

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 15 JUIN 2022

mépolizumab

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

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement NUCALA 100 mg (mépolizumab) dans le traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et la chirurgie.

Avis défavorable au remboursement dans le traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques **ou** la chirurgie.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge de la polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques **et** par la chirurgie, au même titre que DUPIXENT (dupilumab).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Il n'existe pas à ce jour de recommandations françaises sur la prise en charge de la PNS.

Les recommandations européennes sur la prise en charge de la rhinosinusite et des polypes nasaux (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EPOS) propose un schéma de prise en charge de la PNS en fonction de l'intensité des symptômes, évaluée grâce à une échelle EVA et par un examen endoscopique. Les recommandations américaines sont cohérentes avec les recommandations européennes.

Les corticostéroïdes locaux constituent le traitement de référence de la PNS quelle que soit la sévérité des symptômes.

Lorsque celle-ci est sévère et les symptômes très importants, le recours à une corticothérapie systémique en cure courte peut être envisagé. Les antibiotiques ne sont utilisés qu'en cas de surinfection.

En cas de symptômes insuffisamment contrôlés après au moins 1 à 2 cures de corticostéroïdes systémiques (CSS), la chirurgie est proposée en cas de PNS invalidante et résistante à un traitement médical bien conduit, bien observé et suffisamment prolongé. Elle peut être répétée.

L'EPOS a retenu 5 critères pour l'utilisation des biothérapies :

- le recours à des CSS dans les 2 dernières années ;
- une preuve de maladie inflammatoire de type 2 ;
- une dégradation significative de la qualité de vie ;
- une perte significative de l'odorat ;
- le diagnostic d'un asthme associé.

Il considère que pour être éligible à une biothérapie :

- 3 critères doivent être remplis sur 5 pour les patients présentant des antécédents de chirurgie pour PNS ;
- 4 critères sur 5 chez les patients sans antécédent de chirurgie pour PNS.

Après 16 semaines de traitement et en l'absence de réponse à ces critères, le traitement par biothérapie doit être interrompu. Dans le cas contraire, le traitement est poursuivi et à nouveau évalué après 1 an. La réponse aux biothérapies devrait être évaluée selon les critères suivants :

- la réduction de la taille des polypes nasaux ;
- la réduction du recours aux CSS ;
- l'amélioration de la qualité de vie ;
- l'amélioration de l'odorat ;
- la réduction de l'impact des comorbidités.

Place du médicament

NUCALA (mépolizumab) peut être utilisé, en tant que biothérapie, dans le respect du RCP, en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale pour les patients adultes ayant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie.

Il subsiste des incertitudes, faute d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du mépolizumab au-delà de 1,5 an d'après les données cliniques disponibles.

En l'absence de donnée comparative versus DUPIXENT (dupilumab), ayant fait l'objet d'un développement concomitant, la place de NUCALA (mépolizumab) par rapport à cette spécialité ne peut être précisée.

Faute de donnée, NUCALA (mépolizumab) n'a pas de place après échec uniquement des corticoïdes systémiques ou de la chirurgie seule.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	NUCALA est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les patients adultes présentant une polyposé naso-sinusienne (PNS) sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques <u>et/ou</u> la chirurgie.
SMR	IMPORTANT dans traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les patients adultes présentant une polyposé naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques <u>et</u> la chirurgie.
ASMR	<p>INSUFFISANT dans traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les patients adultes présentant une polyposé naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques <u>ou</u> la chirurgie.</p> <p>Chez les patients insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et la chirurgie</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration, dans la population de l'étude (traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une PNS sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques <u>et</u> la chirurgie), de la supériorité du mépolizumab par rapport au placebo, en termes de réduction de l'extension de la polyposé et de l'obstruction nasale, de récupération du sens olfactif, d'amélioration de la qualité de vie et de la réduction du recours aux corticostéroïdes systémiques (CSS) ou à la chirurgie ; - de la pertinence clinique de ces critères d'évaluation et des résultats montrant une quantité d'effet importante par rapport à placebo ; - du profil de tolérance acceptable du mépolizumab dans la PNS similaire à celui dans les autres indications ; <p>Mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des incertitudes sur la durée optimale de traitement en l'absence de donnée d'efficacité et tolérance à long terme ; - du besoin médical partiellement couvert par l'existence d'alternatives ; <p>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 la polyposé naso-sinusienne insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques <u>et</u> par la chirurgie, au même titre que DUPIXENT (dupilumab).</p> <p>Dans les autres situations de l'AMM : sans objet</p>
ISP	NUCALA (mépolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>NUCALA (mépolizumab) peut être utilisé, en tant que biothérapie, dans le respect du RCP, en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale pour les patients adultes ayant une polyposé naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie.</p> <p>Il subsiste des incertitudes, faute d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du mépolizumab au-delà de 1,5 an d'après les données cliniques disponibles.</p> <p>En l'absence de donnée comparative versus DUPIXENT (dupilumab), ayant fait l'objet d'un développement concomitant, la place de NUCALA (mépolizumab) par rapport à cette spécialité ne peut être précisée.</p> <p>Faute de donnée, NUCALA (mépolizumab) n'a pas de place après échec uniquement des corticoïdes systémiques ou de la chirurgie seule.</p>
Population cible	Environ 5 080 patients.
Recommandations	<ul style="list-style-type: none"> ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge : Médicament d'exception dans l'indication. ► Demande de données <p>La Commission souhaite la mise en place d'une étude observationnelle descriptive de l'exposition à NUCALA (mépolizumab) comme traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polyposé naso-</p>

sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et la chirurgie, dont l'objectif sera de décrire :

- les caractéristiques des patients traités, notamment l'âge, les caractéristiques de la maladie, les traitements antérieurs (type de chirurgie et cures de corticoïdes),
- l'évolution clinique des patients,
- le nombre de recours à la chirurgie et aux cures de corticoïdes systémiques.

La Commission souhaite que les résultats de ces études soient déposés dans un délai maximal de 5 ans.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'une extension d'indication de NUCALA (mépolizumab) sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics à la suite de l'obtention le 12 novembre 2021 d'une nouvelle indication :

« Traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne (PNS) sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques (CSS) **et/ou** la chirurgie. »

Par rapport à l'indication de l'AMM, le laboratoire sollicite l'inscription dans l'indication restreinte suivante : « Traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques **et** la chirurgie. »

Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la commission doit évaluer l'extension d'indication dans l'entièreté de l'AMM. Par conséquent, le présent avis porte sur l'indication suivante :

« Traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne (PNS) sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques (CSS) **et/ou** la chirurgie. »

NUCALA (mépolizumab) a aussi une AMM :

- dans la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez l'adulte (avis du 21 septembre 2016) et l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans et plus (avis du 17 juillet 2019) ;
- en traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite chez les patients âgés de 6 ans et plus (avis du 20 avril 2022) ;
- en traitement additionnel, chez les patients adultes qui présentent un syndrome hyperéosinophilique insuffisamment contrôlé et sans cause secondaire non hématologique identifiable (avis du 20 avril 2022).

Le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1k qui inhibe la signalisation de l'IL-5, cytokine majeure impliquée dans la cascade inflammatoire.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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).

03 POSOLOGIE

Polypose naso-sinusienne

Adultes

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

Nucala est destiné à un traitement au long cours. Des traitements alternatifs peuvent être envisagés chez les patients chez qui aucune réponse au traitement n'est observé après 24 semaines de traitement. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 24 semaines.

Population pédiatrique

Enfants âgés de moins de 18 ans

La sécurité et l'efficacité du mépolizumab chez les enfants âgés de moins de 18 ans présentant une polypose naso-sinusienne n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

04 BESOIN MEDICAL

La polypose naso-sinusienne (PNS) est une forme particulière de rhinosinusite chronique caractérisée par le développement bilatéral et multifocal de tumeurs bénignes, les polypes, dans les cavités nasales et sinusiennes de la face. Contrairement aux PNS secondaires (de mucoviscidose, dyskinésie ciliaire, pathologies dysimmunitaires), la PNS primitive est la rhinosinusite chronique la plus fréquente et elle débute à l'âge adulte.

Dans environ 15% des cas, la PNS primitive s'intègre dans une maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine qui associe hypersensibilité à l'aspirine, asthme et PNS¹. Elle est également associée à un asthme dans 20 à 40% des cas.

Selon les recommandations européennes de l'European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS)², le diagnostic de la PNS repose sur :

- un examen clinique qui révèle la présence pendant au moins 12 semaines d'au moins 2 symptômes :
 - o dont l'un doit être la congestion/obstruction nasale ou la rhinorrhée ;
 - o et/ou une douleur/pression faciale ;
 - o et/ou la réduction ou la perte de l'odorat ;
- et la présence de polypes visibles dans les 2 fosses nasales à l'examen endoscopique des méats moyens.

L'examen tomodensitométrique des sinus n'est pas utile au diagnostic de PNS mais est indiqué dans le bilan préopératoire si une chirurgie est envisagée.

La PNS est une maladie d'étiologie inconnue. Chez la majorité des patients, la PNS est associée à une réponse inflammatoire de type 2. Le développement des polypes et leur persistance résulte du

¹ Cahill, K.N., Johns, C.B., Cui, J., et al. Automated identification of an aspirin-exacerbated respiratory disease cohort. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(3):819-825.e6.

² Fokkens W.J., Lund, V.J., Hopkins C., et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. Rhinology.2020;S29:1-464.

caractère chronique de la réponse inflammatoire et du remodelage de la muqueuse naso-sinusienne qui en découle.

Dans les formes les plus sévères de la PNS, l'inflammation entraîne une obstruction des sinus et des cavités nasales par les polypes. Cette obstruction permanente peut être complète et empêcher la respiration nasale. Elle est responsable d'une rhinorrhée continue, d'algies faciales périorbitaires ou frontales et d'un risque de surinfection.

Les symptômes considérés comme ayant l'impact le plus important sur la qualité de vie sont la congestion/obstruction nasale et la perte de l'odorat.

La congestion nasale peut notamment entraîner des conséquences sur le sommeil, l'audition et la perte de l'odorat.

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de la PNS est de :

- soulager les symptômes (l'obstruction nasale et les troubles de l'odorat étant les plus gênants) et améliorer la qualité de vie ;
- maintenir le contrôle de la maladie en visant une dose minimale efficace de corticostéroïdes et en évitant la chirurgie ;
- réduire les complications et les récidives.

La stratégie thérapeutique actuelle de la PNS repose sur un schéma de prise en charge graduelle basé sur l'intensité des symptômes et le degré d'extension des polypes.

Les corticostéroïdes par voie nasale associés à un lavage par solution saline constituent le traitement de première intention de la PNS quelle que soit la sévérité des symptômes.

Lorsque les symptômes sont sévères, ou en cas d'échec des corticostéroïdes locaux ou si le degré d'extension des polypes est élevé, l'utilisation de corticostéroïdes systémiques (CSS) est préconisée en cure courte de 5 à 10 jours au maximum 1 à 2 fois par an. Leur utilisation est limitée afin d'éviter les complications potentiellement graves liées à cette classe thérapeutique à court et à long terme.

Les antibiotiques ne sont utilisés qu'en cas de surinfection.

La chirurgie de la PNS est une chirurgie fonctionnelle réalisée sous anesthésie générale, par voie endoscopique endonasale. Elle est indiquée en cas de PNS sévère et résistante à un traitement médical bien conduit, bien observé et suffisamment prolongé. En pratique, elle est préconisée en cas de symptômes insuffisamment contrôlés après 1 à 2 cures de CSS prescrites en plus des corticostéroïdes administrés par voie nasale. La chirurgie est contre-indiquée de façon temporaire chez les patients asthmatiques dont les symptômes ne sont pas contrôlés.

Malgré les options de traitements disponibles, le soulagement des symptômes ou le contrôle de la maladie dans ses formes sévères, sont partiels et transitoires^{3,4,5,6} :

- un soulagement partiel des symptômes est ainsi rapporté dans 90% des cas après un traitement exclusif par corticothérapie locale ;
- la corticothérapie systémique est efficace mais en raison du risque de complications son utilisation est limitée dans le temps ;
- la chirurgie permet de soulager les symptômes d'obstruction nasale mais apporte un bénéfice clinique moindre sur la récupération du sens olfactif. Ce bénéfice clinique diminue au fur et à mesure des reprises chirurgicales.

Il n'existe pas à ce jour de traitement médicamenteux ou chirurgical efficace au long cours chez les patients souffrant d'une PNS insuffisamment contrôlée par des CSS et la chirurgie.

³ Aukema, A.A., Mulder, P.G. and Fokkens, W.J. Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate nasal drops reduces need for sinus surgery. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):1017-23.

⁴ Bassiouni, A. and Wormald, P.J. Role of frontal sinus surgery in nasal polyp recurrence. *Laryngoscope*. 2013;123(1): 36-41.

⁵ Wynn, R. and Har-El, G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *Laryngoscope*. 2004;114(5): 811-3.

⁶ Mendelsohn, D., Jeremic, G., Wright, E.D., et al. Revision rates after endoscopic sinus surgery: a recurrence analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011;120(3):162-6.

Il existe donc un besoin médical chez les patients souffrant de PNS sévère insuffisamment contrôlée par les CSS et/ou la chirurgie à disposer de traitements permettant un meilleur contrôle de la maladie et améliorant la qualité de vie. Le besoin médical dans cette indication est donc partiellement couvert.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de NUCALA (mépolizumab) sont les thérapeutiques utilisées en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une PNS sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie

05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui/non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge oui/non
DUPIXENT (dupilumab) SANOFI-AVENTIS FRANCE	Non	Traitemen t additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polyposis naso- sinusienne (PNS) sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie.	16/09/2020	Important	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none">- de la démonstration, dans la population de l'AMM (traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une PNS sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie), de la supériorité du dupilumab par rapport au placebo, tous deux en association à une corticothérapie par voie nasale, en termes de réduction de l'extension de la polyposis et de l'obstruction nasale, de récupération du sens olfactif, d'amélioration de la qualité de vie et de la réduction du recours aux corticostéroïdes systémiques (CSS) ou à la chirurgie ;- de la pertinence clinique de ces critères d'évaluation et des résultats montrant une quantité d'effet importante par rapport à placebo ;- du profil de tolérance acceptable du dupilumab dans la PNS similaire à celui dans les autres indications ; <p>Mais :</p> <ul style="list-style-type: none">- des incertitudes sur la quantité d'effet réelle du médicament, dans la population pour laquelle la prise en charge est sollicitée qui correspond à un sous-groupe des deux études, en raison du caractère exploratoire de ces analyses non prévues au protocole et de l'absence de données après 1 an ;- du besoin médical partiellement couvert par l'existence des alternatives (nouvelles chirurgies chez certains patients) ;	Oui

				la commission de la Transparence considère que DUPIXENT (dupilumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge de la polyposé naso-sinusienne insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie.	
--	--	--	--	--	--

XOLAIR (omalizumab) a obtenu une AMM en traitement additionnel aux corticoïdes intranasaux, dans le traitement de la polyposé naso-sinusienne sévère chez les adultes insuffisamment contrôlés par les corticoïdes intranasaux. À ce jour, le laboratoire exploitant n'a pas sollicité de prise en charge par l'Assurance Maladie de XOLAIR (omalizumab) dans cette indication, ce médicament n'est donc pas remboursable dans cette indication.

De plus, les médicaments actuellement utilisés et poursuivis au même stade thérapeutique dans la PNS sont :

- les corticostéroïdes par voie nasale en traitement quotidien (cf. Tableau 1) :
 - NASONEX (mométasone) ;
 - FLIXONASE (fluticasone) ;
 - RHINOCORT (budésonide) ;
- et les corticostéroïdes administrés par voie orale en cures courtes :
 - BETNESOL, CELESTENE (bétaméthasone) ;
 - CORTANCYL, SOLUPRED (prednisolone) ;
 - DECTANCYL (dexaméthasone) ;
 - MEDROL (méthylprednisolone).

Tableau 1 : Corticoïdes actuellement disponibles dans le traitement de la PNS

Nom (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Pris en charge Oui/Non
Corticostéroïdes par voie nasale						
NASONEX (mométasone) <i>MSD FRANCE</i>	Non	Traitemennt de la polypose nasale chez les adultes à partir de 18 ans	16/05/2018 (Renouvellement d'inscription)	Modéré	NA	Oui
FLIXONASE (fluticasone) <i>GlaxoSmithKline</i>	Non	Traitemennt symptomatique de la polypose naso-sinusienne de l'adulte	16/05/2018 (Renouvellement d'inscription)	Modéré	NA	Oui
RHINOCORT (budésonide) <i>Astra Zeneca</i>	Non	Traitemennt symptomatique de la polypose nasale de l'adulte	16/09/2015 (Renouvellement d'inscription)	Modéré	NA	Oui
Corticostéroïdes systémiques						
BETNESOL (bétaméthasone) <i>ALFASIGMA France</i>	Non	Polypose naso-sinusienne	16/05/2018 (Renouvellement d'inscription)	Important	NA	Oui
CELESTENE (bétaméthasone) <i>MSD FRANCE</i>	Non	Polypose naso-sinusienne	05/10/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important	NA	Oui
CORTANCYL (prednisolone) <i>SANOFI-AVENTIS France</i>	Non	Polypose naso-sinusienne	21/11/2018 (Renouvellement d'inscription)	Important	NA	Oui
SOLUPRED (prednisolone) <i>SANOFI-AVENTIS France</i>	Non	Polypose naso-sinusienne	01/07/2015 (Renouvellement d'inscription)	Important	NA	Oui
DECTANCYL (dexaméthasone) <i>SANOFI-AVENTIS France</i>	Non	Polypose naso-sinusienne	21/01/2015 (Renouvellement d'inscription)	Important	NA	Oui
MEDROL (methylprednisolone) <i>PFIZER PFE FRANCE</i>	Non	Polypose naso-sinusienne	05/10/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important	NA	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La chirurgie (polypectomie ou ethmoïdectomie) est réalisée en cas de PNS invalidante et résistante à un traitement par corticothérapie locale (au long cours) et systémique (cures courtes).

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de NUCALA (mépolizumab) dans le traitement de la PNS sévère chez les patients insuffisamment contrôlés par des CSS et la chirurgie sont DUPIXENT (dupilumab) et pour certains patients, une nouvelle chirurgie qui peut être une alternative en cas de récidive tardive.

Néanmoins, DUPIXENT (dupilumab) ayant fait l'objet d'un développement concomitant, il n'est pas attendu de comparaison directe par rapport à ce médicament.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUÉE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

L'AMM aux Etats-Unis a été octroyée dans l'indication suivante : traitement additionnel d'entretien de la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux (CRSwNP) chez les patients adultes de 18 ans et plus présentant une réponse inadéquate aux corticostéroïdes nasaux.

Cette indication est similaire à celle validée par l'EMA.

► Prise en charge dans l'Union européenne

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non : préciser s'il s'agit d'un refus de prise en charge (en résumant l'argumentaire) ou si c'est en raison d'une absence de demande de prise en charge	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne	En cours	-
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	En cours	-
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

07.1 Inscription dans l'asthme sévère chez l'adulte (21 septembre 2016)

Date de l'avis (motif de la demande)	21 septembre 2016 (Inscription)
Indication	NUCALA est indiqué chez l'adulte, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.
SMR (libellé)	<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 ;• ET• au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ;• OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois. <p>Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.</p> <p>Le service médical rendu par NUCALA est insuffisant dans les autres situations.</p>
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 ;• ET<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 facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.</p>
ASMR (libellé)	<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 élevées en

	<p>association ou des corticoïdes oraux ; cet effet était d'autant plus marqué que le taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion était élevé ;</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <i>Asthma Control Questionnaire (ACQ)-5</i> ; • 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>
Etudes demandées	La Commission de la transparence souhaite la mise en place d'un recueil de données descriptives sur les patients débutant un traitement par mépolizumab.

