

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **NUCALA** (mépilizumab), anticorps monoclonal anti-IL5

#### **Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles**

#### L'essentiel

- ▶ NUCALA a l'AMM en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles
- ▶ Il doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.
- ▶ Il est réservé aux adultes ayant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles défini par un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 300/\mu\text{L}$  dans les douze derniers mois  
ET au moins un des 2 critères suivants :
  - $\geq 2$  épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral ( $\geq 3$  jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ;
  - un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

#### Stratégie thérapeutique

- L'asthme sévère nécessite le recours à un traitement de fond par une association de corticoïdes inhalés (CI) à doses modérées ou fortes et de bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA), éventuellement complété par d'autre(s) bronchodilatateur(s) ou anti-inflammatoire(s) (stade 4 de traitement de la classification GINA) ;
- En cas d'asthme sévère non contrôlé par l'association de CI et LABA, sont ajoutés au traitement de fond : des corticoïdes par voie orale (CO) ou injectable, l'omalizumab en cas d'asthme allergique ou le mépilizumab en cas d'asthme à éosinophiles.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**  
NUCALA est une alternative chez les patients atteints d'un asthme sévère réfractaire à éosinophiles.  
La Commission a défini les patients susceptibles de bénéficier de mépilizumab (Cf. « l'essentiel »)  
Des incertitudes persistent sur la définition des critères diagnostiques de l'asthme à éosinophiles et celle des critères permettant d'identifier en pratique clinique les patients les plus susceptibles de bénéficier du mépilizumab.

#### Données cliniques

- L'efficacité du mépilizumab a été évaluée versus placebo au cours de trois études cliniques randomisées, en double aveugle sur une période allant de 24 à 52 semaines :
  - Une étude de recherche de dose ayant inclus 616 patients atteints d'asthme sévère non contrôlé a montré une diminution des exacerbations cliniques significatives d'asthme après 52 semaines dans les groupes mépilizumab comparativement au placebo : 2,40 exacerbations/an dans le groupe placebo versus 1,15 à 1,46 dans les groupes mépilizumab, soit une réduction du risque d'exacerbations de 39 % à 52 % selon les dosages correspondant à environ une exacerbation évitée en moyenne par an par patient sous mépilizumab par rapport au placebo. Aucune relation dose-réponse n'a été observée.
  - Une étude ayant inclus 576 patients atteints d'asthme sévère non contrôlé à éosinophiles a montré une diminution des exacerbations cliniques d'asthme après 32 semaines dans les bras mépilizumab

comparativement au placebo : 1,74 exacerbation/an dans le groupe placebo versus 0,83 à 0,93 dans les groupes mépolizumab soit une réduction du risque d'exacerbations de 47 % à 53 % selon les dosages correspondant à environ une exacerbation évitée en moyenne par an, par patient sous mépolizumab par rapport au placebo.

- Une étude a évalué l'efficacité de mépolizumab sur l'épargne cortisonique chez 135 patients atteints d'asthme sévère non contrôlé à éosinophiles après 24 semaines. Le mépolizumab a été associé à une diminution modeste des doses CO : la dose de CO a été diminuée chez 64 % des patients du groupe mépolizumab versus 44 % dans le groupe placebo et 54 % des patients du groupe mépolizumab ont atteint une dose de CO  $\leq$  5 mg/jour versus 32 % dans le groupe placebo.

Dans le cadre des études cliniques, le mépolizumab n'a pas été associé à une majoration du risque d'infections, de réactions systémiques (allergiques ou non) et de cancers. L'incidence des anticorps anti-mépolizumab a été de 6 % pour le mépolizumab 100 mg SC et 2 % pour toutes les formes IV combinées.

## Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle
- Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie

## Intérêt du médicament

- 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 définis ci-dessus (cf. « l'essentiel ») :  
Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre. Le service médical rendu par NUCALA est insuffisant dans les autres situations.
- Prenant en compte :
  - 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.NUCALA apporte une amélioration du service médical rendu\*\* mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 22 juin 2016 (CT-14895)  
disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »