

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

mépolizumab

NUCALA 40 et 100 mg,**Solution injectable****Réévaluation et mise à disposition d'une nouvelle présentation****Adopté par la Commission de la transparence le 5 octobre 2022**→ **Asthme**→ **Secteurs : Ville et Hôpital****L'essentiel**

Avis favorable au remboursement de NUCALA (mépolizumab) en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les enfants âgés de 6 ans et plus et chez les adolescents répondant aux critères suivants :

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

ET

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

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques en traitement additionnel de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les enfants âgés de 6 ans et plus et chez les adolescents.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les enfants âgés de 6 ans et plus et chez les adolescents.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Comme chez l'adulte, les objectifs de la prise en charge pharmacologique de l'asthme chez les enfants âgés de 6 et plus et chez les adolescents résident dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant : la réduction des symptômes, la prévention des exacerbations, la réduction des limitations dans la vie quotidienne et la limitation des effets indésirables dus aux traitements pharmacologiques.

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

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

L'escalade thérapeutique de l'asthme sévère chez l'enfant de plus de 6 ans et plus et chez l'adolescent fait appel en dernier recours à la corticothérapie par voie orale et aux biothérapies. Cependant, en pédiatrie, la corticothérapie orale ne peut être utilisée que ponctuellement en cure courte compte-tenu du risque d'effets indésirables. Parmi les biothérapies, l'omalizumab (XOLAIR) dans l'asthme sévère allergique, le mépolizumab (NUCALA) dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles et le dupilumab (DUPIXENT) dans l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2 ont actuellement l'AMM chez l'enfant à partir de 6 ans en France.

Place du médicament :

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

La Commission définit les enfants âgés de 6 ans et plus et les adolescents susceptibles de bénéficier de NUCALA (mépolizumab) comme suit :

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

ET

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

Les enfants âgés de 6 ans et plus et les adolescents dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.

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

Motif de l'examen	<ul style="list-style-type: none"> - Réévaluation du SMR, de l'ASMR, de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population cible de NUCALA 100 mg chez les enfants âgés de 6 ans et plus et chez les adolescents demandée par le laboratoire. - Mise à disposition d'une nouvelle présentation : NUCALA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie.
Indication(s) concernée(s)	<p>- Indication de l'AMM :</p> <p>« NUCALA est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans et plus, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles. »</p> <p>- Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation :</p> <p>« NUCALA est indiqué chez l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans et plus, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles. »</p> <p>Pour l'adulte, se référer à l'avis de la Commission du 29 juin 2022.</p>
SMR	<p>Le service médical rendu par NUCALA (mépilizumab) est IMPORTANT uniquement en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les enfants âgés de 6 ans et plus et chez les adolescents répondant aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{L}$ dans les douze derniers mois ; <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> - au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) ; - OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois. <p>Les enfants âgés de 6 ans et plus et les adolescents dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.</p> <p>Le service médical rendu par NUCALA (mépilizumab) est insuffisant dans les autres situations cliniques chez les enfants âgés de 6 ans et plus et chez les adolescents pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de supériorité de NUCALA (mépilizumab) par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle, chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, sur le taux annualisé d'exacerbations sévères d'asthme à 52 semaines, critère de jugement cliniquement pertinent avec une quantité d'effet modeste (Rate Ratio = 0,73 ; IC95 % [0,56 ; 0,96], p=0,027) ; - de son profil de tolérance acceptable ; - du besoin médical partiellement couvert chez les enfants de 6 ans et plus ayant un asthme sévère non contrôlé malgré un traitement optimisé ;

- mais au regard :
- des conditions sanitaires, sociales et environnementales (surpoids, stress, suivi médical inadéquat, pollution) des enfants inclus dans l'étude MUPPITS-2 pouvant limiter l'extrapolation des résultats à la population française ;
 - de l'absence de donnée disponible au long cours (étude de 52 semaines) concernant l'évolution de l'asthme chez les enfants traités par mépolizumab ;
 - de l'absence de donnée robuste de qualité de vie ;

la Commission de la Transparence considère que NUCALA (mépolizumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les enfants âgés de 6 ans et plus et chez les adolescents.

Place dans la stratégie thérapeutique

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

La Commission définit les enfants âgés de 6 ans et plus et les adolescents susceptibles de bénéficier de NUCALA (mépolizumab) comme suit :

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

ET

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

Les enfants âgés de 6 ans et plus et les adolescents dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.

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

Population cible

La population cible de NUCALA (mépolizumab) chez les enfants âgés de 6 ans et plus et les adolescents ayant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles avec un taux d'éosinophiles $\geq 150/\mu\text{L}$ peut être estimée au maximum à 950 patients.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indications	7
3. Posologie	7
4. Besoin médical	8
5. Comparateurs cliniquement pertinents	10
5.1 Médicaments	10
5.2 Comparateurs non médicamenteux	11
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	12
7. Rappel des précédentes évaluations	13
8. Analyse des données disponibles	18
8.1 Efficacité	18
8.2 Qualité de vie	26
8.3 Tolérance	26
8.4 Résumé & discussion	31
8.5 Programme d'études	34
9. Place dans la stratégie thérapeutique	35
10. Conclusions de la Commission	37
10.1 Service Médical Rendu	37
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	38
10.3 Population cible	39
11. Autres Recommandations de la Commission	40
12. Informations administratives et réglementaires	40

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Octobre 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de réévaluation à la demande du laboratoire dans le traitement de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles, uniquement chez l'enfant de 6 ans et plus et chez l'adolescent, du service médical rendu (SMR), de l'amélioration du service médical rendu (ASMR), de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population cible de la spécialité NUCALA (mépouzumab) 100 mg, ainsi qu'une demande d'inscription d'un complément de gamme (NUCALA [mépouzumab] 40 mg, solution injectable en seringue préremplie, boîte de 1 seringue préremplie) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

À noter qu'à la demande du laboratoire, une réévaluation du service médical rendu (SMR), de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population cible de la spécialité NUCALA (mépouzumab), dans le traitement de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez l'adulte, a été réalisée par la Commission de la Transparence le 29 juin 2022¹. Les conclusions de la Commission ont été les suivantes : « le service médical rendu par NUCALA (mépouzumab) est important uniquement en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes répondant aux critères suivants :

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

ET

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

Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre. Le service médical rendu par NUCALA (mépouzumab) est insuffisant dans les autres situations cliniques pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale. »

Contexte réglementaire de NUCALA (mépouzumab)

NUCALA (mépouzumab), anticorps monoclonal ciblant les éosinophiles via la cytokine IL-5, a obtenu le 27 août 2018 une extension d'indication chez l'enfant de 6 ans et plus et chez l'adolescent dans le traitement additionnel, de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

Dans son avis du 17 juillet 2019², la Commission de la Transparence a considéré que le service médical rendu (SMR) était important uniquement en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les enfants et les adolescents répondant aux critères suivants :

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

ET

- au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) ;

¹ HAS. Avis NUCALA du 29 juin 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3358115/fr/nucala-mepouzumab-asthme-severe-refractaire-a-eosinophiles

² HAS. Avis NUCALA du 17 juillet 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3358115/fr/nucala-mepouzumab-asthme-severe-refractaire-a-eosinophiles

- OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

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

La Commission de la Transparence a considéré que NUCALA (mépilizumab) n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans ce périmètre restreint de l'indication et que le SMR était insuffisant dans les autres situations.

Contexte de la demande de réévaluation

La demande de réévaluation vise, comme chez l'adulte, à modifier un des critères d'éligibilité des enfants et adolescents pouvant recevoir NUCALA (mépilizumab) dans le cadre de sa prise en charge : le laboratoire souhaite abaisser la valeur seuil du **taux d'éosinophiles sanguins à partir de 150/µL** pour être éligible au traitement par NUCALA (mépilizumab).

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

2. Indications

« **Asthme sévère à éosinophiles** :

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

Polypose naso-sinusienne :

NUCALA est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des 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 :

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

3. Posologie

« [...] NUCALA doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles ou de la polypose naso-sinusienne ou de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite ou du syndrome hyperéosinophilique.

Asthme sévère à éosinophiles

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

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

Enfants âgés de 6 à 11 ans

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

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

4. Besoin médical

Définition de l'asthme

L'asthme est une maladie respiratoire inflammatoire, chronique, fréquente et hétérogène qui se caractérise par une hyperréactivité des voies respiratoires qui s'exprime par des épisodes récidivants de strictions bronchiques sibilantes, de dyspnée, d'oppression thoracique, de toux et d'expectoration. Ces symptômes sont associés généralement à un trouble ventilatoire obstructif d'intensité variable, qui est réversible, spontanément ou sous traitement par bronchodilatateur. Ces symptômes s'expriment de façon variable en fréquence et en intensité selon les patients, mais aussi dans le temps pour un même patient. L'asthme est une maladie évolutive pouvant exposer à des événements cliniques graves (exacerbations) s'il n'est pas contrôlé.

L'asthme sévère non contrôlé chez l'enfant de 6 ans et plus

Selon l'ERS/ATS³ et la SPLF⁴, chez l'enfant à partir de 6 ans, comme chez l'adulte et l'adolescent, l'asthme sévère est un asthme qui a nécessité :

- un traitement de fond correspondant aux stades 4 et 5 de l'escalade thérapeutique de la classification GINA⁵ (c'est-à-dire une association de corticoïdes inhalés [CSI] et de bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action [LABA] sur les 12 mois précédents) ;
- ou des corticoïdes per os pendant plus de 50 % des 12 mois précédents et qui demeure non contrôlé malgré ce traitement ou qui s'aggrave en cas de réduction de ce traitement.

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

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

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

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

⁵ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2022.

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

L'asthme de type 2⁶

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

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

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

Prise en charge

L'asthme sévère est responsable d'un handicap important pour le patient, d'un retentissement majeur sur la qualité de vie et de complications parfois sévères de la corticothérapie. La stratégie thérapeutique de l'asthme chez l'enfant repose, comme chez l'adulte et l'adolescent, sur une escalade thérapeutique. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité⁷.

Ainsi, le GINA 2022 précise le traitement de fond pour les paliers 4 et 5 (asthme sévère) chez les enfants de 6 et plus et chez les adolescents :

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

L'escalade thérapeutique de l'asthme sévère chez l'enfant de 6 ans et plus fait appel en dernier recours à la corticothérapie par voie orale et aux biothérapies. Cependant, en pédiatrie, la corticothérapie orale ne peut être utilisée que ponctuellement en cure courte compte-tenu du risque d'effets indésirables. Parmi les biothérapies, l'omalizumab (XOLAIR) dans l'asthme sévère allergique, le mépolizumab (NUCALA) dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles et le dupilumab (DUPIXENT) dans l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2 ont actuellement l'AMM chez l'enfant à partir de 6 ans en France.

À ce jour, pour les enfants de 6 ans et plus ayant un asthme sévère non contrôlé malgré un traitement optimisé, les options thérapeutiques sont limitées et reposent notamment sur l'utilisation de la corticothérapie orale ou de biothérapies en fonction de l'évaluation phénotypique de l'asthme.

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

⁶ Robinson, D., et al., Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. Clin Exp Allergy, 2017. 47(2): p. 161-175.

⁷ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2022.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de NUCALA (mépouzumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère chez les enfants âgés de 6 ans et plus et chez les adolescents.

5.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de NUCALA (mépouzumab) sont les biothérapies actuellement indiquées en France chez les enfants âgés de 6 et plus et chez les adolescents ayant un asthme sévère. Leurs indications ne sont pas strictement identiques à celle de NUCALA (mépouzumab) (voir tableau ci-dessous).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
DUPIXENT (dupilumab) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	DUPIXENT est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction du monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.	11 décembre 2019 (extension d'indication)	Important	ASMR IV dans la prise en charge de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.	Oui
XOLAIR (omalizumab) <i>Novartis Pharma</i>	Non	XOLAIR est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans). Le traitement par XOLAIR ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants.	6 juin 2012 (renouvellement et réévaluation)	Important	ASMR IV dans la prise en charge habituelle des patients asthmatiques allergiques sévères mal contrôlés par une corticothérapie inhalée à forte dose plus un β2-agoniste de longue durée d'action.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

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

Avant la réévaluation de NUCALA (mépouzumab), à ce jour, les conditions de prise en charge de NUCALA (mépouzumab) et de ses comparateurs étaient celles mentionnées dans le tableau suivant :

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

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Il n'existe pas de comparateur non médicamenteux.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de NUCALA (mépolizumab) dans le traitement de fond additionnel de l'asthme sévère chez les enfants âgés de 6 ans et plus et chez les adolescents sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité NUCALA (mépilizumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable : « *NUCALA est indiqué pour le traitement additionnel d'entretien des patients adultes et pédiatriques âgés de 6 ans et plus souffrant d'asthme sévère à phénotype éosinophile.* »

Cette population correspond à celle de l'AMM européenne.

→ Prise en charge

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

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Un taux d'Eos $\geq 300/\mu\text{L}$ ET au moins 4 exacerbations nécessitant l'utilisation de corticostéroïdes systémiques dans les 12 derniers mois OU un traitement continu par corticostéroïdes oraux dans les 6 derniers mois. OU Un taux d'Eos de $\geq 400/\mu\text{L}$ ET au moins 3 exacerbations nécessitant l'utilisation de corticostéroïdes systémiques dans les 12 derniers mois.
Allemagne	Oui	Indication AMM
Pays-Bas	Oui	Indication AMM
Belgique		
Espagne	Oui	Un taux d'Eos $< 500/\mu\text{L}$ + – > 2 exacerbations graves dans les 12 derniers mois et nécessitant au moins deux cycles de corticostéroïdes oraux ou systémiques, ou une augmentation de la dose de maintenance du même traitement durant au moins 3 jours OU – > 1 exacerbation grave nécessitant une hospitalisation OU Un taux d'Eos $\geq 500/\mu\text{L}$
Italie	Oui	Un taux d'Eos de $150/\mu\text{L}$ lors de la primo-prescription et en l'absence d'un traitement par corticostéroïdes systémiques ET un taux d'Eos d'au moins $> 300/\mu\text{L}$ dans les 12 derniers mois. ET Au moins 2 exacerbations malgré une thérapie par inhalation à dose maximale dans les 12 derniers mois (stade 4/5 GINA, à partir de 12 ans), ou malgré une thérapie par inhalation à dose maximale tolérée (pour les sujets âgés de 6 à 11 ans).

7. Rappel des précédentes évaluations

Les tableaux ci-dessous résument les avis de la Commission de la Transparence concernant la spécialité NUCALA 100 mg :

- **Inscription de NUCALA 100 mg sur les listes des Collectivités et de la Sécurité Sociale dans le traitement de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles en 2016**

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

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

– Extension d'indication pédiatrique en 2019

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

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

- **Mise à disposition de nouvelles présentations, en stylo prérempli et en seringue préremplie, en complément de la spécialité NUCALA, poudre pour solution injectable en flacon en 2019**

Date de l'avis	<p>20 novembre 2019</p> <p>(Mise à disposition de nouvelles présentations)</p>
Indication	<p>NUCALA est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 6 ans et plus, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.</p>
SMR	<p>La Commission considère que le service médical rendu par NUCALA 100 mg solution injectable en seringue préremplie et NUCALA 100 mg solution injectable en stylo prérempli est important uniquement en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes, adolescents et les enfants de 6 ans et plus, répondant aux critères suivants :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{L}$ dans les douze derniers mois ; - ET - au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ; - OU des patients traités par corticothérapie orale sur une période prolongée. <p>Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.</p> <p>Le service médical rendu par NUCALA est insuffisant dans les autres situations.</p> <p>La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le cadre où le SMR est important.</p> <p>La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les autres patients du périmètre de l'indication de l'AMM.</p>
ASMR	Ces spécialités sont un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation NUCALA, poudre pour solution injectable en flacon.
Autres recommandations	Médicament d'exception.

- Modifications de l'AMM : Extension de la prescription aux spécialistes en pédiatrie dans le RCP en 2020

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

8. Analyse des données disponibles

L'examen initial de NUCALA (mépilizumab) dans le traitement de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les enfants âgés de 6 ans et les adolescents avait principalement reposé sur :

- une analyse post hoc des données du sous-groupe des adolescents de 12 ans et plus inclus dans deux études cliniques de phase III : MENSA (précédemment évaluée par la CT dans son avis du 21/09/2016) et MUSCA (non évaluée par la CT). Ces deux études ont inclus respectivement 25 et 9 adolescents âgés de 12 ans ou plus ;
- une étude de pharmacocinétique/pharmacodynamie 200363 conduite en ouvert chez 36 enfants âgés de 6 à 11 ans atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles ;
- une analyse d'extrapolation de l'efficacité du mépizumab de l'adulte à l'adolescent et à l'enfant âgé de 6 ans et plus. Ce plan de développement, basé sur l'extrapolation des données cliniques obtenues chez l'adulte, a été validé par le Comité Pédiatrique de l'EMA dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique de NUCALA.

Les principaux résultats de ces études déjà examinés dans l'avis du 17 juillet 2019⁸ sont rappelés ci-après.

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

- les résultats d'une étude interventionnelle de phase II (étude MUPPITS-2), randomisée, en double aveugle, comparative *versus* placebo, réalisée aux Etats-Unis par le *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID), ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité du mépizumab comme traitement additionnel au traitement standard sur la réduction du taux d'exacerbations de l'asthme chez des enfants âgés de 6 à 17 ans ;
- les résultats d'une extension de l'étude de pharmacocinétique/pharmacodynamie 200363 (Gupta *et al.* 2019) ayant pour objectif principal d'évaluer la tolérance et l'efficacité du mépizumab chez les enfants âgés de 6 à 11 ans avec un asthme sévère à éosinophiles. Les données d'efficacité de cette étude étant de nature exploratoire (étude en ouvert et non comparative), seules les données de tolérance sont présentées dans cet avis dans le chapitre **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

8.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 17 juillet 2019⁸)

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

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

Efficacité chez l'enfant entre 6 et 11 ans

D'après les données cliniques de l'étude 200363 de pharmacocinétique/pharmacodynamique (36 enfants atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles), une évolution favorable du contrôle de l'asthme a été observée au cours des 12 semaines de traitement. L'incidence des exacerbations était cohérente avec l'incidence observée au cours des études cliniques chez l'adulte et l'adolescent, mais

⁸ HAS. Avis NUCALA du 17 juillet 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3358115/fr/nucala-mepolizumab-asthme-severe-refractaire-a-eosinophiles

de même que chez l'adolescent le très faible nombre de sujets inclus ne permet pas de tirer de conclusion statistiquement valide. Les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du mépolizumab administré par voie sous-cutanée chez l'enfant de 6 à 11 ans ont mis en évidence des variations considérées comme prévisibles au regard des paramètres observés chez l'adulte après prise en compte du poids corporel. Les principales conclusions ont été :

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

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

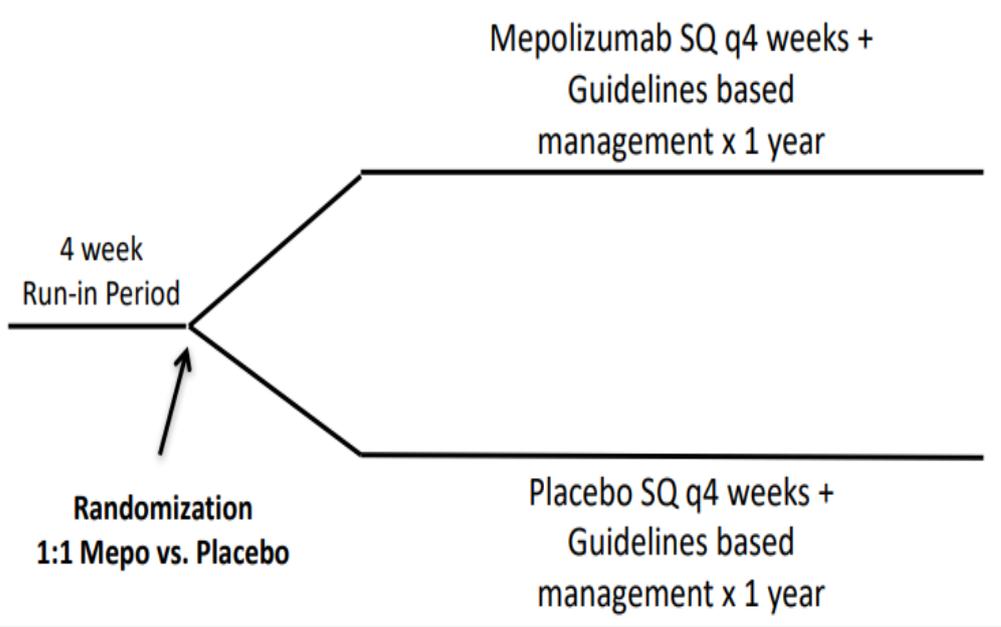
Selon la méthodologie décrite dans son « *concept paper* » de 2018⁹, l'EMA a validé l'argumentaire du laboratoire justifiant l'extrapolation des résultats d'efficacité de mépolizumab obtenus chez l'adulte à l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans. »

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation : étude MUPPITS-2

Référence	Étude MUPPITS-2 ¹⁰
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03292588
Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité du mépolizumab, comme traitement additionnel au traitement standard, en termes de réduction du taux d'exacerbations de l'asthme chez des enfants âgés de 6 à 17 ans vivant aux Etats-Unis.
Type de l'étude	Étude de phase II multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative <i>versus</i> placebo.
Date et durée de l'étude	Date de recrutement (1ère patient inclus) : 7 novembre 2017 Date de fin de l'étude : 20 avril 2021 Étude conduite dans 9 centres aux Etats-Unis.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 6 à 17 ans - Diagnostic d'asthme établi plus d'un an avant le recrutement (les patients qui ont reçu un diagnostic moins d'un an avant le recrutement ont dû

⁹ Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics." (cf https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17512_NUCALA_PIC_EI_Avis3_CT17512.pdf - page 14)

¹⁰ US National Institute of Allergy and Infectious Disease's Inner City Asthma Consortium. Jackson DJ, Bacharier LB, Gergen PJ et al. Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet*. 2022 Aug 13 ;400(10351):502-511.

Référence	Étude MUPPITS-2 ¹⁰
	<p>justifier que leurs symptômes étaient présents plus d'un an avant le recrutement)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Au moins 2 exacerbations d'asthme au cours de la dernière année nécessitant des corticoïdes oraux (CSO) et/ou une hospitalisation – Traitement en cours à l'inclusion sous propionate de fluticasone 250 µg 2 fois/jour ou équivalent pour les 6-11 ans ou sous propionate de fluticasone et salmétérol 250/50 µg 2 fois/jour ou équivalent pour les 12 ans et plus – Taux d'éosinophiles dans le sang ≥ 150 cellules/μL à l'inclusion ou <i>via</i> un des protocoles de l'ICAC¹¹ (<i>Inner-City Asthma Consortium</i>) au cours des 6 derniers mois.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Pathologies autres que l'asthme nécessitant des corticoïdes oraux – Traitement en cours par immunothérapie – Traitement en cours ou dans les 6 derniers mois par omalizumab – Affection pulmonaire préexistante autre que l'asthme – Tabagisme – Pathologies autres que l'asthme qui pourraient entraîner une élévation des éosinophiles telles que des syndromes éosinophiliques, y compris les granulomatoses éosinophiliques avec polyangéite.
Schéma de l'étude	 <p>Le schéma illustre le déroulement de l'étude. Il commence par une période de « run-in » de 4 semaines. À la fin de cette période, les participants sont randomisés à un ratio de 1:1 entre deux groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> Groupe mépolizumab : Mépolizumab SQ q4 weeks + Guidelines based management x 1 year Groupe placebo : Placebo SQ q4 weeks + Guidelines based management x 1 year <p>L'étude a comporté :</p> <ul style="list-style-type: none"> – une période de « run-in » de 4 semaines, – une période d'évaluation de 52 semaines.
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :</p> <p>Groupe mépolizumab :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 40 mg ou 100 mg de mépolizumab en fonction du poids par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines <p>Groupe placebo :</p>

¹¹ Il est à noter que nous ne disposons pas de précisions sur les protocoles ICAC (*Inner-City Asthma Consortium*).

Référence	Étude MUPPITS-2 ¹⁰
	<ul style="list-style-type: none"> – placebo (chlorure de sodium 0,9 %) par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines. <p>Traitements concomitants : traitement standard de l’asthme (corticoïdes oraux +/- bêta-agonistes à longue durée d’action [LABA]).</p>
Critère de jugement principal	<p>Nombre d’exacerbations sévères de l’asthme sur 52 semaines défini par l’utilisation de corticoïdes par voie systémique ou une hospitalisation en raison d’une exacerbation d’asthme.</p> <p>Analyse sur la population ITT (<i>Intention to treat</i>) modifiée.</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement secondaires sans contrôle de la multiplicité des analyses :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Évaluation du <i>Composite Asthma Severity Index (CASI)</i>¹² aux semaines 4, 16, 28, 40, 52 et 56 – Qualité de vie mesurée à l’aide de l’outil d’évaluation globale médecin-patient à la semaine 56¹³ – Évaluation de la fonction pulmonaire mesurée par spirométrie aux semaines 4, 16, 28, 40 et 56 – Temps avant la première exacerbation de l’asthme durant la période de traitement.
Taille de l’échantillon	<p>En considérant un taux d’exacerbations par patient et par an de 1,20 dans le groupe placebo et en estimant qu’un taux relatif d’exacerbations par patient et par an de 0,60 (entre le groupe mépolizumab et le groupe placebo) sera observé, un échantillon de 256 patients (128 patients par groupe) est nécessaire pour détecter un tel taux relatif avec une puissance de 90 %.</p> <p>En supposant qu’environ 20 % des patients randomisés ne sont pas éligibles aux critères d’inclusion de la population ITTm, il a été proposé de recruter 320 patients (160 par groupe).</p>
Méthode d’analyse des résultats	<p>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</p> <p>L’analyse primaire a comparé le taux d’exacerbations durant la période de traitement en utilisant un modèle binomial négatif appliqué à l’échantillon en ITT modifiée. Le modèle a intégré un mécanisme d’ajustement pour tenir compte du suivi différent entre les patients. Le modèle a également été ajusté en fonction du centre, du nombre d’exacerbations au cours de l’année précédant l’étude, du taux d’éosinophiles, de l’IMC et de la dose de traitement reçue (40 ou 100 mg).</p> <p>L’analyse du critère de jugement principal a été complétée par un test de permutation permettant d’évaluer le taux relatif entre les bras mépolizumab et placebo en fonction de toutes les permutations possibles d’attribution du traitement aux patients. Pour tester si le taux d’exacerbations de l’asthme durant la période de traitement a été modifié par des sous-groupes particuliers,</p>

¹² Le *Composite Asthma Severity Index (CASI)* est un outil multidimensionnel validé qui permet de déterminer la gravité de l’asthme à l’aide de cinq domaines : symptômes diurnes et utilisation de salbutamol, symptômes nocturnes et utilisation de salbutamol, traitement de fond, fonction pulmonaire et exacerbations. Le CASI varie de 0 à 17 en fonction de la sévérité de l’asthme.

¹³ Il est à noter que la validité de cet outil d’évaluation globale médecin-patient n’est pas connue.

Référence	Étude MUPPITS-2 ¹⁰
	un modèle binomial négatif du taux d'exacerbations a été développé pour évaluer l'interaction bidirectionnelle entre le traitement et divers paramètres.
	Population d'analyse
	L'analyse a été réalisée sur la population en intention de traiter modifiée (ITTm), comprenant tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose du traitement.

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 290 patients (population ITTm) ont été randomisés dans l'étude (voir Figure 1 - Diagramme de flux de l'étude MUPPITS-2) :

- 146 dans le groupe mépolizumab ;
- 144 dans le groupe placebo.

Il est à noter que cette étude a inclus exclusivement des enfants asthmatiques sévères issus de quartiers défavorisés (« *inner cities* ») de 9 grandes villes des Etats-Unis.

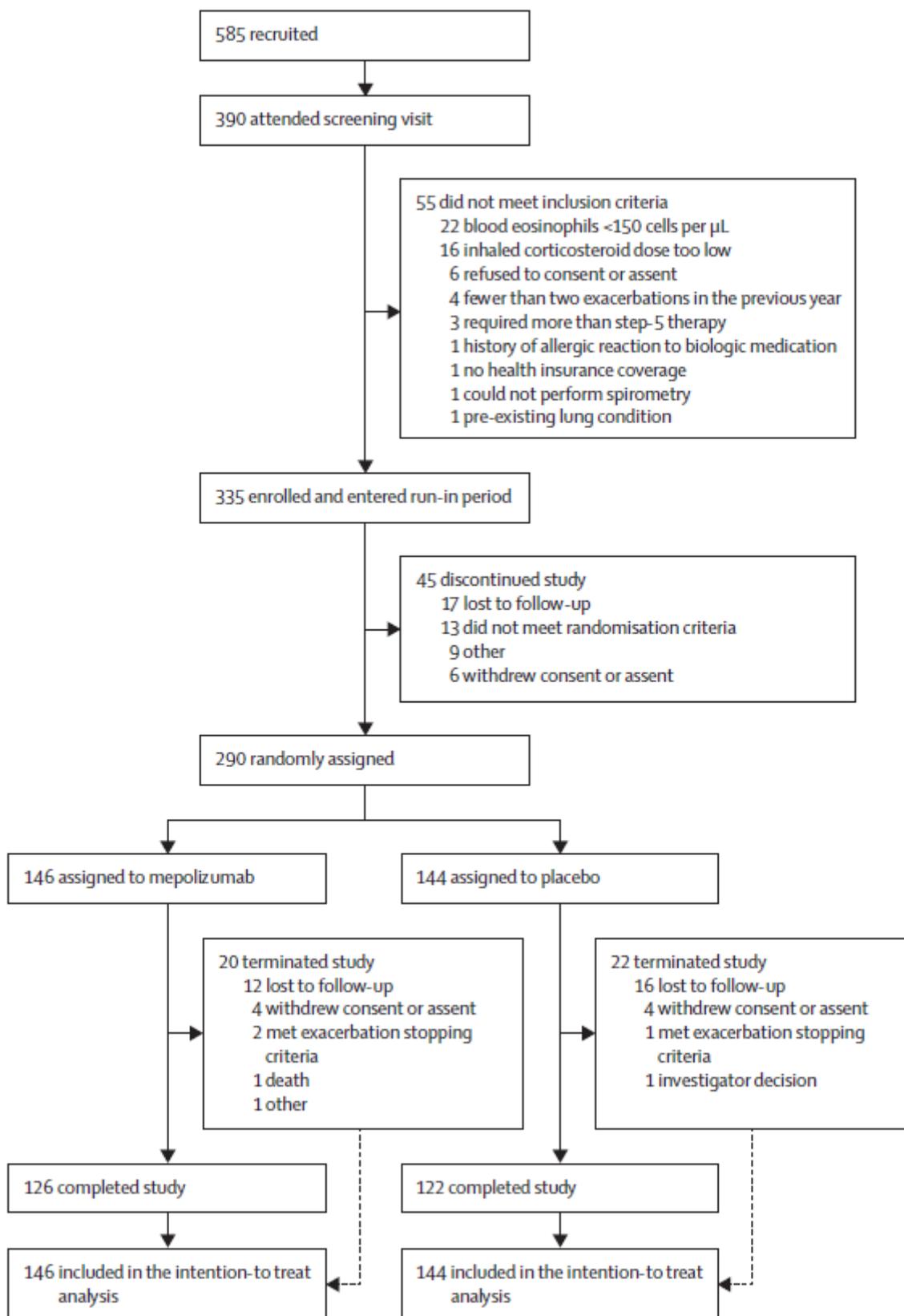


Figure 1 - Diagramme de flux de l'étude MUPPITS-2

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires entre les deux groupes traités (voir Tableau 1). La population de patients inclus était âgée en moyenne de 10 ans au moment de l'inclusion (médiane : 9,0 ; 13,0).

En ce qui concerne le stade de traitement de l'asthme à l'inclusion, 12 % des patients étaient au stade 3, 30 % étaient au stade 4 et 58% au stade 5¹⁴. Par ailleurs, 58 % des patients avaient eu au moins deux exacerbations avant l'inclusion et 42 % en avaient eu trois ou plus. Le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) prédit médian était de 94 % dans le groupe mépolizumab et de 92 % dans le groupe placebo. Enfin, **les patients avaient un taux initial d'éosinophiles sanguins médian de 430 cellules/ μ L** avec un écart interquartile (EI) compris entre 300 et 690 c'est-à-dire que **25 % des patients inclus avaient un taux d'éosinophiles compris entre 150 et 300/ μ L**.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude MUPPITS-2

	Groupe mépolizumab (N = 146)	Groupe placebo (N = 144)	Total (N =290)
Age, ans			
Médiane	10.0	10.5	10.0
Écart interquartile (EI)	(9,0 ; 13,0)	(9,0 ; 13,0)	(9,0 ; 13,0)
Sexe, n (%)			
Fille	71 (49 %)	55 (38 %)	126 (43 %)
Origine, n (%)			
Hispanique ou latino-américain	35 (24 %)	37 (26 %)	72 (25 %)
Afro-américain	106 (73 %)	97 (67 %)	203 (70 %)
Blanc	15 (10 %)	16 (11 %)	31 (11 %)
Inconnu ou non mentionné	12 (8.2 %)	15 (10 %)	27 (9.3 %)
Indien américain ou natif d'Alaska	1 (0.7 %)	1 (0.7 %)	2 (0.7 %)
Asiatique	0 (0 %)	1 (0.7 %)	1 (0.3 %)
Nombre de fumeurs au domicile, n (%)			
Un ou plus	36 (25 %)	46 (32 %)	82 (28 %)
Poids et IMC			
Poids des sujets à l'inclusion (kg), médiane (EI)	46 (32 ; 67)	48 (36 ; 65)	47 (35 ; 66)
IMC à randomisation (centile)*, médiane (EI)	87 (64 ; 98)	88 (61 ; 98)	88 (63 ; 98)
IMC \geq 95 (centile)*, n (%)	52 (36 %)	54 (38 %)	106 (37 %)
Fonction pulmonaire			
FeNO (ppm), médiane (EI)	29 (16 ; 62)	35 (19 ; 67)	34 (18 ; 64)
VEMS** prédit (%), médiane (EI)	94 (83 ; 104)	92 (79 ; 104)	93 (81 ; 104)
Ratio VEMS/CVF**, médiane (EI)	0,78 (0,69 ; 0,83)	0,76 (0,68 ; 0,82)	0,77 (0,68 ; 0,83)
Allergènes			
Nombre total de tests cutanés positifs, médiane (EI)	5 (3 ; 8)	5 (2 ; 8)	5 (3 ; 8)

¹⁴ Le stade 3 correspond au palier 5 du GINA chez les enfants et les stades 4 et 5 correspondent au palier 5 du GINA chez les adolescents.

Allergène avec un taux d'IgE \geq 0.35 kU/L, n (%)	136 (94 %)	139 (97 %)	275 (95 %)
Nombre total d'allergènes avec IgE \geq 0.35 kU/L, médiane (EI)	7 (4, 11)	8 (4, 12)	7 (4, 11)
Taux d'éosinophiles			
Éosinophiles (cellules/ μ L) au moment du screening, médiane (EI)	400 (300, 655)	455 (300, 700)	430 (300, 690)
Stade de traitement de l'asthme à l'inclusion, n (%)			
Stade 3 : Fluticasone 250 μ g 2 fois par jour	18 (12 %)	17 (12 %)	35 (12 %)
Stade 4 : Fluticasone 250 μ g plus LABA 2 fois par jour	38 (26 %)	48 (33 %)	86 (30 %)
Stade 5 : Fluticasone 500 μ g plus LABA 2 fois par jour	90 (62 %)	79 (55 %)	169 (58 %)
Nombre d'exacerbations antérieures dans les 12 derniers mois, n (%)			
Deux	86 (59 %)	82 (57 %)	168 (58 %)
Trois ou plus	60 (41 %)	62 (43 %)	122 (42 %)
Dose de traitement, n (%)			
40 mg	77 (53 %)	80 (56 %)	157 (54 %)
100 mg	69 (47 %)	64 (44 %)	133 (46 %)

* L'interprétation de l'IMC en centile est la suivante : centile $<$ 5 : insuffisance pondérale, centile \geq 5 et $<$ 85 : poids normal, centile \geq 85 et $<$ 95 : surcharge pondérale et centile \geq 95 : obésité.

** VEMS : Volume maximal expiré en 1 seconde ; CVF : Capacité vitale forcée.

→ Critère de jugement principal (population ITTm)

Le nombre d'exacerbations sévères moyen par personne et par an, défini par l'utilisation de corticoïdes par voie systémique ou une hospitalisation en raison d'une exacerbation d'asthme, a été de 0,96 (IC 95 % [0,78 ; 1,17]) dans le groupe mépolizumab et de 1,30 (IC 95 % [1,08 ; 1,57]) dans le groupe placebo, **Rate Ratio = 0,73 ; IC95 % [0,56 ; 0,96], p=0,027** (voir Figure 2¹⁵).

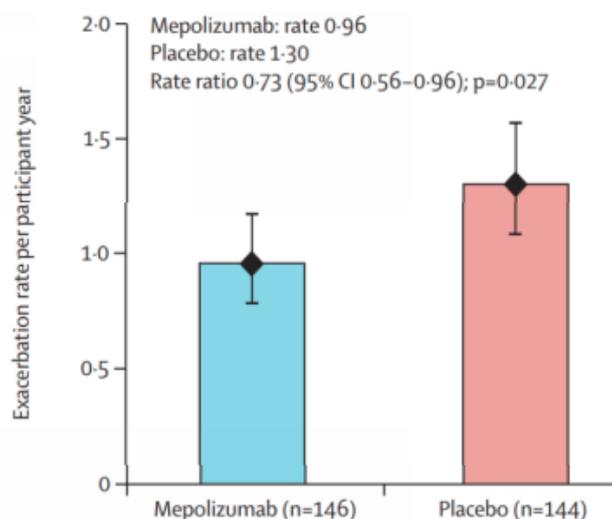


Figure 2 - Étude MUPPITS-2 : nombre d'exacerbations sévères moyen par personne et par an (critère de jugement principal, population ITTm)

¹⁵ US National Institute of Allergy and Infectious Disease's Inner City Asthma Consortium. Jackson DJ, Bacharier LB, Gergen PJ et al. Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Lancet. 2022 Aug 13 ;400(10351):502-511.

→ Critères de jugement secondaires exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.

Les résultats n'ont suggéré aucune différence entre les 2 groupes sur les critères de jugement secondaires suivants : évaluation du *Composite Asthma Severity Index* (CASI) aux semaines 4, 16, 28, 40, 52 et 56, délai avant la première exacerbation de l'asthme durant la période de traitement et évaluation de la fonction pulmonaire mesurée par spirométrie aux semaines 4, 16, 28, 40 et 56.

8.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude MUPPITS-2 avec un outil d'évaluation globale médecin-patient à la semaine 56 (il est à noter que la validité de cet outil d'évaluation n'est pas connue). La qualité de vie a été un critère exploratoire dans cette étude réalisée en double aveugle, de ce fait, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

8.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 17 juillet 2019¹⁶)

« Chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus

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

Tableau 2 : Avis NUCALA du 17 juillet 2019 : effets indésirables observés au cours des études cliniques chez l'adulte et l'adolescent¹⁷

Classe organe	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Infection pulmonaire	Fréquent
	Infection urinaire	
	Pharyngite	
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité (systémiques allergiques) *	Fréquent
	Anaphylaxie**	Rare
Affections du système nerveux	Céphalées	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

¹⁶ HAS. Avis NUCALA du 17 juillet 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3358115/fr/nucala-mepolizumab-asthme-severe-refractaire-a-eosinophiles

¹⁷ 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.

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.

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

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

Dans la population pédiatrique

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

8.3.2 Nouvelles données issues des études cliniques

8.3.2.1 Étude MUPPITS-2

L'étude de phase II MUPPITS-2 a inclus 290 patients avec un suivi durant 52 semaines.

Au total, 196 patients (67,6%) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) au cours de l'étude : 107 patients (73,3 %) dans le groupe mépolizumab et 89 patients (61,8 %) dans le groupe placebo.

Les EI rapportés en fonction des SOC (Système Classe Organe) sont synthétisés dans le Tableau 3 :

Tableau 3 : Étude MUPPITS-2 : événements indésirables rapportés en fonction des SOC (Système Classe Organe)

Événements indésirables par SOC (Système Classe Organe)	Mépolizumab N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Tous les événements indésirables post-randomisation	107 (73,3)	89 (61,8)	196 (67,6)
Infections et infestations	48 (32,9)	51 (35,4)	99 (34,1)
Affections gastro-intestinales	25 (17,1)	26 (18,1)	51 (17,6)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	23 (15,8)	15 (10,4)	38 (13,1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	27 (18,5)	11 (7,6)	38 (13,1)
Réactions au site d'injection	20 (13,7)	8 (5,6)	28 (9,7)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	13 (8,9)	15 (10,4)	28 (9,7)
Affections du système nerveux	17 (11,6)	9 (6,3)	26 (9,0)
Modifications des paramètres biologiques ou des signes vitaux	14 (9,6)	9 (6,3)	23 (7,9)
Troubles généraux	10 (6,8)	7 (4,9)	17 (5,9)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	9 (6,2)	8 (5,6)	17 (5,9)

Les EI plus fréquemment rapportés dans le groupe mépolizumab par rapport au groupe placebo ont été les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (respectivement 15,8 % et 10,4 %), les affections de la peau et du tissu sous-cutané (respectivement 18,5 % et 7,6 %) et les réactions au site d'injection (respectivement 13,7 % et 5,6 %).

Il est à noter que la fréquence et la nature des EI graves n'ont pas été précisées dans les documents fournis par le laboratoire et dans la publication de l'étude.

Au cours de l'étude, 5 épisodes d'anaphylaxie ont été rapportés (3 dans le groupe mépolizumab et 2 dans le groupe placebo), aucun n'a été considéré comme lié au traitement par les investigateurs.

Un décès à la suite d'une exacerbation ayant conduit à un arrêt cardio-respiratoire, considéré comme non lié au traitement, a été rapporté dans le groupe mépolizumab durant l'étude.

8.3.2.2 Étude Gupta *et al.* 2019

L'étude de Gupta *et al.* est une extension de l'étude de pharmacocinétique/pharmacodynamie 200363, évaluée par la Commission dans l'avis NUCALA (mépolizumab) du 17 juillet 2019¹⁸. Cette étude d'extension a pour objectif principal d'évaluer la tolérance du mépolizumab chez des enfants âgés de 6 à 11 ans avec un asthme sévère à éosinophiles. Les données d'efficacité de cette étude étant de nature exploratoire, elles ne seront pas décrites dans cet avis.

Référence	Étude Gupta <i>et al.</i> 2019 ¹⁹
Clinicaltrials.gov*	N° d'enregistrement : NCT02377427
Objectif principal de l'étude	Évaluer la tolérance, l'efficacité et la pharmacodynamie du mépolizumab chez des enfants âgés de 6 à 11 ans avec un asthme sévère à éosinophiles (≥ 150 éosinophiles/ μL au moment de l'inclusion ou ≥ 300 éosinophiles/ μL au cours de l'année précédente)
Type de l'étude	Étude d'extension ouverte, non contrôlée, à doses répétées
Date et durée de l'étude*	Date de début de l'étude : 25 août 2015 Date de fin de l'étude : 31 janvier 2018
Principaux critères d'inclusion*	<ul style="list-style-type: none"> – Patients de 6 à 11 ans au moment de l'inclusion – Diagnostic d'asthme sévère, défini selon les recommandations internationales de l'asthme (<i>National Institute of Health [NIH], Global Initiative for Asthma [GINA]</i>) au moins 12 mois avant la première visite – Inflammation des voies respiratoires liée à un asthme à éosinophiles caractérisé par : un nombre d'éosinophiles $\geq 300/\mu\text{L}$ au cours des 12 derniers mois ou un nombre d'éosinophiles $\geq 150/\mu\text{L}$ lors de la première visite – Traitement régulier par corticoïdes inhalés (CSI) ($> 200 \mu\text{g}$ par jour de fluticasone propionate ou équivalent) dans les 12 mois précédant la première visite ou sans corticoïdes oraux d'entretien – Au moins deux exacerbations au cours des 12 mois précédant la première visite et nécessitant un traitement par corticoïdes systémiques – VEMS qui suggère une obstruction persistante des voies respiratoires à la visite 1 ou 2

¹⁸ HAS. Avis NUCALA du 17 juillet 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3358115/fr/nucala-mepolizumab-asthme-severe-refractaire-a-eosinophiles

¹⁹ Gupta A, Ikeda M, Geng B *et al.* Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Nov;144(5):1336-1342.e7.

	<ul style="list-style-type: none"> – Pas de changement dans la dose ou le schéma posologique des CSI à l'inclusion et/ou du traitement d'entretien durant la période précédant l'initiation du mépolizumab – Réalisation de toutes évaluations de l'étude 200363 jusqu'à la visite 8 inclus et prise des 3 doses de mépolizumab de la partie A. – Évaluation du bénéfice/risque par l'investigateur qui confirme la poursuite du traitement par mépolizumab après l'étude 200363.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Antécédents d'asthme mettant en jeu le pronostic vital (intubation par exemple), – Antécédents de traitement par immunosuppresseurs ou de trouble d'immunodéficience
Schéma de l'étude	<p>L'étude 200363 correspond à la partie A du schéma et cette étude d'extension (Gupta et al) correspond à la partie B, de la semaine 20 à la semaine 72, soit 52 semaines de suivi.</p>
Traitements étudiés	Les patients ont reçu 40 mg ou 100 mg de mépolizumab par voie sous-cutané selon leur âge et leur poids à intervalle de 4 semaines pendant 52 semaines.
Critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> – Nombre de participants ayant rapporté un événement indésirable – Nombre de participants avec des anticorps liants et neutralisants anti-mépolizumab – Changements cliniquement significatifs des paramètres vitaux – Changements cliniquement significatifs des paramètres biologiques
Critères de jugement secondaires exploratoires	<ul style="list-style-type: none"> – Variation du taux d'éosinophiles sanguin à la semaine 32, 44, 56, 68, 72 et 80 par rapport à l'inclusion – Incidence des exacerbations d'asthme – Variation des scores moyens ACQ-7, ACQ-5 et C-ACT par rapport à la valeur d'inclusion aux semaines 32, 44, 56, 68, 72 et 80 de l'étude. <p>NB. : En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères d'efficacité ne seront pas présentés dans cet avis car ils sont purement exploratoires.</p>
Taille de l'échantillon	<p>La taille de l'échantillon a été déterminée en se basant sur les précédentes études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie. Il a été déterminé qu'un échantillon de 16 à 32 patients était suffisant pour maintenir la précision dans l'estimation de l'exposition.</p> <p>36 enfants âgés de 6 à 11 ans ont été inclus dans la partie A de cette étude et 29 enfants âgés de 6 à 11 ans ont été inclus dans la partie B.</p>
Méthode d'analyse des résultats	Toutes les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant la population ayant reçu au moins une dose de mépolizumab dans la partie B. Les critères d'évaluation ont été évalués à l'aide de statistiques descriptives appropriées (moyenne, moyenne géométrique, médiane, écart-type).