07.2 Extension d'indication dans l'asthme sévère chez l'enfant âgé de 6 ans et plus (17 juillet 2019)

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

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 ; • ET <ul style="list-style-type: none"> ◦ Des patients ayant eu au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA). ◦ OU des patients traités par corticothérapie orale sur une période prolongée. <p>Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.</p>
ASMR (libellé)	<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>
Etudes demandées	<p>Sans objet.</p>
Autres recommandations	<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>

07.3 Inscription de nouvelles présentations dans l'asthme sévère chez l'enfant âgé de 6 ans et plus (20 novembre 2019)

Date de l'avis (motif de la demande)	20 novembre 2019 (Inscription)
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.
SMR (libellé)	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 :

	<ul style="list-style-type: none"> • Un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{L}$ dans les douze derniers mois ; • ET <ul style="list-style-type: none"> ○ Au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ; ○ OU des patients traités par corticothérapie orale sur une période prolongée. <p>Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.</p> <p>Le service médical rendu par NUCALA est insuffisant dans les autres situations.</p>
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 ; • ET <ul style="list-style-type: none"> ○ Des patients ayant eu au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA). ○ OU des patients traités par corticothérapie orale sur une période prolongée. <p>Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.</p>
ASMR (libellé)	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.

07.4 Modification des conditions d'inscription (24 juin 2020)

Date de l'avis (motif de la demande)	24 juin 2020 (Modification de l'AMM)
Modification apportée	<p>Conditions de prescription et de délivrance :</p> <p>« Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie et en pédiatrie. »</p>
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).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance du mépolizumab dans le traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les patients adultes ayant une polyposé naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie s'appuient sur l'étude SYNAPSE (NCT03085797), étude de phase III randomisée en double aveugle contrôlée évaluant l'efficacité et la tolérance du mépolizumab 100 mg administré par voie sous-cutanée (SC) versus placebo, chez des patients, traités pendant 52 semaines, ayant une PNS bilatérale et déjà traités par au moins une chirurgie.

Le laboratoire a également fourni des données complémentaires issues de l'étude MPP111782 (NCT01362244), étude de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance du mépolizumab 750 mg IV par rapport au placebo, pendant 24 semaines. Compte tenu de la posologie et de la voie d'administration du mépolizumab employées dans cette étude non conforme à celles de l'AMM, les résultats de cette étude ne sont pas présentés.

08.1 Efficacité

Référence ⁷	Etude SYNAPSE
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03085797
Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité et la tolérance du mépolizumab 100 mg par rapport à un placebo en termes de : <ul style="list-style-type: none">- variation du score endoscopique de polyposé nasale NPS (variant de 0 à 8, cf. annexe) entre l'inclusion et la 52^e semaine ;- variation de l'obstruction nasale selon une échelle visuelle analogique (EVA variant de 0 à 10) entre l'inclusion et la 52^e semaine (cf. annexe).
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double-aveugle, en groupe parallèle, comparative versus placebo, stratifiée par pays.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 25/05/2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 11/12/2019 Étude réalisée dans 86 centres dans 11 pays (aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Homme ou femme âgés de 18 ans et plus ;- PNS bilatérale diagnostiquée par endoscopie ou par tomodensitométrie ;- Au moins une chirurgie pour l'ablation de polypes nasaux dans les 10 ans précédents. La chirurgie concernait toutes les interventions entraînant une incision et l'ablation du tissu des polypes nasaux de la cavité nasale (polypectomie) mais n'incluait pas les interventions pour dilater le passage nasal (comme la sinusoplastie par ballonnet, l'insertion de stents enrobés, l'injection directe de stéroïdes) ou toute autre thérapie sans ablation de tissu des polypes nasaux.- Traitement par corticoïdes intranasaux pendant au moins 8 semaines avant l'inclusion ;- Présence de symptômes de rhinosinusite chronique définie par :<ul style="list-style-type: none">o la présence pendant au moins 12 semaines d'au moins 2 des symptômes suivants :<ul style="list-style-type: none">▪ congestion/obstruction/blocage nasal▪ ou écoulement nasal (goutte-à-goutte nasal antérieur ou postérieur)o et au moins un des symptômes suivants :<ul style="list-style-type: none">▪ écoulement nasal (goutte-à-goutte nasal antérieur ou postérieur)

⁷ Han JK and al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Resp Med. 2021;9(10):1141-1153.

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ douleur/pression au niveau de la face ▪ réduction ou perte de l'odorat. <ul style="list-style-type: none"> - Présence de symptômes de PNS sévère définie par : <ul style="list-style-type: none"> ○ un score de symptômes d'obstruction selon l'EVA > 5 sur un score maximal de 10 et une gravité correspondant à la nécessité d'une chirurgie telle que décrite par un score de symptômes globaux > 7 sur un score total de 10, ○ et un score de polypose nasale de 5 sur un score maximal de 8 (avec un score minimum de 2 à chaque narine).
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Polypes antrochoanaux, déviation de la cloison nasale obstruant une narine, rhinite médicamenteuse ; - Chirurgie intranasale ou des sinus (polypectomie, ballon de dilatation ou insertion de stent nasaux) dans les 6 mois précédents la visite 1 ou contre-indication à une chirurgie des polypes nasaux selon l'avis de l'investigateur ; - Affections confondantes notamment la mucoviscidose, la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (également appelée syndrome de Churg-Strauss) ; - Exacerbation de l'asthme nécessitant une hospitalisation dans les 4 semaines précédant le recrutement, chez des patients ayant utilisé des corticostéroïdes systémiques (y compris des corticostéroïdes oraux) dans les 4 semaines précédant l'inclusion ou prévoyant d'utiliser de tels médicaments pendant la période en double aveugle ou présentant des modifications de dose de corticostéroïdes intranasaux dans le mois précédent le recrutement.
Schéma de l'étude	<p>L'étude était divisée en 3 phases (cf. Figure 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phase de recrutement : pour chaque patient, la durée de recrutement maximale était de 4 semaines. L'éligibilité des patients dans l'étude était évaluée. Les patients étaient randomisés dans un groupe de traitement. - Phase de traitement en double aveugle : les patients recevaient le traitement toutes les 4 semaines en fonction du groupe de randomisation. Un total de 13 doses devait être administrées. L'évaluation des critères de jugement était prévue à la semaine 52 soit 4 semaines après la dernière dose de traitement. - Phase de suivi sans traitement de 24 semaines pour les 200 premiers patients.
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe mépolizumab :</u> mépolizumab, 100 mg, voie sous-cutanée, une injection toutes les 4 semaines en addition au traitement standard.</p> <p><u>Groupe placebo :</u> placebo, voie sous-cutanée, une injection toutes les 4 semaines en addition au traitement standard.</p>

	<p>Le traitement standard comportait : des inhalations intranasales quotidiennes de furoate de mométasone, des irrigations salines intranasales et des cures de corticostéroïdes systémiques et/ou antibiotiques.</p> <p>La durée de traitement prévue au protocole était de 52 semaines soit 13 doses toutes les 4 semaines.</p> <p>Les traitements concomitants autorisés étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - corticostéroïdes inhalés : le dosage ne devait pas être modifié entre le recrutement et la fin de l'étude ; - corticostéroïdes par voie orale (prednisolone, prednisone ou méthylprednisolone) en traitement de courte durée et à faible dose ; - antagoniste des récepteurs aux leucotriènes et immunothérapies allergéniques qui étaient débutées avant le recrutement et dont le dosage ne devait pas être modifié entre le recrutement et la fin de l'étude ; - traitement de fond de l'asthme pour les patients asthmatiques pendant toute la durée de l'étude ; - traitement de secours à tout moment pendant la durée de l'étude ; - traitement antibiotique pour la polyposé naso-sinusienne.
Co-critère de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> - Variation du score endoscopique de polyposé nasale (NPS) entre l'inclusion et la 52^e semaine évalué par un comité de revue indépendant (population ITT) - Variation du score d'obstruction nasale selon l'EVA entre l'inclusion et la 52^e semaine évalué par le patient quotidiennement pour les dernières 24 heures (population ITT).
Critères de jugement secondaires	<p><u>Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient, dans l'ordre suivant :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Délai avant la chirurgie nasale suivante, évaluation de la probabilité par Kaplan-Meyer plot et défini par le délai entre le 1^{er} jour de traitement et le jour de la 1^{ère} chirurgie nasale, chirurgie invasive résultant en une incision et une ablation de tissu (polypectomie) ; 2. Variation du score de symptômes total selon l'échelle EVA entre l'inclusion et la 52^e semaine, évalué par le patient ; 3. Variation du score total SNOT-22 (score variant de 0 à 110, cf. annexe) entre l'inclusion et la 52^e semaine, évalué par le patient ; 4. Proportion de patients (en pourcentage) nécessitant un corticostéroïde systémique (CSS) pour la polyposé naso-sinusienne ; 5. Variation du score composite incluant l'obstruction nasale, l'écoulement nasal, les mucosités dans la gorge et la perte de l'odorat selon l'échelle EVA entre l'inclusion et la 52^e semaine, évalué par le patient ; 6. Variation du score de la perte de l'odorat selon l'échelle EVA entre l'inclusion et la 52^e semaine, évalué par le patient. <p><u>Critère de jugement secondaire non hiérarchisé :</u></p> <p>Pour les patients asthmatiques, variation du score ACQ-5 (cf. annexe) évaluant le contrôle de l'asthme entre l'inclusion et la 52^e semaine.</p> <p>Les critères de jugement secondaires ont été évalués dans la population ITT.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Le calcul du nombre de patients nécessaire est fondé sur une hypothèse de supériorité des 2 co-critères de jugement principaux (scores NPS et EVA d'obstruction nasale) à 52 semaines ainsi que sur le premier critère secondaire hiérarchisé (délai jusqu'à chirurgie) et sur les résultats des différences entre les groupes (placebo et mépolizumab) de l'étude MPP111782 sur ces 3 critères.</p> <p>Un total de 200 patients par groupe de traitement devait permettre de démontrer une différence statistiquement significative pour chacun de ces 3 critères avec une puissance de 90% et un risque alpha bilatéral de 0,05.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des co-critères de jugement principaux</u></p> <p>Les différences de médianes de la variation par rapport à l'inclusion des co-critères de jugement principaux et leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%) devaient être analysées selon un modèle de régression utilisant la méthode de bootstrapping avec le traitement, la région géographique, le score à l'inclusion et le taux d'éosinophiles à l'inclusion comme covariables. Pour chaque co-critère de jugement principal, le calcul de la probabilité p comparant les 2 groupes de</p>

traitement devait être fondé sur un test non paramétrique de la somme des rangs de Wilcoxon.

Pour les co-critères de jugement principaux, les analyses en sous-groupe suivantes étaient prévues au protocole : patients asthmatiques (oui ou non), maladie respiratoire aggravée par l'aspirine (oui ou non), nombre de chirurgies antérieures (1, 2 ou ≥ 2), taux d'éosinophiles à l'inclusion ($\leq 0,3$; $>0,3 \leq 0,5$; $>0,5 \leq 0,7$; $>0,7$ GI/L), région (Europe, Etats-Unis, reste du monde), âge (18- <40 , 40- <65 , ≥ 65 ans), sexe (masculin ou féminin), ethnie (africain, Amérique ou africain d'Amérique, caucasien, asiatique, autre).

Des analyses de sensibilité sur les patients ayant subi une chirurgie pour la PNS et sur les données manquantes fondées, respectivement sur la plus mauvaise valeur observée avant la chirurgie et sur l'exclusion des patients, étaient prévues au protocole.

Analyse des critères de jugement secondaires

Le délai avant la chirurgie nasale suivante devait être évalué selon un modèle de Cox à risques proportionnels avec le groupe de traitement et la région géographique comme variables fixes et le score NPS à l'inclusion, le score d'obstruction nasale selon l'échelle EVA à l'inclusion, le taux d'éosinophiles à l'inclusion et le nombre antérieur de chirurgie (1, 2, >2) à l'inclusion comme variables continues.

Les critères de jugement secondaires suivants devaient être analysés de la même manière que les co-critères de jugement principal :

- variation du score de symptômes total selon l'échelle EVA entre l'inclusion et la 52^e semaine
- variation du score composite incluant l'obstruction nasale, l'écoulement nasal, les mucosités dans la gorge et la perte de l'odorat selon l'échelle EVA entre l'inclusion et la 52^e semaine
- variation du score de la perte de l'odorat selon l'échelle EVA entre l'inclusion et la 52^e semaine
- variation du score SNOT-22 entre l'inclusion et la 52^e semaine.

La proportion de patients ayant nécessité une corticothérapie systémique pour la PNS à la semaine 52 devait être analysée selon un modèle de régression logistique. L'odds ratio (OR) comparant les 2 traitements devait être estimé en utilisant la distribution marginale observée de la covariable de l'échantillon. Le modèle a inclus le groupe de traitement et la région géographique comme variables fixes et le nombre de cure(s) de CSS dans les 12 mois (0, 1, >1), le score NPS à l'inclusion, le score d'obstruction nasale selon l'échelle EVA à l'inclusion et le taux d'éosinophiles à l'inclusion comme variables continues.

Séquence hiérarchique

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés devaient être analysés si les 2 co-critères de jugement principaux étaient statistiquement significatifs selon une séquence hiérarchique, dans l'ordre suivant :

1. délai avant la chirurgie nasale suivante
2. variation du score de symptômes total selon l'échelle EVA
3. variation du score total SNOT-22
4. proportion de patients nécessitant un CSS pour la PNS
5. variation du score composite incluant l'obstruction nasale, l'écoulement nasal, les mucosités dans la gorge et la perte de l'odorat selon l'échelle EVA
6. variation du score de la perte de l'odorat selon l'échelle EVA.

Afin de garantir une gestion du risque alpha, le seuil de significativité statistique du premier critère de jugement de la séquence hiérarchique devait être déterminé par le seuil de significativité statistique achevé pour les 2 co-critères de jugement principaux. Le seuil de significativité statistique des critères de jugement suivants de la séquence hiérarchique devait être déterminé par le seuil de significativité achevé aux critères de jugement secondaires précédant de la séquence hiérarchique.

	<p>Population d'analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> Population Intent-To-Treat (ITT) : patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement. La population ITT a été utilisée pour les analyses d'efficacité. Population Per Protocole (PP) : patients de la population ITT qui n'ont pas fait l'objet de déviations au protocole qui pourraient avoir un impact du critère de jugement principal. La population PP a été utilisée pour les analyses de sensibilité des co-critères de jugement principal. Population de tolérance : patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement. La population de tolérance a été utilisée pour les analyses de tolérance.
--	---

Résultats

► Effectifs

Un total de 407 patients a été inclus dans l'étude (population ITT) : 206 patients dans le groupe mépolizumab et 201 patients dans le groupe placebo.

Un total de 57 (14%) patients a arrêté le traitement dont 23 (11%) patients dans le groupe mépolizumab et 34 (17%) patients dans le groupe placebo (cf. Figure 2).

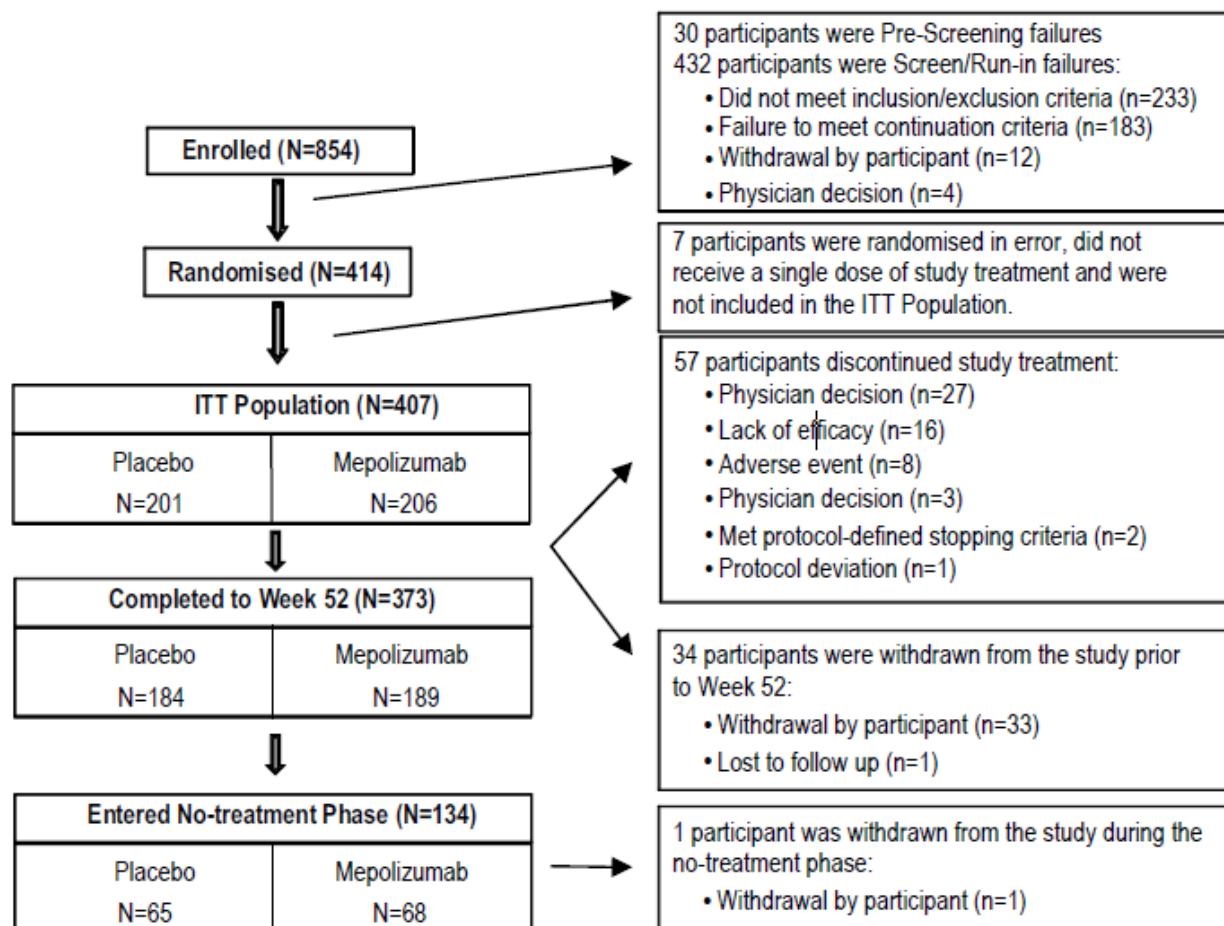


Figure 2 : Étude SYNPASE – Répartition des patients dans l'étude

Une proportion importante de déviations majeures au protocole (244, soit 60% des patients) a été identifiée dont 114 (55%) dans le groupe mépolizumab et 130 (65%) patients dans le groupe placebo. Les principales raisons de déviations majeures au protocole concernaient les évaluations (69 patients dans le groupe mépolizumab et 91 patients dans le groupe placebo) pour lesquelles un

nombre important d'échantillons d'analyses biologiques étaient souillées. Seuls les patients ayant une déviation majeure au protocole pouvant influencer les résultats du critère de jugement principal ont été exclus de la population per protocole (PP), cf. Tableau 2).

Tableau 2 : Étude SYNAPSE – Populations d'analyse

Nombre de patients	Placebo	Mépolizumab	Total
Randomisé	207	207	414
Population ITT	201	206	407
Population PP	187	194	381
Population de tolérance	201	206	407

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

La majorité des patients était de sexe masculin (65%) et l'âge moyen des patients était de 48,8 ans. Tous les patients avaient eu au moins une chirurgie dans les 10 dernières années. Les patients inclus dans l'étude avaient une PNS d'une durée moyenne $11,41 \pm 8,39$ ans et environ la moitié des patients avaient une PNS depuis plus de 10 ans. La PNS était sévère avec un NPS moyen à l'inclusion de 5,5 points (sur un score maximal de 8 points) et un score d'obstruction nasale moyen selon l'échelle EVA de 8,97 (sur un score maximal de 10 points), cf.

Tableau 3.

Environ la moitié (48%) des patients avaient eu recours à au moins une cure de CSS dans les 12 mois précédent l'inclusion dans l'étude.

Tableau 3 : Étude SYNAPSE – Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

	Groupe placebo (N = 201)	Groupe mépolizumab (N = 206)	Total (N = 407)
Sexe, n (%)			
Masculin	125 (62)	139 (67)	264 (65)
Féminin	76 (38)	67 (33)	143 (35)
Age, ans			
Moyenne (ET)	48,9 (12,46)	48,6 (13,55)	48,8 (13,01)
Min ; Max	20 ; 82	18 ; 79	18 ; 82
Groupe d'âge (ans), n (%)			
18-<40	52 (26)	64 (31)	116 (29)
40-<65	122 (61)	113 (55)	235 (58)
≥65	27 (13)	29 (14)	56 (14)
Origine, n (%)			
Caucasien d'Europe	183 (91)	190 (92)	373 (92)
Asiatique de l'Asie de l'Est	7 (3)	6 (3)	13 (3)
Noir ou Noir d'Amérique	4 (2)	5 (2)	9 (2)
Caucasien d'Afrique	4 (2)	2 (<1)	6 (1)
Asiatique de l'Asie du Sud	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Asiatique de l'Asie du Sud-Est	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Multiple	1 (<1)	0	1 (<1)
Durée de la PNS, n (%)			
<1 an	4 (2)	0	4 (<1)
≥1 à <5 ans	35 (17)	47 (23)	82 (20)
≥5 à <10 ans	61 (30)	60 (29)	121 (30)
≥10 à <15 ans	40 (20)	42 (20)	82 (20)
≥15 à <20 ans	35 (17)	27 (13)	62 (15)
≥20 à <25 ans	13 (6)	11 (5)	24 (6)
≥25 ans	13 (6)	19 (9)	32 (8)
Durée de la PNS (ans), n (%)			
Moyenne (ET)	11,46 (8,273)	11,36 (8,522)	11,41 (8,390)

	Groupe placebo (N = 201)	Groupe mépolizumab (N = 206)	Total (N = 407)
Médiane	10,00	9,00	9,50
Min, Max	0,6 ; 48,0	1,0 ; 42,0	0,6 ; 48,0
Nombre de chirurgie antérieures pour la PNS dans les 10 ans précédents, n (%)			
0	0	0	0
1	81 (40)	108 (52)	189 (46)
2	47 (23)	47 (23)	94 (23)
3	35 (17)	27 (13)	62 (15)
4	12 (6)	13 (6)	25 (6)
5	15 (7)	4 (2)	19 (5)
>5	11 (5)	7 (3)	18 (4)
Nombre de cures de CSS pour la PNS dans les 12 mois précédent, n (%)			
0	110 (55)	100 (49)	210 (52)
1	47 (23)	64 (31)	111 (27)
2	18 (9)	17 (8)	35 (9)
>2	26 (13)	25 (12)	51 (13)
Score de polypose nasale (NPS) à l'inclusion, n			
Moyenne (ET)	5,6 (1,41)	5,4 (1,17)	5,5 (1,29)
Médiane	6,0	5,0	5,0
Min, Max	0 ; 8	2 ; 8	0 ; 8
Score d'obstruction nasale selon l'échelle EVA à l'inclusion, n			
Moyenne (ET)	9,02 (0,828)	8,92 (0,832)	8,97 (0,830)
Médiane	9,14	9,01	9,10
Min ; Max	5,31 ; 10,00	6,54 ; 10,00	5,31 ; 10,00
Score total SNOT-22 à l'inclusion, n			
n	198	205	403
Moyenne (ET)	64,4 (19,04)	63,7 (17,64)	64,1 (18,32)
Médiane	64,0	64,0	64,0
Min ; Max	19 ; 110	17 ; 105	17 ; 110

► Co-critères de jugement principaux

Les résultats sur les 2 co-critères de jugements principaux sont présentés dans le Tableau 4. Les résultats ont montré une amélioration statistiquement significative chez les patients du groupe mépolizumab par rapport à ceux du groupe placebo sur ces 2 co-critères.

En prenant en compte le groupe de traitement, la région géographique, le NPS à l'inclusion et le taux d'éosinophiles à l'inclusion, la différence ajustée des médianes entre les groupes a été, pour le score endoscopique de polypose nasale NPS de -0,73 point (sur une échelle de 8 points), et pour le score de l'obstruction nasale de -3,14 points (sur une échelle de 10 points).

Tableau 4 : Étude SYNAPSE - Résultats des co-critères de jugement principaux (population ITT)

	Groupe placebo (N = 201)	Groupe mépolizumab (N = 206)
NPS à la 52^e semaine par rapport à l'inclusion		
Différence médiane par rapport à l'inclusion	0,0	-1,0
Différence ajustée des médianes entre les groupes de traitement (IC 95%)		-0,73 (-1,11 ; -0,34)
p		<0,001
Obstruction nasale selon l'échelle EVA entre l'inclusion et les 4 semaines précédant la 52^e semaine		
Différence médiane par rapport à l'inclusion	-0,82	-4,41

Différence ajustée des médianes entre les groupes de traitement (IC 95%)	-3,14 (-4,09 ; -2,18)
p	<0,001

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les résultats relatifs aux critères secondaires inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique sont présentés dans le Tableau 5.

Une amélioration statistiquement significative a été observée à la 52^e semaine pour l'ensemble des 6 critères de jugement secondaires inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique chez les patients du groupe mépolizumab par rapport à ceux du groupe placebo.

En particulier, les patients traités par mépolizumab ont eu un moindre recours à la chirurgie durant la période de l'étude que ceux du groupe placebo : 9% dans le groupe mépolizumab et 23% dans le groupe placebo. Il y a eu également un moindre recours des patients à des CSS : 25% dans le groupe mépolizumab et 37% dans le groupe placebo.

Tableau 5 : Résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés - étude SYNAPSE

	Groupe placebo (N = 201)	Groupe mépolizumab (N = 206)
Recours à la chirurgie nasale avant la 52^e semaine		
Patients ayant eu recours à la chirurgie (%)	46 (23)	18 (9)
Hazard ratio (mépolizumab/placebo) (IC95%)	0,43 (0,25 ; 0,76)	
p ajusté	0,003	
Score de symptômes total selon l'échelle EVA entre l'inclusion et les 4 semaines précédant la 52^e semaine		
Médiane de la variation moyenne par rapport à l'inclusion	-0,90	-4,48
Différence ajustée des médianes entre les groupes de traitement (IC 95%)	-3,18 (-4,10 ; -2,26)	
p ajusté	0,003	
Score SNOT-22 entre l'inclusion et la 52^e semaine		
n	198	205
Médiane de la variation moyenne par rapport à l'inclusion	-14,0	-30,0
Différence ajustée des médianes entre les groupes de traitement (IC 95%)	-16,49 (-23,57 ; -9,42)	
p ajusté	0,003	
Proportion de patients ayant eu recours à des CSS avant la 52^e semaine		
Nombre de patients avec ≥ 1 cure	74 (37)	52 (25)
Odds ratio par rapport au placebo (IC95%)	0,58 (0,36 ; 0,92)	
p ajusté	0,020	
Score des symptômes nasaux selon l'échelle EVA entre l'inclusion et les 4 semaines précédant la 52^e semaine		
Médiane de la variation moyenne par rapport à l'inclusion	-0,89	-3,96
Différence ajustée des médianes entre les groupes de traitement (IC 95%)	-2,68 (-3,44 ; -1,91)	
p ajusté	0,020	

Perte de l'odorat selon l'échelle EVA entre l'inclusion et les 4 semaines précédant la 52^e semaine		
Médiane de la variation moyenne par rapport à l'inclusion	0,00	-0,53
Différence ajustée des médianes entre les groupes de traitement (IC 95%)	-0,37 (-0,65 ; -0,08)	
p ajusté	0,020	

► Critère de jugement secondaire 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 la variation du score ACQ-5 (critère de jugement secondaire) ne sont présentés qu'à titre indicatif car exploratoires.

Un total de 140/206 (68%) patients dans le groupe mépolizumab et 149/201 (74%) patients dans le groupe placebo avaient un asthme à l'inclusion avec un score de contrôle de l'asthme ACQ moyen (score variant de 0, asthme totalement contrôlé, à 5, asthme non contrôlé) de 2,38 points dans le groupe mépolizumab et de 2,15 points dans le groupe placebo.

► Données de suivi de 24 semaines sans traitement, après 52 semaines de traitement

Les données de suivi de cette période sans traitement dans chacun des groupes sont exploratoires. Un total de 134 patients (33%) a participé à la phase de suivi en ouvert de 24 semaines (soit de la semaine 52 à la semaine 76) sans traitement : 69 (33%) dans le groupe mépolizumab et 65 (32%) dans le groupe placebo.

À la semaine 76, soit 24 semaines après l'arrêt du traitement, le changement par rapport à l'inclusion du score endoscopique de polypose nasale (NPS) dans le groupe mépolizumab, comme dans le groupe placebo, était similaire à celui de la semaine 52.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée dans l'étude SYNAPSE à l'aide du score de qualité de vie SNOT-22, score validé d'évaluation de qualité de vie en rhinologie. Il s'agissait d'un critère de jugement secondaire hiérarchisé et dont l'analyse a pu être réalisée en raison de la continuité non rompue des tests (ensemble des analyses secondaires significatives).

Le SNOT-22 varie de 0 à 110 (les scores les plus bas indiquant un impact moindre) incluant des items respiratoires et généraux. La différence minimale cliniquement pertinente (MCID) a été définie à 8,9⁸ selon la littérature.

À l'inclusion, le score SNOT-22 médian était de 64,0 points dans le groupe mépolizumab (n=205) et dans le groupe placebo (n=198). La différence de médiane entre l'inclusion et la 52^e semaine a été de -30,0 dans le groupe mépolizumab et de -14,0 dans le groupe placebo.

À la 52^e semaine, une différence statistiquement significative a été retrouvée entre les deux groupes, en faveur du mépolizumab, avec une différence de médiane entre les 2 groupes de traitement de -16,49 (IC95% : [-23,57 ; -9,42] ; p<0,001) (Tableau 6).

Tableau 6: Variation du score SNOT-22 à la 52^e semaine par rapport à l'inclusion (population ITT) - étude SYNAPSE

	Groupe placebo (N=201)	Groupe mépolizumab (N=206)
À l'inclusion		
n	198	205
Médiane	64,0	64,0
Min ; Max	19 ; 110	17 ; 105
Moyenne (ET)	64,4 (19,04)	63,7(17,64)

⁸ Soler, Z.M., Jones, R., Le, P., et al. Sino-Nasal outcome test-22 outcomes after sinus surgery: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2018;128(3): 581-592.

A la 52^{ème} semaine		
n	201	206
Médiane	50,0	29,0
Min ; Max	2 ; 110	0 ; 101
Moyenne (ET)	48,7 (26,69)	34,1 (24,89)
Variation à la 52^{ème} semaine par rapport à l'inclusion		
n	198	205
Médiane	-14,0	-30,0
Min ; Max	-86 ; 38	-93 ; 42
1 ^{er} quartile	-31,0	-46,0
3 ^{ème} quartile	0,0	-4,0
Moyenne (ET)	-15,7 (23,93)	-29,4 (24,67)
Différence de médiane (IC95%)	-16,49 (-23,57 ; -9,42)	
p ajusté	0,003	

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance de l'étude SYNAPSE ont été recueillies sur 2 périodes : phase de traitement de 52 semaines et phase de suivi de 24 semaines. Les données sont présentées séparément pour chacune des phases.

