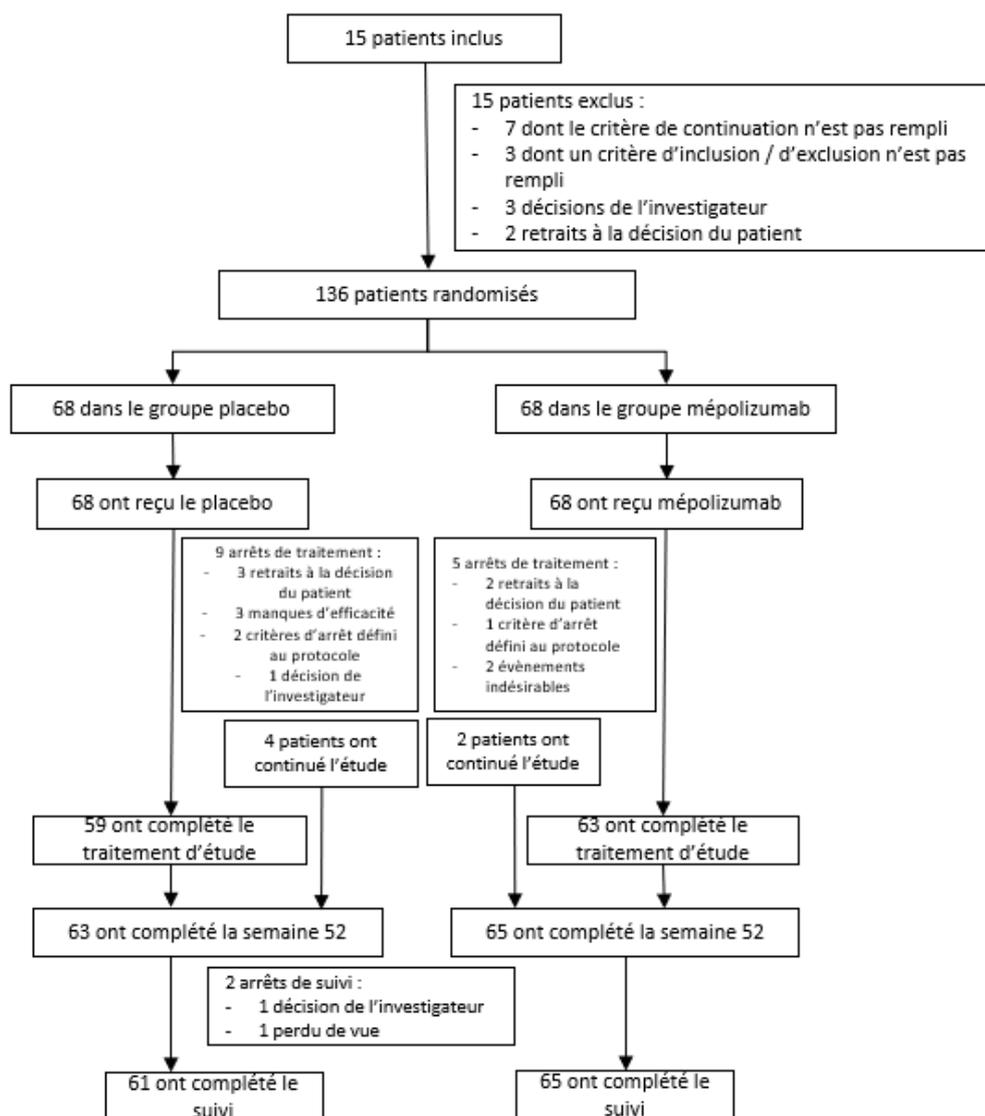


Figure 1- Répartition des effectifs dans l'étude MIRRA

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques (Tableau 1) étaient similaires entre les 2 groupes de traitement à l'inclusion.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion (population ITT) dans l'étude MIRRA

	Groupe Placebo (N=68)	Groupe Mépolizumab 300 mg SC (N=68)	Total (N=136)
Age, ans			
Moyenne (ET)	48,2 (14,3)	48,7 (12,4)	48,5 (13,3)
Min, max	22 ; 71	20 ; 71	20 ; 71
Groupes d'âges, n (%)			
< 65	59 (87)	60 (88)	119 (88)
≥ 65	9 (13)	8 (12)	17 (13)
Sexe, nombre de patients (%)			
Femme	38 (56)	42 (62)	80 (59)
Origine ethnique, nombre de patients (%)			
Européen	61 (90)	64 (94)	125 (92)
Asiatique	5 (7)	3 (4)	8 (6)
Américano-indien ou natif de l'Alaska	0	1 (1)	1 (< 1)
Autre	2 (3)	0	2 (1)
IMC, kg/m²			
Moyenne	28,22	27,46	27,84
Médiane	27,21	27,63	27,25
Écart-type	5,72	4,43	5,11
Min, max	16,7 ; 44,6	17,7 ; 38,5	16,7 ; 44,6
Groupe de poids (post-hoc), nombre de patients (%)			
≤ 70 kg	19 (28)	20 (29)	39 (29)
> 70 kg et ≤ 85 kg	23 (34)	29 (43)	52 (38)
> 85 kg	26 (38)	19 (28)	45 (33)

Les caractéristiques liées à la maladie étaient similaires entre les 2 groupes excepté (**Erreur ! Référence non valide pour un signet.**) :

- pour le statut actif de la GEPA à l'inclusion (représenté par un BVAS > 0) puisque la proportion de patients ayant un BVAS > 0 à l'inclusion était de 54 % (n=37/68) dans le groupe mépolizumab et de 71 % (n=48/68) dans le groupe placebo ;
- pour la prise de traitements immunosuppresseurs à l'inclusion puisque la proportion de patients sous immunosuppresseurs à l'inclusion était de 60 % (n=41/68) dans le groupe mépolizumab et de 46 % (n=31/68) dans le groupe placebo.

Tableau 2 - Caractéristiques de la maladie à l'inclusion (population ITT) dans l'étude MIRRA

	Groupe Placebo (N=68)	Groupe Mépolizumab 300 mg SC (N=68)	Total (N=136)
Durée de la GEPA, années			
Moyenne (ET)	5,85 (4,9)	5,24 (4,4)	5,54 (4,6)
Médiane	4,58	3,98	4,15
Min, max	0,5 ; 21,2	0,7 ; 25,9	0,5 ; 25,9
Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), nombre de patients (%)			
BVAS > 0	48 (71)	37 (54)	85 (63)
Caractéristiques cliniques de la GEPA, nombre de patients (%)			
Asthme associé à éosinophilie > 1,0.10 ⁹ /L	68 (100)	68 (100)	136 (100)
Anomalie naso-sinusienne	64 (94)	64 (94)	128 (94)
Infiltrats pulmonaires labiles	48 (71)	50 (74)	98 (72)
Preuve biopsique de GEPA*	31 (46)	25 (37)	56 (41)
Mono- ou polyneuropathie (déficit moteur ou anomalie de conduction nerveuse)	24 (35)	32 (47)	56 (41)
ANCA positifs (MPO ou PR3)	13 (19)	13 (19)	26 (19)
Cardiomyopathie	7 (10)	13 (19)	20 (15)
Purpura	8 (12)	9 (13)	17 (13)
Hémorragie alvéolaire	1 (1)	3 (4)	4 (3)
Glomérulonéphrite	0	1 (1)	1 (< 1)
Maladie récidivante ou réfractaire, nombre de patients (%)			
Antécédent de ≥ 1 rechute confirmée durant les 2 années précédentes	49 (72)	51 (75)	100 (74)
Maladie réfractaire	40 (59)	34 (50)	74 (54)
Récurrence de symptômes de GEPA lors de la diminution des CSO	35 (51)	33 (49)	68 (50)
Échec du traitement d'induction	5 (7)	1 (1)	6 (4)
Rechutes de GEPA durant les 2 années précédentes :			
- 0	3 (4)	2 (3)	5 (4)
- 1	19 (28)	20 (29)	39 (29)
- 2	12 (18)	22 (32)	34 (25)
- 3-5	18 (26)	15 (22)	33 (24)
- > 5	15 (22)	9 (13)	24 (18)
Traitements médicamenteux antérieurs, nombre de patients (%)			
Immunosuppresseurs	49 (72)	56 (82)	105 (77)
Cyclophosphamide	22 (32)	24 (35)	46 (34)
Traitements médicamenteux à l'inclusion			

	Groupe Placebo (N=68)	Groupe Mépolizumab 300 mg SC (N=68)	Total (N=136)
CSO :			
<u>Dose journalière, mg</u>			
- Moyenne (ET)	15,02 (8,64)	14,79 (7,53)	14,91 (8,08)
- Médiane	11,00	12,00	12,00
- Min ; max	7,5 ; 50,0	7,5 ; 40,0	7,5 ; 50,0
Autres traitements, nombre de patients (%) :			
- Total	31 (46)	41 (60)	72 (53)
- Azathioprine	10 (15)	20 (29)	30 (22)
- Méthotrexate	11 (16)	14 (21)	25 (18)
- Acide mycophénolique	6 (0)	6 (9)	13 (10)
- Ciclosporine	3 (4)	0	3 (2)
- Hydroxycarbamide	2 (3)	0	2 (1)
- Léflunomide	1 (1)	1 (1)	2 (1)
- Allergènes (NOS)	0	1 (1)	1 (< 1)
- Atovaquone	0	1 (1)	1 (< 1)
- Mycophénolate mofétil	0	1 (1)	1 (< 1)
Antécédents de gravité de la GEPA, nombre de patients (%)			
Admission en unité de soins intensifs	13 (19)	8 (12)	21 (15)
Complications de la GEPA	5 (7)	6 (9)	11 (8)
Hémorragie pulmonaire massive ou insuffisance respiratoire	3 (4)	3 (4)	6 (4)
Insuffisance cardiaque congestive	2 (3)	4 (6)	6 (4)
Accident vasculaire cérébral	1 (1)	1 (1)	2 (1)

* Biopsie montrant des signes histopathologiques de vascularite à éosinophiles, d'infiltration éosinophile périvasculaire, ou d'inflammation granulomateuse riche en éosinophiles.

► Co-critères de jugement principaux (population ITT)

Durée totale cumulée de rémission sur 52 semaines :

Entre l'inclusion et la semaine 52, la durée totale cumulée de rémission (définie par le nombre cumulé de semaines pendant lesquels le patient a un BVAS=0 et une dose de CSO ≤ 4 mg / jour d'équivalent prednisone pendant l'étude), en ajout du traitement standard, a été significativement supérieure dans le groupe mépolizumab par rapport au groupe placebo (OR=5,91 ; IC95 % [2,68 ; 13,03] ; p < 0,001 ; Tableau 3).

La proportion de patients n'ayant pas été en rémission durant toute la période de l'étude, selon la définition de ce critère de jugement principal, a été de 47 % (n=32/68) dans le groupe mépolizumab et de 81 % (n=55/68) dans le groupe placebo.

Proportion de patients en rémission aux semaines 36 et 48 :

Aux semaines 36 et 48, la proportion de patients en rémission (définie par le pourcentage de patients ayant un BVAS=0 et une dose de CSO ≤ 4 mg / jour d'équivalent prednisone) a été de 32 %, (n=22/68) dans le groupe mépolizumab et de 3 % (n=2/68) dans le groupe placebo (OR=16,74 ; IC95 % [3,61 ; 77,56] ; p < 0,001) ; Tableau 3 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

Des résultats cohérents avec ceux-ci ont été observés pour l'analyse de ces deux co-critères de jugement principaux dans la population *Per Protocole* (PP).

Tableau 3- Étude MIRRA – Analyse des co-critères de jugement principaux (population ITT)

Co-critères de jugement principaux (Rémission : BVAS=0 et CSO ≤ 4 mg/jour)	Groupe Placebo (N=68)	Groupe Mépolizumab 300 mg SC (N=68)
Durée cumulée de la rémission sur 52 semaines, nombre de patients (%)		
0	55 (81)	32 (47)
0 et < 12 semaines	8 (12)	8 (12)
12 et < 24 semaines	3 (4)	9 (13)
24 et < 36 semaines	0	10 (15)
≥ 36 semaines	2 (3)	9 (13)
Odds ratio (mépolizumab / placebo)	5,91	
IC à 95 %	2,68 ; 13,03	
p	< 0,001	
Proportion de patients en rémission aux semaines 36 et 48		
Nombre de patients en rémission aux semaines 36 et 48 (%)	2 (3)	22 (32)
Odds ratio (mépolizumab / placebo)	16,74	
IC à 95 %	3,61 ; 77,56	
p	< 0,001	

► 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, dans l'ordre suivant :

Délai de survenue de la première rechute confirmée de GEPA :

Une augmentation statistiquement significative du délai de survenue de la première rechute confirmée de GEPA a été observée chez les patients traités par mépolizumab par rapport aux patients sous placebo durant les 52 semaines de traitement (HR=0,32 ; IC95 % [0,21 ; 0,50] ; p < 0,001).

Au cours de l'étude, la proportion de patients ayant eu une rechute de GEPA, selon la définition de ce critère de jugement secondaire, a été de 56 % (n=38/68) dans le groupe mépolizumab et de 82 % (n=56/68) dans le groupe placebo.

Dose quotidienne moyenne de CSO au cours des semaines 48 à 52 :

Au cours des 4 dernières semaines de l'étude (semaines 48 à 52), les patients traités par mépolizumab ont eu une dose quotidienne moyenne de CSO plus faible par rapport aux sujets ayant reçu le placebo (OR=0,20 ; IC95 % [0,09 ; 0,41] ; p < 0,001).

Au cours des semaines 48 à 52, la proportion de patients n'ayant plus de corticothérapie associée a été de 12/68 (18 %) dans le groupe mépolizumab et de 2/68 (3 %) dans le groupe placebo (p < 0,001).

Proportion de patients en rémission (BVAS=0 et dose de CSO ≤ 4 mg / jour) au cours des 24 premières semaines et restant en rémission pour le reste de la période de traitement :

Au cours des 24 premières semaines et durant toute la période d'étude, la proportion de patients en rémission a été de 13/68 (19 %) dans le groupe mépolizumab et de 1/68 (1%) dans le groupe placebo (OR = 19,65 ; IC95% [2,30 ; 167,93] ; p=0,007).

Durée totale cumulée de rémission sur 52 semaines (BVAS=0 et dose de CSO ≤ 7,5 mg / jour) :
La durée totale cumulée de rémission au cours des 52 semaines de traitement a été significativement supérieure dans le groupe mépolizumab par rapport au groupe placebo (OR=5,31 ; IC95 % [2,63 ; 10,74] ; p < 0,001).

Proportion de patients en rémission (BVAS=0 et dose de CSO ≤ 7,5 mg / jour) aux semaines 36 et 48 :

Aux semaines 36 et 48, la proportion de patients en rémission a été de 28/68 (41 %) dans le groupe mépolizumab et de 7/68 (10 %) dans le groupe placebo (OR=7,19 ; IC95 % [2,60 ; 19,87] ; p < 0,001).

Proportion de patients en rémission (BVAS=0 et dose de CSO ≤ 7,5 mg / jour) au cours des 24 premières semaines et restant en rémission pour le reste de la période de traitement :

Au cours des 24 premières semaines et durant toute la période d'étude, la proportion de patients en rémission a été de 16/68 (24 %) dans le groupe mépolizumab et de 2/68 (3 %) dans le groupe placebo (OR=11,39 ; IC95% [2,35 ; 55,24] ; p=0,003).

07.2 Qualité de vie

Dans l'étude MIRRA, la qualité de vie a été évaluée à l'aide de l'échelle de qualité de vie SF-36 et du *Work Productivity and Activity Impairment index-General Health (WPAI-GH) V2*. Ces critères ont été évalués sans gestion de la multiplicité des analyses, aucune conclusion ne peut donc être retenue sur ces résultats pour évaluer l'effet sur la qualité de vie du mépolizumab.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Étude MIRRA

La tolérance a été évaluée dans la population de tolérance (patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement), soit 136 patients : 68 dans le groupe mépolizumab et 68 dans le groupe placebo.

► Exposition des patients aux traitements

La durée médiane d'exposition aux traitements a été de 12 mois et le nombre moyen d'administration des traitements a été de 12,7 pour le groupe mépolizumab et de 11,6 pour le groupe placebo. La majorité des patients de chaque groupe ont reçu les 13 administrations prévues au protocole de l'étude (85 % dans le groupe mépolizumab et 74 % dans le groupe placebo). Quatre patients (3 dans le groupe mépolizumab et 1 dans le groupe placebo) ont reçu une quatorzième administration, signalée comme une déviation au protocole.

► Événements indésirables (EI)

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 97 % (n=66/68) dans le groupe mépolizumab et de 94 % (n=64/68) dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquents ont été les céphalées (32 %), les arthralgies (22 %), les sinusites (21 %) et les infections des voies aériennes supérieures (21 %) dans le groupe mépolizumab et les rhinopharyngites (24 %), les nausées (19 %), les céphalées (18 %) et les arthralgies (18 %) dans le groupe placebo. L'incidence des EI au sein de chaque *System Organ Class (SOC)* a été, dans la majorité, plus élevée dans le groupe mépolizumab que dans le groupe placebo. Parmi les EI rapportés avec une incidence ≥ 10%, les différences les plus importantes entre les 2 groupes ont concerné :

- le SOC « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » (notamment éruption cutanée, prurit, urticaire et lésion cutanée) : 44 % dans le groupe mépolizumab et 19 % dans le groupe placebo ;

- et le SOC « Affections vasculaires » (notamment bouffées vasomotrices et rougissement) : 13% dans le groupe mépolizumab et 3 % dans le groupe placebo.

La majorité des EI était d'intensité faible à modérée dans le groupe mépolizumab (69 %) et dans le groupe placebo (71 %).

► **EI liés au traitement**

La proportion de patients ayant eu un EI lié au traitement a été de 51 % (n=35/68) dans le groupe mépolizumab et de 35 % (n=24/68) dans le groupe placebo. Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été :

- les réactions au site d'administration (10 %), les céphalées (7 %), les infections des voies aériennes (6 %) et l'asthénie (6 %) dans le groupe mépolizumab ;
- les réactions au site d'administration (7 %) et les nausées (4 %) dans le groupe placebo.

► **EI graves**

La proportion de patients ayant eu au moins un EI grave a été de 18 % (12/68) dans le groupe mépolizumab et de 26 % (18/68) dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant eu des EIG considérés comme liés au traitement par les investigateurs a été de 3/68 (4%) dans le groupe mépolizumab et dans le groupe placebo. Les EIG les plus fréquemment rapportés appartenaient aux SOC « Infections et infestations » et « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales ».

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

La proportion de patients ayant eu un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ou au retrait de l'étude a été de 2/68 (3 %) dans le groupe mépolizumab et de 1/68 (1 %) dans le groupe placebo.

Ces trois cas étaient tous des EIG :

- arrêt cardiaque fatal considéré comme non lié au traitement et hypersensibilité considérée comme liée au traitement dans le groupe mépolizumab ;
- pneumonie considérée comme non liée au traitement dans le groupe placebo.

► **EI d'intérêt particulier**

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

Cinq cas de réactions systémiques ont été rapportés :

- une hypersensibilité (EIG ayant entraîné le retrait de l'étude du patient), une réaction non allergique liée à l'injection, un prurit et des bouffées vasomotrices (tous les 3 rapportés comme EI non graves) dans le groupe mépolizumab ;
- un cas de paralysie faciale non grave dans le groupe placebo.

Tous les cas de réactions systémiques ont été considérés comme liés aux traitements par les investigateurs.

Des réactions locales au site d'injection ont été rapportées chez 10 patients (15 %) du groupe mépolizumab et chez 9 patients (13 %) du groupe placebo. La majorité a été considérée comme liée au traitement par les investigateurs.

Les infections ont été les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe mépolizumab (84 %) et le groupe placebo (78 %). Des cas d'infections graves ont été rapportés chez 4 patients (6 %) du groupe mépolizumab et chez 10 patients (15 %) du groupe placebo. Aucune infection parasitaire n'a été rapportée dans cette étude.

Un cas d'adénome colique non grave a été rapporté dans le groupe mépolizumab. Trois cas de néoplasmes ont été rapportés dans le groupe placebo : un cancer des testicules considéré comme grave et comme lié au traitement par l'investigateur et, un lipome et une maladie de Bowen, considérés comme non graves.

Des EIG cardiovasculaires ont été rapportés chez 2 patients du groupe mépolizumab (arrêt cardiaque fatal et infarctus cérébelleux avec infarctus lacunaire), et chez 2 patients du groupe

placebo (cardiomyopathie de stress et coronaropathie). Ces EIG cardiovasculaires ont été considérés comme non liés au traitement par les investigateurs.

► Décès

Un décès (arrêt cardiaque) 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 Programme de suivi de la tolérance

Un programme de suivi ayant pour objectif d'évaluer la tolérance du mépolizumab a été réalisé chez des patients préalablement inclus dans l'étude MIRRA. Ce programme de suivi de tolérance a été réalisé :

- à partir de l'étude en ouvert MEA116841 qui a inclus 100 patients issus de l'étude MIRRA. Un total de 28 centres dans 7 pays (1 centre en Belgique, 1 au Canada, 5 en France, 5 en Allemagne, 2 au Japon, 3 au Royaume-Uni et 11 aux États-Unis) a participé à cette étude qui a débuté le 14 avril 2015 ;
- et à partir du programme d'usage compassionnel CUP 201207 qui a inclus 15 patients issus de l'étude MIRRA. Quatre centres ont participé à ce programme (3 en Italie et 1 en Espagne).

Dans ce programme, les patients devaient avoir recours à une dose ≥ 5 mg/jour d'équivalent prednisone pour un contrôle adéquat de leur GEPA. Les participants éligibles ont pu débuter ou poursuivre le traitement par mépolizumab 300 mg SC toutes les 4 semaines dans un délai de 6 mois à compter de la fin de l'étude MIRRA (donc à partir de la semaine 60).

La tolérance du mépolizumab a été évaluée chez 115 patients (représentant environ 85 % des patients inclus dans l'étude MIRRA) qui ont reçu au moins une dose de 300 mg sous-cutanée de mépolizumab :

- 100 patients ont été suivis dans le cadre de l'étude MEA116841 ;
- 15 patients ont été suivis dans le cadre du programme d'usage compassionnel CUP 201207.

Il est à noter que ce programme de suivi a été interrompu dans chacun des pays participants dès lors que le mépolizumab était commercialisé au niveau national. Ainsi, à la date de *cut-off* du 23 septembre 2019, 37 patients (32 %) étaient toujours suivis dans le programme.

► Exposition des patients aux traitements

L'exposition totale au mépolizumab 300 mg SC dans l'étude MEA116841 et dans le programme d'usage compassionnel CUP 201607 a été d'environ 299 sujets-années. Le nombre moyen de traitements administrés a été d'environ 32 (minimum de 1 et maximum de 59) et la durée moyenne de traitement a été d'environ 4 ans.

► Ensemble des événements indésirables (EI)

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 98 % (n=98/100) dans l'étude MEA116841 et de 80 % (n=12/15) dans le programme d'usage compassionnel CUP 201607. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été :

- la bronchite (29 %), la rhinopharyngite (29 %), l'asthme (28 %), la sinusite (27 %) et l'infection des voies aériennes supérieures (27 %) dans l'étude MEA116841 ;
- la bronchite (27 %), la rhinopharyngite (27 %), l'asthénie (27 %) et les céphalées (27 %) dans le programme d'usage compassionnel CUP 201607.

La majorité des EI rapportés a été d'intensité faible à modérée et appartenait au SOC « Infections et infestations » dans l'ensemble du programme de suivi.

► EI liés au traitement

La proportion de patients ayant présenté un EI lié au traitement a été de 41/100 (41 %) dans l'étude MEA116841 et de 1/15 (7 %) dans le programme d'usage compassionnel CUP 201607. Les EI liés au mépolizumab les plus fréquemment rapportés étaient : réaction au site d'injection, céphalées,

pneumonie, infection des voies aériennes supérieures, arthralgie, nausées et réaction liée à l'injection.