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 29 enfants ont terminé l'étude d'extension (un patient inclus a été retiré de l'étude en raison du non-respect du protocole et d'une mauvaise observance aux visites de contrôle et à la prise du traitement médicamenteux).

La majorité des enfants (90 %) ont reçu les 13 doses de traitements, en moyenne 355 jours sous traitement. L'exposition au mépolizumab a été de 29,2 années-patients.

Au total, 27 enfants (90 %) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été la bronchite (n=9), les céphalées (n=8) et l'exacerbation de l'asthme (n=7).

Parmi les 27 enfants ayant rapporté au moins un EI, 8 (27 %) ont eu un EI qui a été considéré comme lié au mépolizumab par l'investigateur ; il s'agissait de céphalées (n=4), de douleurs abdominales hautes (n=3) et de fièvre (n=2). La majorité des EI rapportés durant le traitement ont été d'intensité modérée.

Des EI graves ont été rapportés chez 7 enfants (23 %), aucun n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur (exacerbation de l'asthme, choc anaphylactique dû à une allergie aux arachides, épistaxis et pneumonie).

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

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

Le résumé des risques du PGR de NUCALA (mépolizumab) (version 7.2 du 23 juin 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Réactions systémiques incluant les anaphylaxies
Risques importants potentiels	– Altérations de la réponse immunitaire (néoplasmes) – Altérations de la tolérance cardiovasculaire
Informations manquantes	– Utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite – Tolérance du mépolizumab chez les enfants avec GEPA (Granulomatose éosinophilique avec polyangéite) – Tolérance du mépolizumab chez les patients avec GEPA avec menace vitale ou organique

8.3.4 Données issues des PSUR

Le profil de tolérance de NUCALA (mépolizumab) rapporté dans le PBRER couvrant la période du 24 septembre 2020 au 23 septembre 2021 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 « arthrite » et « arthrite rhumatoïde » ont été analysés et clos (signaux réfutés).

8.3.5 Données issues du RCP

« Chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus

Le tableau ci-dessous [du RCP] présente les effets indésirables observés au cours des deux études contrôlées contre placebo chez des patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles ayant reçu 100 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée (études MENSA et SIRIUS ; n = 263). Au

cours des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été les céphalées, les réactions au site d'injection et les dorsalgies.

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.

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

Dans la 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. »

8.4 Résumé & discussion

L'examen initial de NUCALA (mépolizumab) dans le traitement de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les enfants âgés de 6 ans et plus et les adolescents avait principalement reposé sur :

- une analyse post hoc des données du sous-groupe des adolescents de 12 ans et plus inclus dans deux études cliniques de phase III : MENSA (précédemment évaluée par la CT dans son avis du 21/09/2016) et MUSCA (non évaluée par la CT). Ces deux études ont inclus respectivement 25 et 9 adolescents âgés de 12 ans ou plus ;
- une étude de pharmacocinétique/pharmacodynamie 200363 conduite en ouvert chez 36 enfants âgés de 6 à 11 ans atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles ;
- une analyse d'extrapolation de l'efficacité du mépolizumab de l'adulte à l'adolescent et à l'enfant âgé de 6 ans et plus. Ce plan de développement, basé sur l'extrapolation des données cliniques

obtenues chez l'adulte, a été validé par le Comité Pédiatrique de l'EMA dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique de NUCALA.

Les principaux résultats de ces études ont été examinés par la Commission dans l'avis du 17 juillet 2019²⁰.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation du service médical rendu (SMR), de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) et de la place dans la stratégie thérapeutique de la spécialité NUCALA (mépouzumab) 100 mg, et de sa demande d'inscription du complément de gamme (NUCALA [mépouzumab] 40 mg, solution injectable en seringue préremplie, boîte de 1 seringue préremplie) sont :

- les résultats de l'étude MUPPITS-2 : étude interventionnelle de phase II, randomisée, en double aveugle, comparative *versus* placebo, réalisée aux Etats-Unis par le *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID), ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité du mépouzumab comme traitement additionnel au traitement standard sur la réduction du taux d'exacerbations de l'asthme chez des enfants âgés de 6 à 17 ans ;
- les résultats de l'étude Gupta *et al.* (2019) : extension de l'étude de pharmacocinétique/pharmacodynamie 200363, ayant pour objectif principal d'évaluer la tolérance et l'efficacité du mépouzumab chez les enfants âgés de 6 à 11 ans avec un asthme sévère à éosinophiles. Les données d'efficacité de cette étude étant de nature exploratoire (étude en ouvert et non comparative), seules les données de tolérance sont prises en compte dans cet avis.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude de phase II MUPPITS-2 a inclus 290 patients (population ITTm) qui ont été randomisés selon le ratio 1 : 1 :

- 146 dans le groupe mépouzumab à la posologie de 40 mg ou 100 mg en fonction du poids par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines
- et 144 dans le groupe placebo.

Il est à noter que cette étude a inclus exclusivement des enfants asthmatiques sévères issus de quartiers défavorisés de 9 grandes villes des Etats-Unis.

En ce qui concerne le stade de traitement de l'asthme à l'inclusion, la population incluse présentait un asthme sévère puisque 12 % des patients étaient au stade 3, 30 % étaient au stade 4 et 58 % au stade 5²¹. Par ailleurs, il est à noter que **seulement 25 % des patients inclus avaient un taux d'éosinophiles compris entre 150 et 300/μL, le taux initial d'éosinophiles sanguins médian était de 430 cellules/μL.**

Le critère de jugement principal (population ITTm) qui correspondait au **nombre d'exacerbations sévères moyen par personne et par an**, défini par l'utilisation de corticoïdes par voie systémique ou une hospitalisation en raison d'une exacerbation d'asthme, a été de 0,96 (IC 95 % [0,78 ; 1,17]) dans le groupe mépouzumab et de 1,30 (IC 95 % [1,08 ; 1,57]) dans le groupe placebo (**Rate Ratio = 0,73 ; IC95 % [0,56 ; 0,96], p=0,027**).

Les critères de jugement secondaires ont été de nature exploratoire en l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des analyses.

²⁰ HAS. Avis NUCALA du 17 juillet 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3358115/fr/nucala-mepouzumab-asthme-severe-refractaire-a-eosinophiles

²¹ Le stade 3 correspond au palier 5 du GINA chez les enfants et les stades 4 et 5 correspondent au palier 5 du GINA chez les adolescents.

La qualité de vie des patients a été analysée avec un outil d'évaluation globale médecin-patient à la semaine 56 (validité de cet outil non connue) ; s'agissant d'un critère exploratoire dans cette étude réalisée en double aveugle, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

→ Tolérance

Parmi les 290 patients inclus dans l'étude MUPPITS 2, avec un suivi durant 52 semaines, 196 patients (67,6 %) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) au cours de l'étude : 107 patients (73,3 %) dans le groupe mépolizumab et 89 patients (61,8 %) dans le groupe placebo. **Les EI plus fréquemment rapportés dans le groupe mépolizumab par rapport au groupe placebo ont été les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (respectivement 15,8 % et 10,4 %), les affections de la peau et du tissu sous-cutané (respectivement 18,5 % et 7,6 %) et les réactions au site d'injection (respectivement 13,7 % et 5,6 %).**

Dans l'étude d'extension Gupta *et al.* (2019), 27 enfants (90 %) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été la bronchite (n=9), les céphalées (n=8) et l'exacerbation de l'asthme (n=7). **Les EI qui ont été considérés comme liés au traitement par mépolizumab ont été les céphalées (n=4), les douleurs abdominales hautes (n=3) et la fièvre (n=2).** La majorité des EI rapportés durant le traitement ont été d'intensité modérée.

En conclusion, le profil de tolérance du mépolizumab chez les enfants de 6 ans et plus et chez les adolescents semble similaire à ce qui a été observé chez l'adulte et aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.

→ Discussion

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation du SMR, de l'ASMR et de la place dans la stratégie thérapeutique de la spécialité NUCALA (mépolizumab) 100 mg, et de sa demande d'inscription du complément de gamme (NUCALA [mépolizumab] 40 mg, solution injectable en seringue préremplie, boîte de 1 seringue préremplie) repose sur les résultats de l'étude MUPPITS-2 qui démontrent la supériorité du mépolizumab par rapport au placebo sur le nombre d'exacerbations sévères moyen par personne et par an (critère de jugement principal) avec le mépolizumab par rapport au placebo chez les enfants âgés de 6 ans et plus et les adolescents ayant un asthme sévère à éosinophiles avec une quantité d'effet modeste (Rate Ratio = 0,73 ; IC95 % [0,56 ; 0,96], p=0,027).

La portée des résultats est néanmoins limitée par les points suivants :

- l'étude MUPPITS-2 a inclus des enfants asthmatiques sévères issus de quartiers péri-urbains défavorisés des Etats-Unis dont les conditions sanitaires, sociales et environnementales (surpoids, stress, suivi médical inadéquat, pollution) pouvant limiter l'extrapolation des résultats à la population française ;
- compte tenu des conditions sanitaires défavorisées des patients inclus (difficulté d'accès aux soins), un biais de prise en charge lié au suivi attentionné apporté par le contexte de l'étude clinique ne peut être exclu ;
- une absence de donnée robuste de qualité de vie ;
- un suivi des enfants limité à un an dans un contexte d'évolution possible vers une aggravation de l'asthme.

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 supplémentaire sur la mortalité et sur la qualité de vie.

En conséquence, NUCALA (mépouzumab) apporte une réponse partielle supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

8.5 Programme d'études

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

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
201536	Cette étude est conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité du mépouzumab chez des sujets asthmatiques sévères chinois présentant une inflammation éosinophilique. Un total de 300 sujets seront randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir soit le mépouzumab, soit un placebo, en plus du traitement standard existant. La durée maximale de l'étude sera de 56 semaines.	Fin de l'étude en Q4 2022
201956	Il s'agit d'un programme d'accès à long terme (LAP) qui vise à soutenir la fourniture de mépouzumab, jusqu'à ce qu'il soit disponible sur le marché, aux sujets éligibles atteints d'asthme sévère qui ont participé à une étude clinique sur le mépouzumab sponsorisée par GSK dans l'asthme sévère. Les sujets admissibles commenceront à prendre le mépouzumab dans les six mois suivant la dernière visite prévue du sujet dans le cadre de l'étude clinique précédente. Pour chaque sujet, le rapport bénéfice/risque sera évalué tout au long de l'étude pour justifier la poursuite du traitement par mépouzumab.	Fin de l'étude en Q3 2022
206785	Il s'agit d'une étude de non-infériorité évaluant le taux d'exacerbation, les mesures additionnelles de contrôle de l'asthme et la tolérance chez des patients adultes et adolescents atteints d'asthme sévère à éosinophiles traités avec GSK3511294 en comparaison avec mépouzumab et benralizumab.	Fin de l'étude en Q3/Q4 2024

8.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Asthme sévère à éosinophiles chez l'adulte		
RAMSES (Étude Recherche sur les AsthMes SEvèreS)	Étude de cohorte observationnelle prospective multicentrique, réalisée à la demande de la Commission de la Transparence et visant à décrire la prise en charge des patients asthmatiques sévères, en France, en conditions réelles de prescription et d'utilisation avec un suivi minimum de 5 ans.	Fin de l'étude en 2025
REALITI-A	Étude de cohorte observationnelle prospective multicentrique, évaluant l'efficacité et la tolérance de NUCALA chez les adultes en pratique courante de soins dans plusieurs pays (hors France), avec notamment la réalisation d'analyses en sous-groupes selon le taux d'éosinophiles sanguins avec un suivi de 24 mois.	Fin de l'étude fin 2021
REDES	Étude de cohorte observationnelle rétrospective espagnole, multicentrique conduite chez des patients atteints d'asthme sévère à éosinophiles et traités par mépouzumab en pratique courante, visant à comparer le taux annuel d'exacerbations significatives entre les 12 mois pré-traitement par rapport à la période de 12 mois après l'initiation au mépouzumab.	Étude terminée en 2021
Bronchopneumopathie chronique obstructive		
MATINEE (NCT04133909)	Étude multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèle évaluant le bénéfice du mépouzumab en association à un traitement de fond chez les patients atteints d'exacerbations de la BPCO modérées à sévères.	Q4 2023

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

MANDARA ²²	Phase III, randomisée, double aveugle, groupe parallèle, multicentrique pendant 52 semaines qui compare l'efficacité et la tolérance du benralizumab 300mg versus mépolizumab 300 mg par voie sous-cutanée conduit chez des patients atteints de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) en récidive ou réfractaire recevant un traitement standard	2024
E-MERGE ²² (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	N/A
218065	Étude en vie réelle de suivi de patients pédiatriques atteints de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) après une première dose de traitement par mépolizumab.	Fin de l'étude en 2030
Étude à la demande de l'EMA	Étude non interventionnelle, multicentrique ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de mépolizumab chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de GEPA	2031

Syndrome hyperéosinophilique

Programme d'accès compassionnel et étendu	104317 : « <i>An Open-Label Compassionate Use Access and Long-Term Access Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects With Hypereosinophilic Syndrome.</i> » 201956: « <i>A Long-term Access Programme for Subjects With Severe Asthma Who Participated in a GSK-sponsored Mepolizumab Clinical Study.</i> » 112562: « <i>Expanded Access to Mepolizumab for Patients With Hypereosinophilic Syndrome</i> » ²³	Clôture du programme après commercialisation dans les pays concernés
SPHERE	215360: « <i>A 52 weeks, open-label, single arm study to investigate the efficacy and safety of mepolizumab SC in patients aged 6 to 17 years with hypereosinophilic syndrome (SPHERE)</i> »	Fin de l'étude en 2025

9. Place dans la stratégie thérapeutique

Comme chez l'adulte, les objectifs de la prise en charge pharmacologique de l'asthme chez les enfants âgés de 6 et plus et chez les adolescents résident dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant : la réduction des symptômes, la prévention des exacerbations, la réduction des limitations dans la vie quotidienne et la limitation des effets indésirables dus aux traitements pharmacologiques.

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

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

L'escalade thérapeutique de l'asthme sévère chez l'enfant de plus de 6 ans et plus et chez l'adolescent fait appel en dernier recours à la corticothérapie par voie orale et aux biothérapies. Cependant, en

²² Programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC) sur les vascularites auxquels le GFEV participe : <https://www.vascularites.org/phrc-avec-participation-du-gfev/>

²³ Expanded Access to Mepolizumab for Patients With Hypereosinophilic Syndrome : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00244686>

pédiatrie, la corticothérapie orale ne peut être utilisée que ponctuellement en cure courte compte-tenu du risque d'effets indésirables. Parmi les biothérapies, l'omalizumab (XOLAIR) dans l'asthme sévère allergique, le mépolizumab (NUCALA) dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles et le dupilumab (DUPIXENT) dans l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2 ont actuellement l'AMM chez l'enfant à partir de 6 ans en France.

La stratégie d'adaptation des traitements définie par le GINA 2022²⁴ pour l'enfant de 6 ans et plus est synthétisée dans la Figure 3 - Recommandations GINA 2022 pour la prise en charge thérapeutique de l'asthme chez les enfants âgés de 6 ans et plus.

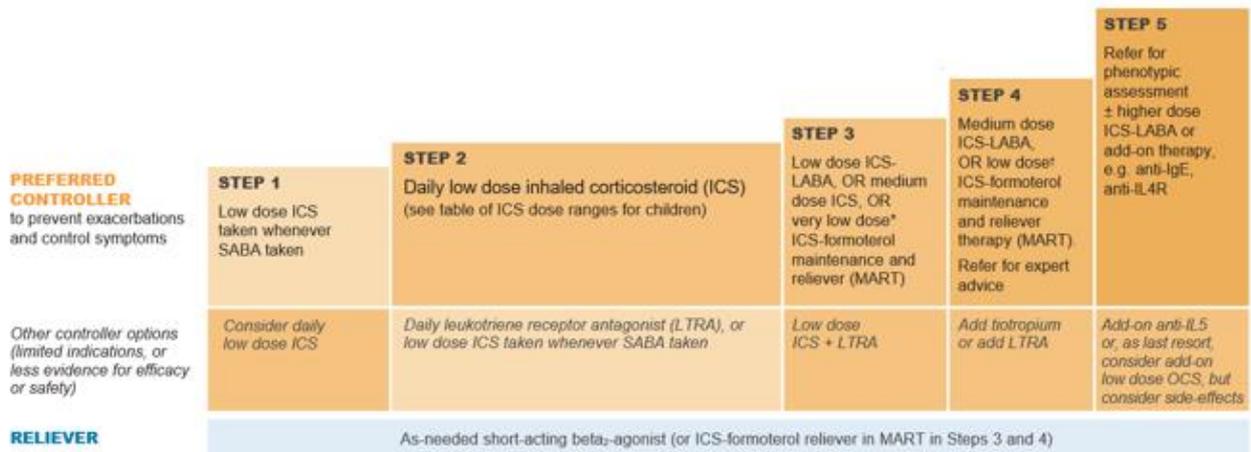


Figure 3 - Recommandations GINA 2022 pour la prise en charge thérapeutique de l'asthme chez les enfants âgés de 6 ans et plus.

La stratégie d'adaptation des traitements définie par le GINA 2022²⁴ pour les adolescents de 12 à 18 ans est synthétisée dans la Figure 4.

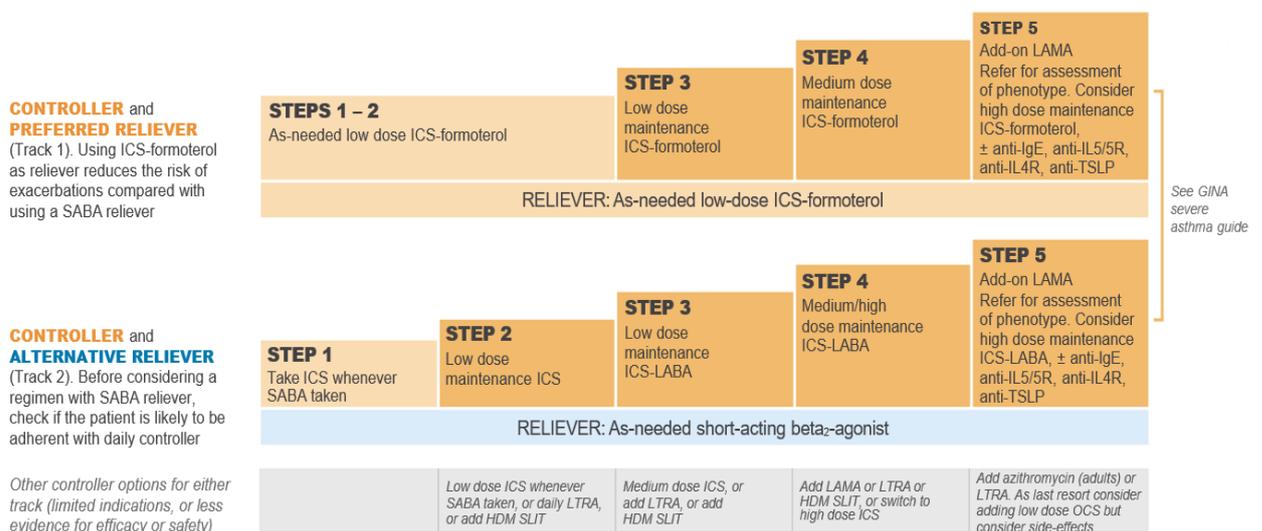


Figure 4 - Recommandations GINA 2022 pour la prise en charge thérapeutique de l'asthme chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans.

Place de NUCALA (mépolizumab) dans la stratégie thérapeutique :

²⁴ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2022.

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

La Commission définit les enfants âgés de 6 ans et plus et les adolescents susceptibles de bénéficier de NUCALA (mépouzumab) comme suit :

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

ET

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

Les enfants âgés de 6 ans et plus et les adolescents dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.

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

10. Conclusions de la Commission

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

10.1 Service Médical Rendu

- L'asthme sévère non contrôlé a un retentissement majeur sur la qualité de vie et est associé à un risque d'exacerbations sévères qui peuvent engager le pronostic vital.
- La spécialité NUCALA (mépouzumab) entre dans le cadre d'un traitement de fond à visée symptomatique chez les enfants âgés de 6 et plus et chez les adolescents ayant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de NUCALA (mépouzumab) est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques (autres biothérapies).
- NUCALA (mépouzumab) est une option thérapeutique en traitement additionnel de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles limitée à certains enfants âgés de 6 ans et adolescents (cf. Place dans la stratégie thérapeutique)

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de l'asthme sévère,
- de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert chez les enfants et les adolescents atteints d'asthme sévère non contrôlé ;
- de la réponse partielle supplémentaire au besoin identifié en raison de :

- l'impact supplémentaire attendu sur la morbidité mais en l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie ;
- l'absence de démonstration d'un éventuel impact sur l'organisation des soins ;

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NUCALA (mépilizumab) est important uniquement en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les enfants âgés de 6 ans et plus et chez les adolescents répondant aux critères suivants :

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

ET

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

Les enfants âgés de 6 ans et plus et les adolescents dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.

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

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM chez les enfants âgés de 6 ans et plus et chez les adolescents répondant aux critères définis ci-dessus pour lesquels le service médical rendu est important.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques chez les enfants âgés de 6 ans et plus et chez les adolescents.

Taux de remboursement proposé : 65 %

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de supériorité de NUCALA (mépilizumab) par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle, chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, sur le taux annualisé d'exacerbations sévères d'asthme à 52 semaines, critère de jugement cliniquement pertinent avec une quantité d'effet modeste (Rate Ratio = 0,73 ; IC95 % [0,56 ; 0,96], p=0,027) ;
- de son profil de tolérance acceptable ;
- du besoin médical partiellement couvert chez les enfants de 6 ans et plus ayant un asthme sévère non contrôlé malgré un traitement optimisé ;

mais au regard :

- des conditions sanitaires, sociales et environnementales (surpoids, stress, suivi médical inadéquat, pollution) des enfants inclus dans l'étude MUPPITS-2 pouvant limiter l'extrapolation des résultats à la population française ;
- de l'absence de donnée disponible au long cours (étude de 52 semaines) concernant l'évolution de l'asthme chez les enfants traités par mépolizumab ;
- de l'absence de donnée robuste de qualité de vie ;

la Commission de la Transparence considère que NUCALA (mépolizumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les enfants âgés de 6 ans et plus et chez les adolescents.

10.3 Population cible

La population cible de NUCALA (mépolizumab) correspond aux adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus ayant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles avec un taux d'éosinophiles $\geq 150/\mu\text{L}$.

En France, l'asthme touche plus de 4 millions de personnes. D'après les données de l'IRDES de 2006²⁵, chez les enfants âgés de 5 à 10 ans, 10 % des garçons et 6 % des filles seraient asthmatiques. D'après l'enquête nationale de santé en milieu scolaire 2003-2008²⁶, la prévalence de l'asthme actuel chez des enfants de CM2 et de 3ème était de l'ordre de 10 %²⁷. Après extrapolation à la population française des enfants âgés de 6 à 17 ans inclus ($n= 10\ 100\ 000$)²⁸, et malgré les limites de cette estimation, 1 010 000 enfants âgés de 6 à 17 ans seraient asthmatiques en 2022.

Dans une étude réalisée aux Etats-Unis, 0,4 % des enfants et adolescents de moins de 17 ans pris en charge pour un asthme avaient un traitement correspondant à un stade sévère (corticothérapie à dose élevée associée à au moins un autre traitement de contrôle de l'asthme)²⁹. Ainsi, **4 040 enfants âgés de 6 à 17 ans auraient un asthme sévère en France en 2022.**

Dans une étude évaluant un programme d'accompagnement thérapeutique chez l'enfant et l'adolescent ayant un asthme non contrôlé, une escalade thérapeutique n'était considérée nécessaire que chez 45 % des patients³⁰. Ainsi, en France, 1 818 enfants âgés de 6 à 17 ans avec un asthme sévère seraient éligible à une biothérapie.

D'après une analyse de la cohorte française COBRA-PED (analyse non publiée), 52 % des enfants âgés de 6 à 12 ans atteints d'asthme sévère non contrôlé avaient un taux d'éosinophiles $\geq 150/\mu\text{L}$.

Par conséquent, la population cible de NUCALA (mépolizumab) chez les enfants âgés de 6 ans et plus et les adolescents ayant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles avec un taux d'éosinophiles $\geq 150/\mu\text{L}$ peut être estimée au maximum à 950 patients.

²⁵ IRDES. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Janvier 2011.

²⁶ Delmas MC, Guignon N, Leynaert B, Com-Ruelle L, Annesi-Maesano I, Chardon O, Fuhrman C. Évolution de la prévalence de l'asthme chez l'enfant en France : enquêtes nationales de santé en milieu scolaire 2003-2008. Bull Epidemiol Hebd 2014;20:360-5.

²⁷ 9,7 % (IC 95 % [8,9 ; 10,5]) chez des enfants de CM2 et 9,7 % (IC 95 % [8,9 ; 10,4]) chez des enfants de 3^{ème}.

²⁸ Données INSEE disponibles au 1^{er} janvier 2022.

²⁹ Suruki, R., C. Carroll, H. Mullerova, and K. Davis. "Prevalence of Severe Eosinophilic Asthma in Pediatric Asthma Patients Identified in a US Healthcare Claims Database." In 112th International Conference of the American Thoracic Society (ATS), A1731. San Francisco, CA; USA.

³⁰ Bracken, M., L. Fleming, P. Hall, N. Van Stiphout, C. Bossley, E. Biggart, N. M. Wilson, and A. Bush. 2009. 'The importance of nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma', Arch Dis Child, 94: 780-4.

11. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Le dosage de NUCALA (mépouzumab) à 40 mg en seringue préremplie est particulièrement adapté à la posologie dans l'asthme sévère chez les enfants de 6 à 11 ans.

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 20 mai 2022. Date d'examen et d'adoption : 5 octobre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui : Gregory Pariente Foundation (GPF)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	NUCALA 100 mg, poudre pour solution injectable – Flacon (verre) – 100 mg – Boîte de 1 flacon (34009 300 383 5 2) NUCALA 100 mg, solution injectable en seringue préremplie – Seringue préremplie (verre) – 1 ml (100 mg/ml) - Boite de 1 seringue préremplie (34009 301 863 3 6) NUCALA 100 mg, solution injectable en stylo prérempli – Seringue préremplie (verre) en stylo prérempli – 1 ml (100 mg/ml) - Boite de 1 stylo prérempli (34009 301 863 4 3) NUCALA 100 mg, solution injectable en stylo prérempli – Seringue préremplie (verre) en stylo prérempli – 1 ml (100 mg/ml) - Boite de 3 (3x1) stylos préremplis (conditionnement multiple) (34009 302 505 6 3) NUCALA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie – Seringue préremplie (verre) – 0,4 ml (40 mg/0,4 ml) - Boite de 1 seringue préremplie (34009 302 504 3 3)
Demandeur	GLAXOSMITHKLINE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 02/12/2015 dans le traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez l'adulte. Extension de l'indication chez l'enfant ≥ 6 ans et l'adolescent (procédure centralisée) : 27/08/2018 Complément de gamme (procédure centralisée) : 31/07/2019 (stylo prérempli et seringue préremplie) Extensions d'indications (procédure centralisée) : 12/11/2021 – Dans la polypose naso-sinusienne (chez l'adulte) – Dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (à partir de 6 ans) – Dans le syndrome hyperéosinophilique (chez l'adulte) Complément de gamme (procédure centralisée) : 29/04/2022 (seringue préremplie, dosage 40 mg : adapté à la posologie dans l'indication "asthme sévère à éosinophiles" pour les enfants de 6 à 11 ans).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Pour la spécialité NUCALA 40 mg Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie, en pédiatrie, ou en allergologie.

	Médicament d'exception. Pour la spécialité NUCALA 100 mg Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) 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