8.3.1.1 Étude SYNAPSE : phase de traitement

► Exposition aux traitements

L'exposition médiane au traitement était identique entre le groupe mépolizumab et le groupe placebo (12,0 mois). La majorité des patients ont reçu le traitement pendant une période ≥ 12 mois (88% dans le groupe mépolizumab et 84% dans le groupe placebo) (Tableau 7).

Tableau 7: Exposition aux traitements (population ITT) - étude SYNAPSE

	Groupe placebo (N=201)	Groupe mépolizumab (N=206)
Exposition (mois), n (%)		
n	201	206
Moyenne (ET)	11,2 (2,33)	11,3 (2,21)
Médiane	12,0	12,0
Min ; max	1 ; 14	1 ; 15
Temps d'exposition, n (%)		
1 à <3 mois	5 (2)	2 (<1)
3 à <6 mois	5 (2)	9 (4)
6 à <9 mois	12 (6)	8 (4)
9 à <12 mois	11 (5)	5 (2)
≥ 12 mois	168 (84)	182 (88)
Total en patient/année	188,17	194,79

► Résumé des événements indésirables

Le nombre d'événements indésirables (EI) a été similaire entre les groupes mépolizumab et placebo (82% et 85%, respectivement). Le pourcentage d'EI graves a été de 6% dans le groupe mépolizumab et de 7% dans le groupe placebo (Tableau 8).

Tableau 8: événements indésirables (population de tolérance) - étude SYNPASE

	Groupe placebo (N=201)	Groupe mépolizumab (N=206)
Période sous traitement et post-traitement*		
Événement indésirable	170 (85)	169 (82)
EI lié au traitement	19 (9)	30 (15)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	4 (2)	4 (2)
EI ayant entraîné le retrait de l'étude	1 (<1)	0
EI ayant entraîné l'arrêt/l'interruption du traitement	4 (2)	2 (<1)
EI grave	14 (7)	12 (6)
EI grave lié au traitement	1 (<1)	0
EI grave ayant entraîné le décès	0	0
EI grave ayant entraîné le décès lié au traitement	0	0
EI sous traitement	168 (84)	169 (82)
EI grave sous traitement	13 (6)	12 (6)
EI post-traitement*	14 (7)	6 (3)
EI grave post-traitement	1 (<1)	1 (<1)
Période de suivi sans traitement après la semaine 52**		
n	65	69
EI	26 (40)	32 (46)
EI grave	4 (6)	2 (3)
EI grave ayant entraîné le décès	1 (2)	0

*pour les patients non-inclus dans la phase de suivi sans traitement après la semaine 52, un EI était considéré comme post-traitement si la date de début était de plus de 28 jours après la date d'arrêt du traitement. Pour les patients inclus dans la phase de suivi sans traitement après la semaine 52, un EI était considéré comme post-traitement si la date de début était de plus de 28 jours après la date d'arrêt du traitement et avec la date de visite de la semaine 52.

**pour les patients inclus dans la phase de suivi sans traitement après la semaine 52, un EI était rapporté si la date de début était après la date de visite de la semaine 52.

Les EI les plus fréquents ont été une rhinopharyngite (25% dans le groupe mépolizumab et 23% dans le groupe placebo) et des céphalées (18% dans le groupe mépolizumab et 22% dans le groupe placebo) (Tableau 9).

Tableau 9: Événements indésirables apparus chez $\geq 3\%$ des patients (population de tolérance) - étude SYNPASE

	Groupe placebo (N=201)	Groupe mépolizumab (N=206)
Rhinopharyngite	46 (23)	52 (25)
Céphalées	44 (22)	37 (18)
Épistaxis	18 (9)	17 (8)
Sinusite	22 (11)	10 (5)
Douleur dorsale	14 (7)	15 (7)
Sinusite aigüe	13 (6)	13 (6)
Douleur oropharyngée	10 (5)	16 (8)
Infection du système respiratoire supérieure	14 (7)	12 (6)
Polypes nasaux	16 (8)	8 (4)
Bronchite	13 (6)	10 (5)
Asthme	18 (9)	4 (2)
Toux	13 (6)	7 (3)
Arthralgies	5 (2)	13 (6)
Hypertension	9 (4)	8 (4)
Grippe	9 (4)	7 (3)
Otite moyenne	10 (5)	5 (2)
Congestion nasale	6 (3)	7 (3)
Rhinite	8 (4)	5 (2)

Douleur abdominale supérieure	5 (2)	7 (3)
Douleur auriculaire	8 (4)	4 (2)
Fièvre	5 (2)	6 (3)
Diarrhée	4 (2)	6 (3)
Douleur au sinus	6 (3)	3 (1)
Rash	2 (<1)	6 (3)
Sècheresse nasale	1 (<1)	6 (3)
Vomissement	6 (3)	1 (<1)
Douleur au cou	6 (3)	0

8.3.1.2 Étude SYNAPSE : phase de suivi

La proportion de patients ayant présenté un EI pendant la phase de suivi a été de 46% dans le groupe mépolizumab et de 40% dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquents ont été des céphalées (7% dans le groupe mépolizumab et 8% dans le groupe placebo) et une rhinopharyngite (9% dans le groupe mépolizumab et 6% dans le groupe placebo) (Tableau 10).

Tableau 10 : Événements indésirables survenus chez ≥3% patients pendant la phase de suivi (population de tolérance de la phase de suivi) - étude SYNAPSE

	Groupe placebo (N=65)	Groupe mépolizumab (N=69)
Événements indésirables pendant la phase de suivi, n (%)	26 (40)	32 (46)
Céphalées	5 (8)	5 (7)
Rhinopharyngite	4 (6)	6 (9)
Toux	2 (3)	2 (3)
Polypes nasaux	1 (2)	3 (4)
Rhinorrhée	2 (3)	2 (3)
Asthme	2 (3)	1 (1)
Douleur dorsale	0	3 (4)
Bronchite	1 (2)	2 (3)
Sinusite	0	3 (4)
Sinusite aigue	0	2 (3)
Anémie	2 (3)	0
Bronchospasme	0	2 (3)
Épitaxie	0	2 (3)
Douleur auriculaire	2 (3)	0
Douleur faciale	0	2 (3)
Otorrhée	0	2 (3)
Prurit	0	2 (3)

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

Le résumé des risques du PGR de NUCALA (mépolizumab) (version 7 du 23 juin 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

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

8.3.3 Données issues du PSUR

L'analyse des données de pharmacovigilance (post-commercialisation et lors des études cliniques) n'a pas identifié de nouveaux signaux de tolérance.

Les risques décrits dans le PGR continuent d'être surveillés via la pharmacovigilance de routine et dans le cadre des études cliniques en cours pour le mépolizumab.

08.4 Données du RCP

« Asthme sévère à éosinophiles

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

Polypose naso-sinusienne

Lors d'une étude contrôlée contre placebo menée chez des patients atteints de polypose naso-sinusienne, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été : céphalées (18%) et dorsalgies (7%).

Tableau des effets indésirables

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

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables et leur fréquence de survenue observés : chez des patients traités par 100 mg de mépolizumab par voie sous cutanée (SC) (n=263) au cours des études randomisées contrôlées contre placebo dans l'asthme sévère à éosinophiles, chez des patients présentant une polypose naso-sinusienne traités par 100 mg de mépolizumab par voie SC (n=206) ou une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (n=68) traités par 300 mg de mépolizumab par voie SC dans une étude de 52 semaines randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo ; et à partir des notifications spontanées de pharmacovigilance depuis la commercialisation. Des données de sécurité sont également disponibles à partir des études d'extension en ouvert chez les patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles (n=998) et traités pendant un temps médian de 2,8 ans (durée de traitement comprise entre 4 semaines et 4,5 ans).

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-organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

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

Classe organe	Effets indésirables	Fréquence
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale haute	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eczéma	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgies	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions liées à l'administration (systémiques non-allergiques)*** Réactions locales au site d'injection Fièvre	Fréquent

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

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

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

Description de certains effets indésirables

Réactions systémiques, incluant des réactions d'hypersensibilité associées à une polypose naso-sinusienne

Dans l'étude de 52 semaines contrôlée contre placebo, 2 patients (<1%) ont rapporté des réactions allergiques (hypersensibilité de type I) systémiques dans le groupe recevant 100 mg de mépolizumab et aucun patient dans le groupe placebo. Aucun patient n'a rapporté d'autres réactions systémiques dans le groupe recevant 100 mg de mépolizumab et 1 patient (<1%) dans le groupe placebo.

Réactions locales au site d'injection

Asthme sévère à éosinophiles

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

Polypose naso-sinusienne

Dans l'étude contrôlée contre placebo, des réactions locales au site d'injection (par exemple érythème, prurit) sont survenues chez 2 % des patients recevant 100 mg de mépolizumab, comparé à < 1 % chez les patients recevant le placebo.

Population pédiatrique

Asthme sévère à éosinophiles

Trente-sept adolescents (âgés de 12-17 ans) ont été inclus dans quatre études d'une durée de 24 à 52 semaines, contrôlées contre placebo (25 patients traités par mépolizumab par voie intraveineuse ou sous-cutanée). Trente-six patients pédiatriques (âgés de 6-11 ans) ont reçu du

mépolizumab par voie sous-cutanée pendant 12 semaines dans le cadre d'une étude en ouvert. Après une interruption de traitement de 8 semaines, 30 de ces patients ont reçu du mépolizumab pendant 52 semaines supplémentaires. Le profil de sécurité était similaire à celui observé chez l'adulte. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié. »

08.5 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription de NUCALA (mépolizumab) dans une extension d'indication : « Nucala est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques **et/ou** la chirurgie. »

L'efficacité et la tolérance du mépolizumab ont été évaluées dans une étude (SYNAPSE) chez 407 adultes ayant une PNS sévère insuffisamment contrôlée par une corticothérapie intranasale **et** ayant déjà reçu au moins une chirurgie d'exérèse des polypes. Cette étude était multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, et d'une durée de 52 semaines de traitement.