► **EI graves**

La proportion de patients ayant présenté au moins un EI grave a été de 35/100 (35 %) dans l'étude MEA116841 et de 5/15 (33 %) dans le programme d'usage compassionnel CUP 201607. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été l'asthme, la pneumonie et la GEPA.

Cinq patients ont rapporté des EI qui ont été considérés comme liés au mépolizumab par les investigateurs : bronchite, cellulite, infection par un coronavirus, pneumonie, infection par le virus respiratoire syncytial, cancer du côlon et carcinome des cellules rénales.

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

Trois patients ont présenté des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement et au retrait de l'étude MEA116841 : un cas de cancer du côlon (considéré comme lié au traitement), un cas d'asthme associé à des myalgies et des paresthésies et un cas de décès (considérés comme non liés au traitement).

► **EI d'intérêt particulier**

Aucun cas d'anaphylaxie n'a été rapporté dans ce programme de suivi à long terme.

Quatre cas de réactions systémiques ont été rapportés dans l'étude MEA116841 (trois cas d'hypersensibilité chez des patients précédemment sous placebo et un cas de réaction non allergique chez un patient précédemment sous mépolizumab dans l'étude MIRRA). Ces EI étaient non graves, d'intensité légère et considérés comme liés au traitement par les investigateurs.

Des réactions locales au site d'injection (notamment érythème, gonflement, démangeaisons, fièvre, douleur et chaleur au toucher) ont été rapportées chez 20 patients (20 %) de l'étude MEA116841 et chez un patient du programme d'usage compassionnel CUP 201607. Ces EI étaient non graves et considérés comme liés au traitement par les investigateurs.

Des infections ont été rapportées chez 85 % (85/100) des patients dans l'étude MEA116841 et chez 9 patients (60 %) du programme d'usage compassionnel CUP 201607. Il s'agissait majoritairement d'infections des voies aériennes supérieures. Dans l'étude MEA116841, 7 patients (7%) ont présenté des EI potentiellement qualifiés d'infections opportunistes (herpès simplex chez 3 patients, herpès buccal chez 2 patients ; infection aspergillaire, zona et candidose œsophagienne rapportés chez un même patient). Aucun de ces événements n'a été considéré comme grave.

Dans le programme d'usage compassionnel CUP 201607, 1 patient a présenté un zona, EI non grave considéré comme une infection opportuniste non liée au traitement.

Quatre cas de tumeurs malignes ont été rapportés durant l'étude MEA116841 : un cancer du côlon et un carcinome des cellules rénales, tous deux considérés comme graves et liés au traitement par l'investigateur et deux cas de cancers basocellulaires considérés comme non graves et non liés au traitement par l'investigateur.

Des EI cardiovasculaires et ischémiques ont été rapportés chez 12 patients de l'étude MEA116841 (fibrillation auriculaire, infarctus du myocarde, arythmie, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, coronaropathie, accident ischémique transitoire et vascularite).

► **Décès**

Un décès à la suite d'une dyspnée, d'une hypoxie et d'un arrêt cardiaque a été rapporté durant l'étude MEA116841 : il s'agissait d'un homme de 65 ans, atteint de diabète de type 2, d'hypertension artérielle et de flutter auriculaire qui était précédemment dans le groupe placebo de l'étude MIRRA. Ce cas fatal a été considéré comme non lié au mépolizumab par l'investigateur.

Le laboratoire a précisé que le rapport intermédiaire du 3 juin 2020 concernant ce programme de suivi à long terme n'a rapporté aucun nouveau signal de tolérance depuis le début du suivi en 2015.

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

Le résumé des risques du PGR de NUCALA (mépouzumab) (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 (mépouzumab) 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 mépouzumab 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 mépouzumab par voie SC (n=206) ou une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (n=68) traités par 300 mg de mépouzumab 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 mépouzumab 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 mepolizumab 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 4. NUCALA (mepolizumab) - 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 mepolizumab 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 mepolizumab (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 mepolizumab 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'extension d'indication de NUCALA (mépolizumab) dans le traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) chez les patients âgés de 6 ans et plus. Cette demande d'extension d'indication repose sur :

- les résultats de l'étude de supériorité MIRRA (étude MEA115921), comparative *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, qui a été réalisée chez des patients adultes ayant une GEPA en rechute ou réfractaire pendant 52 semaines ;
- l'analyse d'extrapolation pédiatrique des données d'efficacité et de tolérance du mépolizumab issues de l'étude MIRRA ; cette extrapolation des données cliniques obtenues chez l'adulte à l'enfant âgé de 6 à 17 ans a été validé par le Comité Pédiatrique de l'EMA dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique de NUCALA (mépolizumab).

Ces résultats sont complétés par les résultats d'un programme de suivi à long terme en ouvert de certains patients issus de l'étude MIRRA qui, selon les pays, a été réalisé *via* l'étude MEA 116841 ou *via* le programme d'usage compassionnel CUP 201207. Ces données de suivi ont permis d'évaluer la tolérance du mépolizumab sur le long terme chez les patients ayant une GEPA.

► Efficacité (dont la qualité de vie)

Étude MIRRA

Au total 136 patients ont été randomisés dans cette étude dont 68 dans le groupe mépolizumab et 68 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 GEPA.

Les co-critères de jugement principaux de l'étude (sur la population ITT) étaient :

- la durée totale cumulée de rémission définie par le nombre cumulé de semaines pendant lesquels le patient a un BVAS=0 et une dose de CSO \leq 4 mg / jour d'équivalent prednisone pendant l'étude et catégorisée selon le nombre de patients en rémission pendant zéro semaine, pendant > 0 à < 12 semaines, pendant 12 à < 24 semaines, pendant 24 à < 36 semaines ou pendant ≥ 36 semaines ;
- la proportion de patients en rémission à la fois à la semaine 36 et à la semaine 48 définie par le pourcentage de patients ayant un BVAS=0 et une dose de CSO \leq 4 mg / jour d'équivalent prednisone.