La population de cette étude correspondait à des patients souffrant de PNS depuis en moyenne environ 11 ans, caractérisée par une obstruction sévère à complète des voies nasales, associée à une qualité de vie dégradée. La sévérité de la maladie était reflétée par un score endoscopique de polypose nasale de $5,5 \pm 1,29$ points (sur un score maximal de 8 points) et un score total moyen selon l'échelle EVA de $9,07 \pm 0,744$ points (sur un score maximal de 10 points). Les patients inclus avaient un score de qualité de vie SNOT-22 de 64 (sur une échelle de 110)

Les patients inclus étaient tous résistants à au moins 8 semaines de traitement par les corticoïdes nasaux et 48 % avaient reçu des corticoïdes oraux au cours des 12 mois précédents.

► Efficacité

La supériorité du mépolizumab par rapport au placebo a été démontrée dans la population ITT de l'étude SYNAPSE à 52 semaines sur les deux co-critères de jugement principaux avec :

- une réduction de l'extension des polypes évaluée sur le score NPS avec une variation entre l'inclusion et la 52^e semaine de -1,0 point dans le groupe mépolizumab et de 0,0 point dans le groupe placebo, soit une différence ajustée des médianes de -0,73 (IC 95% [-1,11 ; -0,34]), $p<0,0001$.
- une diminution de l'obstruction nasale évaluée sur une échelle EVA entre l'inclusion et les 4 semaines précédant la 52^e semaine de -4,41 dans le groupe mépolizumab et de -0,82 dans le groupe placebo, soit une différence ajustée des médianes de -3,14 (IC 95% [-4,09 ; -2,18]), $p<0,0001$.

La supériorité a également été démontrée sur les critères secondaires dans le cadre d'une analyse hiérarchique (valeurs de la différence du mépolizumab versus placebo), en particulier sur les critères suivants à 52 semaines :

- le recours à une nouvelle chirurgie nasale : hazard ratio (mépolizumab/placebo) = 0,43 IC95% (0,25 ; 0,76), p ajusté = 0,003 ;
- une diminution de recours à un traitement par corticoïdes : odds ratio par rapport au placebo de 0,58 ; IC95% (0,36 ; 0,92), p ajusté = 0,020 ;
- une moindre perte de l'odorat (évaluée sur EVA de 0 à 10) : différence ajustée des médianes entre les groupes de -0,37 ; IC95% (-0,65 ; -0,08), p = 0,020 ;
- une amélioration de la qualité de vie, évaluée par le score SNOT-22 (variant de 0 à 110), : différence ajustée des médianes entre les groupes de -16,49 ; IC95% (-23,57 ; -9,42), p = 0,0032.

► Tolérance

Pendant la phase de traitement, le nombre d'événements indésirables (EI) a été similaire entre les groupes mépolizumab et placebo (82% et 85%, respectivement). Le pourcentage d'EI grave a été de 6% dans le groupe mépolizumab et de 7% dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquemment

observés ont été : rhinopharyngite (25% dans le groupe mépolizumab et 23% dans le groupe placebo) et céphalées (18% dans le groupe mépolizumab et 22% dans le groupe placebo). Pendant la phase de suivi, les rhinopharyngites et les céphalées ont été également les EI le plus fréquemment rapportés.

Il est noté que des réactions locales au site d'injection (par exemple érythème, prurit) sont survenues chez 2 % des patients recevant 100 mg de mépolizumab, comparé à moins de 1 % chez les patients recevant le placebo.

► Discussion

Dans la population de l'étude, le mépolizumab a montré sa supériorité par rapport au placebo en termes d'amélioration des symptômes (réduction de l'extension de la polypose et de l'obstruction nasale) chez des patients ayant déjà été traités par des cures de CSS et au moins une chirurgie. La réduction de l'extension de la polypose a cependant été faible entre les 2 groupes. La réduction de l'obstruction nasale a été moyenne entre les 2 groupes.

La supériorité du mépolizumab a également été démontrée sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec une quantité d'effet modérée en termes de récupération du sens olfactif, d'amélioration de la qualité de vie, de recours aux CSS ou à la chirurgie. On note une diminution du recours à la chirurgie de 57% et une diminution du nombre de cures de CSS de 42%, avec le mépolizumab par rapport au placebo à 52 semaines.

Compte tenu de la durée de traitement d'un maximum de 1,5 an dans l'étude SYNAPSE, il subsiste des incertitudes sur l'efficacité au-delà de cette durée. La durée optimale de traitement ne peut pas être précisée en l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme.

Il reste des inconnues concernant les facteurs prédictifs de réponse au traitement, l'efficacité éventuelle de l'association de la chirurgie au mépolizumab, et le risque d'échappement thérapeutique.

Le profil de tolérance du mépolizumab dans la PNS est similaire au profil connu de ce produit. Il n'y a pas eu de nouveaux signaux de tolérance identifiés dans cette indication.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire modeste de NUCALA (mépolizumab) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

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

08.6 Programme d'études

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Bronchopneumopathie chronique obstructive		
MATINEE (NCT04133909)	Étude de phase III, multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèle évaluant le bénéfice du mépolizumab en association à un traitement de fond chez les patients atteints d'exacerbations de la BPCO modérées à sévères.	2024

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Il n'existe pas à ce jour de recommandations françaises sur la prise en charge de la PNS.

Les recommandations européennes⁹ sur la prise en charge de la rhinosinusite et des polypes nasaux (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EPOS) propose un schéma de prise en charge de la PNS en fonction de l'intensité des symptômes, évaluée grâce à une échelle EVA et par un examen endoscopique. Les recommandations américaines¹⁰ sont cohérentes avec les recommandations européennes.

Les corticostéroïdes locaux, constituent le traitement de référence de la PNS quelle que soit la sévérité des symptômes.

Lorsque celle-ci est sévère et les symptômes très importants, le recours à une corticothérapie systémique (CSS) en cure courte peut être envisagé. Les CSS sont prescrits en cure courte de 5 à 10 jours au maximum 1 à 2 fois par an, ne dépassant la dose cumulée de 1 gramme par an. Les antibiotiques ne sont utilisés qu'en cas de surinfection.

En cas de symptômes insuffisamment contrôlés après 1 à 2 cures de CSS, la chirurgie est indiquée en cas de PNS invalidante et résistante à un traitement médical bien conduit, bien observé et suffisamment prolongé. Elle peut être répétée.

L'algorithme de prise en charge de la PNS selon les recommandations de l'EPOS est présenté dans la Figure 3 ci-après :

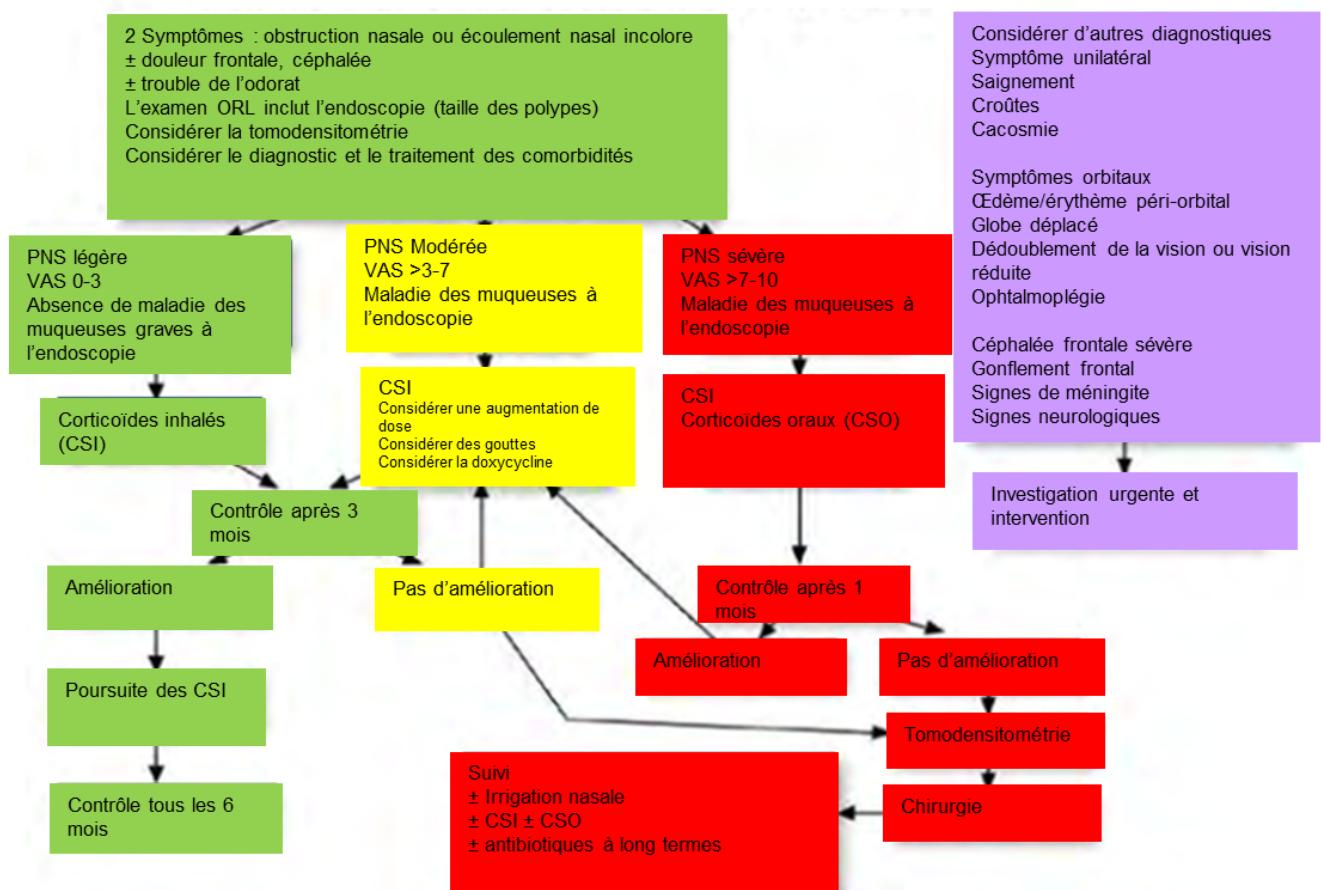


Figure 3 : Algorithme de prise en charge de la PNS selon les recommandations de l'EPOS

⁹ Fokkens W.J., Lund, V.J., Hopkins C., et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. Rhinology.2020;S29:1-464.

¹⁰ Orlando, R.R., Kingdom, T.T. and Hwang, P.H. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis Executive Summary. Int Forum Allergy Rhinol. 2016;6 S1:S3-21.