Entre l'inclusion et la semaine 52, la durée totale cumulée de rémission, en ajout du traitement standard de la GEPA, a été significativement supérieure dans le groupe mépolizumab par rapport au groupe placebo (OR=5,91 ; IC95 % [2,68 ; 13,03] ; $p < 0,001$). La proportion de patients n'ayant pas été en rémission durant toute la période de l'étude a été de 47 % (n=32/68) dans le groupe mépolizumab et de 81 % (n=55/68) dans le groupe placebo. Aux semaines 36 et 48, la proportion de patients en rémission a été de 32 % (n=22/68) dans le groupe mépolizumab et de 3 % (n=2/68) dans le groupe placebo (OR=16,74 ; IC95 % [3,61 ; 77,56] ; $p < 0,001$).

Tous les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient statistiquement significatifs en faveur du groupe mépolizumab :

- une augmentation statistiquement significative du délai de survenue de la première rechute confirmée de GEPA a été observée chez les patients traités par mépolizumab par rapport aux patients sous placebo durant les 52 semaines de traitement (HR=0,32 ; IC95 % [0,21 ; 0,50] ; $p < 0,001$) ; la proportion de patients ayant eu une rechute de GEPA a été de 56 % (n=38/68) dans le groupe mépolizumab et de 82 % (n=56/68) dans le groupe placebo ;
- au cours des 4 dernières semaines de l'étude (semaines 48 à 52), les patients traités par mépolizumab ont eu une dose quotidienne moyenne de CSO plus faible par rapport aux sujets ayant reçu le placebo (OR=0,20 ; IC95 % [0,09 ; 0,41] ; $p < 0,001$) ;
- au cours des 24 premières semaines et durant toute la période d'étude, la proportion de patients en rémission (BVAS=0 et dose de CSO \leq 4 mg / jour d'équivalent prednisone) a été de 13/68 (19 %) dans le groupe mépolizumab et de 1/68 (1 %) dans le groupe placebo (OR=19,65 ; IC95% [2,30 ; 167,93] ; $p=0,007$) ;
- la durée totale cumulée de rémission (BVAS=0 et dose de CSO \leq 7,5 mg / jour d'équivalent prednisone) au cours des 52 semaines de traitement a été significativement supérieure dans le groupe mépolizumab par rapport au groupe placebo (OR=5,31 ; IC95 % [2,63 ; 10,74] ; $p < 0,001$) ;
- aux semaines 36 et 48, la proportion de patients en rémission (BVAS=0 et dose de CSO \leq 7,5 mg / jour d'équivalent prednisone) a été de 28/68 (41 %) dans le groupe mépolizumab et de 7/68 (10 %) dans le groupe placebo (OR = 7,19 ; IC95 % [2,60 ; 19,87] ; $p < 0,001$) ;
- au cours des 24 premières semaines et durant toute la période d'étude, la proportion de patients en rémission (BVAS = 0 et dose de CSO \leq 7,5 mg / jour d'équivalent prednisone) était de 16/68 (24 %) dans le groupe mépolizumab et de 2/68 (3 %) dans le groupe placebo (OR = 11,39 ; IC95% [2,35 ; 55,24] ; $p=0,003$).

Compte tenu du caractère exploratoire des analyses de qualité de vie, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur ces critères.

Analyse d'extrapolation pédiatrique

L'extrapolation pédiatrique 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 (mépolizumab). L'extrapolation des données de l'étude MIRRA de l'adulte à l'enfant âgé de 6 à 17 ans a été considérée comme valide par l'EMA compte-tenu notamment :

- d'une présentation clinique de la GEPA similaire chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans ;
- de la stratégie de prise en charge thérapeutique de la GEPA que l'EMA a considérée comme étant identique chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 6 ans ;
- de l'absence de différence concernant les critères d'efficacité clinique et de sécurité à recueillir dans les études chez les adultes et les enfants ayant une GEPA.

Toutefois, en raison des différences apparentes dans l'évolution de la maladie chez les enfants, l'EMA a précisé qu'il n'était pas certain que les enfants répondent de la même manière au traitement par mépolizumab et a recommandé la mise en place d'une étude dans la population pédiatrique en post-commercialisation afin d'évaluer l'impact du traitement par mépolizumab chez les enfants âgés de 6 ans et plus ayant une GEPA.

► Tolérance

Étude MIRRA

En termes de tolérance, dans cette étude (n=136 patients randomisés) :

- les EI les plus fréquents ont été les céphalées (32 %), les arthralgies (22 %), les sinusites (21 %) et les infections des voies aériennes supérieures (21 %) dans le groupe mépolizumab et les rhinopharyngites (24 %), les nausées (19 %), les céphalées (18 %) et les arthralgies (18 %) dans le groupe placebo ;
- la proportion de patients ayant présenté un EI lié au traitement a été de 51 % (n=35/68) dans le groupe mépolizumab et de 35 % (n=24/68) dans le groupe placebo ;
- la proportion de patients ayant présenté des EIG liés au traitement a été de 3/68 (4 %) dans le groupe mépolizumab et dans le groupe placebo ; les EIG les plus fréquemment rapportés appartenaient aux SOC « Infections et infestations » et « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales ».

Programme de suivi de la tolérance

En termes de tolérance, dans ce programme de suivi à long terme qui comprenait l'étude MEA116841 (n=100 patients) et le programme d'usage compassionnel CUP 201207 (n=15) :

- la proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) a été de 98 % (n=98/100) dans l'étude MEA116841 et de 80 % (n=12/15) dans le programme d'usage compassionnel CUP 201607 ;
- les EI les plus fréquents ont été les bronchites, les rhinopharyngites, l'asthme et les infections des voies aériennes supérieures ;
- la proportion de patients ayant présenté un EI lié au traitement a été de 41/100 (41 %) dans l'étude MEA116841 et de 1/15 (7 %) dans le programme d'usage compassionnel CUP 201607 ;
- la proportion de patients ayant présenté au moins un EI grave a été de 35/100 (35 %) dans l'étude MEA116841 et de 5/15 (33 %) dans le programme d'usage compassionnel CUP 201607 ; les EIG les plus fréquemment rapportés ont été l'asthme, la pneumonie et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

Analyse d'extrapolation pédiatrique

L'extrapolation des données de tolérance du mépolizumab de l'adulte à l'enfant âgé de 6 à 17 ans a été considérée comme valide par l'EMA compte-tenu notamment :

- du profil de tolérance du mépolizumab observé chez les patients adultes ayant une GEPA qui était similaire à celui observé dans l'essai clinique dans l'asthme sévère ;
- du profil de tolérance du mépolizumab chez les enfants âgés de 6 à 17 ans atteints d'asthme sévère qui était comparable à celui observé dans la population globale de l'essai clinique de phase III dans l'asthme sévère ;
- du fait qu'aucun signal de tolérance n'ait été identifié à la suite du traitement par mépolizumab d'enfants (6 à 11 ans) et d'adolescents (12 à 17 ans) durant les essais cliniques réalisés dans les indications suivantes : asthme sévère, œsophagite à éosinophiles et syndrome hyperéosinophilique.

► Discussion

Dans l'étude MIRRA, la supériorité du mépolizumab par rapport au placebo a été démontrée en traitement additionnel chez des patients adultes ayant des formes récidivantes ou réfractaires de GEPA sur la durée totale cumulée de rémission et la proportion de patients en rémission à la fois aux semaines 36 et 48, mais également à la semaine 52. Malgré la quantité d'effet importante sur ces critères de jugement par rapport au placebo, il est notable qu'une proportion de patients de près de 50 % est restée sans rémission à la semaine 52 (47 % dans le groupe mépolizumab et de 81 % dans le groupe placebo).

La supériorité du mépolizumab a également été démontrée de manière significative notamment sur le délai de survenue de la première rechute confirmée de GEPA et sur la dose quotidienne moyenne de CSO au cours des semaines 48 à 52, critère pertinent.

On note que la définition de la rémission est variable selon les critères de jugement : dose de CSO ≤ 4 mg / jour ou $\leq 7,5$ mg / jour.

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

- dans cette étude, on note un déséquilibre à l'inclusion entre le groupe mépolizumab et le groupe placebo en ce qui concerne le nombre de patients avec une GEPA active (54 % dans le groupe mépolizumab et 71 % dans le groupe placebo) et en ce qui concerne le nombre de patients traités par immunosuppresseurs (60 % dans le groupe mépolizumab et 46 % dans le groupe placebo) ; ces déséquilibres pouvant favoriser les résultats dans le groupe mépolizumab. D'après l'EPAR, une analyse en sous-groupes suggère une absence d'impact du score d'activité de la vascularite sur l'effet du mépolizumab ; toutefois la nature exploratoire de ces résultats ne permet pas de lever l'incertitude sur ce point ;
- le score d'activité des vascularites (*Birmingham Vasculitis Activity Score – BVAS V3*) qui a été utilisé pour évaluer la sévérité et la rémission de la GEPA chez les patients inclus dans l'étude est un score validé qui a été développé pour évaluer les vascularites à ANCA mais il n'est pas spécifique de la GEPA ;
- les caractéristiques des patients à l'inclusion (taux d'éosinophiles sanguins peu élevés et prise de corticoïdes au long cours) semblent indiquer que l'étude a inclus peu de patients avec des manifestations actives de vascularites ;
- l'efficacité du mépolizumab dans la prévention des poussées de GEPA a été évaluée chez des patients traités de façon concomitante par des traitements standards de la GEPA. En pratique clinique, le retrait de ces traitements, notamment les corticoïdes oraux, serait un objectif de traitement important.

La Commission regrette l'absence de donnée sur l'évolution des atteintes d'organe (principalement cardiaques) et de donnée robuste sur la qualité de vie.

Chez l'enfant, seules des données extrapolées de l'adulte sont disponibles dans un contexte où la survenue de cette maladie est exceptionnelle en pédiatrie.

En ce qui concerne la tolérance, le profil de sécurité du mépolizumab à la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines rapporté dans l'étude MIRRA et dans le programme de suivi à long terme (étude MEA116841 et programme d'usage compassionnel CUP 201207) est similaire à celui déjà connu dans 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 mais il n'est pas attendu d'impact sur la mortalité et sur la qualité de vie.

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

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
Études comparatives		
MANDARA	Phase III, randomisée, double aveugle, groupe parallèle, multicentrique pendant 52 semaines qui compare l'efficacité et la tolérance du benralizumab 30mg versus mépolizumab 300 mg par voie sous-cutanée conduit chez des patients atteints de GEPA en récidive ou réfractaire recevant un traitement standard	2024
E-MERGE (Programmes hospitaliers de recherche clinique - PHRC 2017)	Étude prospective, randomisée, contrôlée, en double aveugle qui évalue une stratégie basée sur le mépolizumab versus la stratégie thérapeutique conventionnelle pour l'induction de la rémission au cours de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite	
Étude non comparative en pédiatrie à la demande de l'EMA		
Étude permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance de mépolizumab chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de GEPA.	Le schéma de l'étude est à définir. La soumission du protocole est attendue au 28 février 2022.	2031

▸ Étude observationnelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Étude non comparative		
MARS	Étude observationnelle, non comparative, multicentrique qui évalue l'efficacité et la tolérance à long terme des patients traités par mépolizumab depuis au moins 96 semaines dans la vie réelle au Japon Critère de jugement principal : évaluation de la tolérance Nombre de patients : 120	2023

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

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA, anciennement syndrome de Churg-Strauss) est une maladie rare appartenant au groupe des vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et qui affecte les vaisseaux sanguins de petit et moyen calibres.

En France, la stratégie thérapeutique d'induction de la rémission de la GEPA se fonde chez l'adulte sur les recommandations du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de la HAS¹⁹ qui a été élaboré en 2019 sous l'égide du Groupe Français d'Étude des Vascularites (GFEV) et de la Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R). Selon celui-ci, les objectifs principaux de la prise en charge de la GEPA sont :

- d'obtenir la rémission et parfois la guérison ;
- de diminuer le risque de rechutes ;
- de limiter et réduire les séquelles liées à la maladie ;
- de limiter les effets indésirables et les complications liés aux traitements employés ;
- d'améliorer les paramètres de qualité de vie affectés par la maladie ;
- de maintenir l'insertion socioprofessionnelle et/ou scolaire et/ou permettre le retour rapide à une activité sociale et/ou scolaire et/ou professionnelle.

Selon le PNDS :

- le traitement initial de la GEPA comprend une corticothérapie débutée à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, plafonnée, sauf exception, à 60 mg par jour, éventuellement précédée de bolus intraveineux (IV) de méthylprednisolone, selon la gravité et l'état cardio-vasculaire du patient. Après un traitement initial de 3 semaines à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, les corticoïdes doivent être diminués ;
- la stratégie thérapeutique au cours de la GEPA est orientée selon la présence ou non de facteurs de mauvais pronostic définis dans le *Five Factor Score (FFS)* de 1996, les formes systémiques avec un FFS=0 justifiant des corticoïdes seuls, et celles avec un FFS ≥ 1 justifiant une combinaison de corticoïdes et d'immunosuppresseurs.

Formes sans facteur de mauvais pronostic (FFS=0)

Un traitement immunosuppresseur n'est pas justifié en première intention dans ces formes. Il n'est prescrit qu'aux patients dont la GEPA n'est pas contrôlée par les corticoïdes seuls (non-obtention de la rémission ou rechute de la vascularite), s'il est nécessaire d'obtenir une épargne cortisonique en cas de corticodépendance à plus de 7,5 à 10 mg/j d'équivalent prednisone (afin de réduire le risque de survenue d'effets indésirables) ou en cas d'intolérance aux corticoïdes.

Dans les situations où un traitement immunosuppresseur est indiqué en deuxième intention :

- en l'absence de signe de gravité (FFS=0), le choix de l'immunosuppresseur se portera préférentiellement sur l'azathioprine par voie orale (à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour) ou sur le méthotrexate par voie orale ou sous-cutanée (à la dose de 0,3 mg/kg/semaine) pour une durée de 12 à 18 mois, par analogie avec le traitement des vascularites associées aux ANCA ;
- s'il apparaît des signes de gravité (FFS ≥ 1), le choix de l'immunosuppresseur se portera préférentiellement sur le cyclophosphamide, selon les mêmes modalités que le traitement des formes avec facteur(s) de mauvais pronostic au diagnostic initial décrites ci-dessous.

Formes avec facteur(s) de mauvais pronostic (FFS ≥ 1)

Un traitement immunosuppresseur, préférentiellement le cyclophosphamide sous forme de bolus IV, est justifié en première intention dans ces formes, en association à la corticothérapie.

¹⁹ HAS. Guide affection de longue durée, Vascularites nécrosantes systémiques, Protocole national de diagnostic et de soins, Juin 2019.

En cas de maladie réfractaire aux traitements conventionnels, l'utilisation d'échanges plasmatiques pour contrôler la poussée inflammatoire et/ou d'autres thérapies doit faire l'objet d'une discussion avec un centre de référence ou un centre de compétence.

À l'issue du traitement d'induction, une réévaluation de la vascularite à la recherche de signes d'activité est indispensable, afin de ne pas envisager le passage au traitement d'entretien alors que la vascularite est toujours active.

La prise en charge des enfants ayant une GEPA doit être effectuée en concertation ou directement au sein d'un centre de référence « maladies auto-immunes et maladies systémiques rares » ou d'un centre de compétence à vocation pédiatrique, avec éventuellement l'implication d'un centre de référence ou de compétence à vocation adulte.

Place de NUCALA (mépôlizumab) dans la stratégie thérapeutique :

NUCALA (mépôlizumab) est un traitement de 1^{ère} intention chez les patients âgés de 6 ans et plus en traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) peut avoir des complications engageant le pronostic vital.
- ▶ La spécialité NUCALA (mépôlizumab) est un médicament à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de NUCALA (mépôlizumab) est important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.
- ▶ NUCALA (mépôlizumab) est un traitement de 1^{ère} intention dans le traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de GEPA chez les patients âgés de 6 ans et plus.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie ;
 - de la faible prévalence de la GEPA ;
 - du besoin médical non couvert dans les formes récidivantes ou réfractaires de la GEPA ;
 - de la réponse partielle au besoin identifié en raison d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité malgré l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie ;
 - de l'absence de démonstration d'un éventuel impact sur l'organisation des soins ;
- NUCALA (mépôlizumab) 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 (mépôlizumab) est important chez les patients âgés de 6 ans et plus, en traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « chez les patients âgés de 6 ans et plus, en traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite » et aux posologies de l'AMM.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de NUCALA (mépilizumab) par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle, sur la durée totale cumulée de rémission (OR=5,91 ; IC95 % [2,68 ; 13,03] ; p < 0,001) et sur la proportion de patients en rémission à la fois à la semaine 36 et à la semaine 48 (OR=16,74 ; IC95 % [3,61 ; 77,56] ; p < 0,001), co-critères de jugement principaux, cliniquement pertinents, avec une quantité d'effet importante ;
- de la démonstration de la supériorité du mépilizumab par rapport au placebo sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés (notamment le délai de survenue de la première rechute confirmée de GEPA et la dose quotidienne moyenne de corticoïdes oraux au cours des semaines 48 à 52) ;
- de son profil de tolérance acceptable ;
- du besoin médical non couvert chez les patients ayant des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite ;

mais au regard :

- de l'absence de donnée sur l'évolution des atteintes organiques, faute de données à long terme ;
- de l'absence de données robustes sur la qualité de vie,

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 des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

09.3 Population cible

La population cible de NUCALA (mépilizumab) correspond aux patients âgés de 6 ans et plus, ayant des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA).

Selon les données d'Orphanet publiées en janvier 2022, la prévalence en Europe des patients atteints de GEPA en 2022 serait de 1,5 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 adultes auraient une GEPA en 2022. Aucune donnée permettant d'évaluer la proportion de patients ayant des formes réfractaires ou récidivantes de GEPA n'a été retrouvée.

En ce qui concerne les enfants âgés de 6 ans et plus ayant une GEPA, aucune donnée épidémiologique n'est disponible pour cette pathologie qui est exceptionnelle en pédiatrie.

La population cible de NUCALA (mépilizumab) est estimée au maximum à 789 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

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 et d'adoption : 20/04/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui
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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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"> o Dans la polypose naso-sinusienne o Dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite o 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