L'EPOS a retenu 5 critères pour l'utilisation des biothérapies :

- le recours à des CSS dans les 2 dernières années ;
- une preuve de maladie inflammatoire de type 2 ;
- une dégradation significative de la qualité de vie ;
- une perte significative de l'odorat ;
- le diagnostic d'un asthme associé.

Il considère que, pour être éligible à une biothérapie :

- 3 critères doivent être remplis sur 5 pour les patients présentant des antécédents de chirurgie pour PNS ;
- 4 critères sur 5 chez les patients sans antécédent de chirurgie pour PNS.

Après 16 semaines de traitement et en l'absence de réponse à ces critères, le traitement par biothérapie doit être interrompu. Dans le cas contraire, le traitement est poursuivi et à nouveau évalué après 1 an. La réponse aux biothérapies devrait être évaluée selon les critères suivants :

- la réduction de la taille des polypes nasaux ;
- la réduction du recours aux CSS ;
- l'amélioration de la qualité de vie ;
- l'amélioration de l'odorat ;
- la réduction de l'impact des comorbidités.

Place de NUCALA (mépolizumab) dans la stratégie thérapeutique :

NUCALA (mépolizumab) peut être utilisé, en tant que biothérapie, dans le respect du RCP, en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale pour les patients adultes ayant une polyposé naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie.

Il subsiste des incertitudes, faute d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du mépolizumab au-delà de 1,5 an d'après les données cliniques disponibles. La durée optimale de traitement n'est pas connue.

En l'absence de donnée comparative versus DUPIXENT (dupilumab), ayant fait l'objet d'un développement concomitant, la place de NUCALA (mépolizumab) par rapport à cette spécialité ne peut être précisée.

Faute de donnée, NUCALA (mépolizumab) n'a pas de place après échec uniquement des corticoïdes systémiques ou de la chirurgie seule.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- Lorsque la PNS est sévère et insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes locaux, systémiques et par la chirurgie, les symptômes, tels de l'obstruction nasale (parfois complète), l'écoulement nasal, les douleurs faciales et l'anosmie, peuvent être invalidants et dégrader la qualité de vie.
- NUCALA (mépolizumab) est un traitement à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est :
 - important dans le traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les patients adultes présentant une polyposé naso-sinusienne, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie.
 - non établi chez les patients adultes présentant une polyposé naso-sinusienne, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques ou par la chirurgie, en l'absence de donnée clinique.
- Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment DUPIXENT (dupilumab), en développement concomitant.

» Cette spécialité peut être utilisée en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie.

Dans le traitement de la PNS sévère chez les patients insuffisamment contrôlés par des CSS et la chirurgie, pour certains patients, une nouvelle chirurgie peut être une alternative en cas de récidive tardive.

En l'absence de donnée comparative versus DUPIXENT (dupilumab), ayant fait l'objet d'un développement concomitant, la place de NUCALA (mépolizumab) par rapport à cette spécialité ne peut être précisée.

Faute de donnée, NUCALA (mépolizumab) n'a pas de place après échec uniquement des corticoïdes systémiques ou de la chirurgie seule.

► **Intérêt de santé publique :**

Compte tenu :

- de la gravité de la PNS,
- de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert à ce stade de la maladie,
- de la réponse partielle au besoin apportée en raison de :
 - o l'impact supplémentaire attendu sur la morbidité et la qualité de vie,
 - o l'absence d'impact attendu sur l'organisation du système de soins,

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

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

- **important dans le traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les patients adultes ayant une polypose naso-sinusienne sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie.**
- **insuffisant dans le traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les patients adultes ayant une polypose naso-sinusienne sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques ou par la chirurgie, pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de NUCALA (mépolizumab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les patients adultes souffrant de polypose naso-sinusienne sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de NUCALA (mépolizumab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les patients adultes souffrant de polypose naso-sinusienne sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques ou par la chirurgie.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration, dans la population de l'étude (traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une PNS sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et la chirurgie), de la supériorité du mépolizumab par rapport au placebo, en termes de réduction de l'extension de la polypose et de l'obstruction nasale, de récupération du sens olfactif, d'amélioration de la qualité de vie et de la réduction du recours aux corticostéroïdes systémiques (CSS) ou à la chirurgie ;
- de la pertinence clinique de ces critères d'évaluation et des résultats montrant une quantité d'effet importante par rapport à placebo ;
- du profil de tolérance acceptable du mépolizumab dans la PNS similaire à celui dans les autres indications ;

Mais :

- des incertitudes sur la durée optimale de traitement en l'absence de donnée d'efficacité et tolérance à long terme ;

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 la polypose naso-sinusienne insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie, au même titre que DUPIXENT (dupilumab).

Dans les autres situations de l'AMM : sans objet

010.3 Population cible

La population cible de NUCALA (mépolizumab) correspond aux patients adultes souffrant d'une polypose naso-sinusienne sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques (CSS) et par la chirurgie.

En France, la prévalence de la PNS a été estimée à 2,1% de la population générale, soit environ 1 million de patients¹¹.

En l'absence de données disponibles dans la littérature, portant sur les patients souffrant d'une PNS sévère insuffisamment contrôlés par les CSS et par la chirurgie, le laboratoire exploitant DUPIXENT (dupilumab) avait fourni une étude des données du PMSI afin d'estimer les actes chirurgicaux pour PNS (polypectomies et ethmoïdectomies) en France¹².

En complément des données PMSI, un questionnaire portant sur la pratique chirurgicale en France a été diffusé en décembre 2019 auprès de 16 experts, membres de l'Association Française de Rhinologie (AFR). Selon ces experts, un délai de 8 ans permet d'identifier la majorité des patients qui présentent une indication pour une nouvelle intervention chirurgicale.

Les données issues du PMSI ont permis d'identifier 5 078 patients opérés à au moins 2 reprises sur une période de 8 ans (entre 2011 et 2018). Cela correspond à un taux de réintervention de 5,5% sur 8 ans (5 078 patients réopérés pour 92 141 patients opérés au total).

Au total, la population cible susceptible de bénéficier de NUCALA (mépolizumab) dans cette indication est estimée à environ 5 080 patients.

¹¹ Fokkens, W.J., Lund, V., Bachert, C., et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. Allergy. 2019

¹² https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202975/fr/dupixent-dupilumab

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception dans l'indication.

► Demande de données

La Commission souhaite la mise en place d'une étude observationnelle descriptive de l'exposition à NUCALA (mépolizumab) comme traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polyposis naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et la chirurgie, dont l'objectif sera de décrire :

- les caractéristiques des patients traités, notamment l'âge, les caractéristiques de la maladie, les traitements antérieurs (type de chirurgie et cures de corticoïdes),
- l'évolution clinique des patients,
- le nombre de recours à la chirurgie et aux cures de corticoïdes systémiques (CSS).

La possibilité de recourir aux données du registre BIOPOSE conduit par l'Association Française de Rhinologie, devra être investiguée.

La Commission souhaite que les résultats de ces études soient déposés dans un délai maximal de 5 ans.

La Commission réévaluera la spécialité NUCALA (mépolizumab) à la lumière des données attendues dans un délai maximal de 5 ans.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 30/11/2021 Date d'examen et d'adoption : 18/05/2022 Date d'examen des observations du laboratoire : 15/06/022
Parties prenantes / expertise externe	Association Asthme & Allergies Association des Asthmatiques Sévères
Présentations concernées	<u>NUCALA 100 mg, poudre pour solution injectable</u> Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 300 383 5 2) <u>NUCALA 100 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> Boîte de 1 stylo prérempli (CIP : 34009 301 863 4 3) Boîte de 3 (3x1) stylos préremplis (conditionnement multiple) (CIP : 34009 302 505 6 3) <u>NUCALA 100 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 34009 301 863 3 6)
Demandeur	Laboratoire GLAXOSMITHKLINE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date : 02/12/2015 (procédure centralisée) Extension d'indication : 12/11/2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie, en pédiatrie, en allergologie, en médecine interne, en dermatologie, en hématologie ou en oto-rhino-laryngologie. Médicament d'exception
Classification ATC	R03DX09

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

Annexe

Scores et échelles utilisées au cours de l'étude SYNAPSE

Score de polypose nasale (*Nasal Polyps Score, NPS*)

Le NPS évalue la taille et le degré d'extension de la polypose par endoscopie nasale. Ce score variant de 0 à 4 pour chaque narine (0 : absence de polypes, 1 : petits polypes dans le méat moyen ne dépassant pas le bord inférieur du cornet moyen, 2 : polypes atteignant le dessous du bord inférieur du cornet moyen, 3 : grands polypes atteignant le bord inférieur du cornet inférieur ou polypes situés au centre du cornet moyen ; 4 : grands polypes provoquant une obstruction complète de la cavité nasale inférieure) correspond à la somme du score moyen des 2 narines. Il n'y a pas de consensus publié sur une différence minimale cliniquement pertinente.

Échelle visuelle analogique des symptômes (EVA)

L'échelle visuelle analogique des symptômes permet l'évaluation par les patients des symptômes globaux et de 5 symptômes spécifiques : obstruction nasale, écoulement nasal, mucosité dans la gorge, perte de l'odorat et douleur de la face.

Les patients devaient indiquer quotidiennement la sévérité de chaque symptôme sur une échelle de 0 à 100, 0 correspondant à l'absence de symptômes et 100 étant le score le plus mauvais. Les scores étaient ensuite divisés par 10 pour l'interprétation des résultats.

SNOT-22 (22-Item *Sino-nasal outcome test*)

Le SNOT-22 est un questionnaire évaluant l'impact des symptômes naso-sinusien sur la qualité de vie. Le SNOT-22 varie de 0 à 110 (les scores les plus bas indiquant un impact moindre) incluant à la fois des items respiratoires et généraux tels que la qualité du sommeil, le moral, le confort quotidien, la productivité, la concentration au travail et la diminution de la fatigue. La différence minimale cliniquement pertinente (MCID) est de 8,9.

Score Asthma Control Questionnaire (ACQ-5)

Le questionnaire ACQ mesure le contrôle de l'asthme. Il évalue 5 items (les réveils nocturnes, les symptômes au réveil, les limitations dans les activités, l'essoufflement, les sifflements). L'évaluation porte sur la semaine passée, chaque item est coté de 0 à 6, pour un total variant de 0 à 30. Le score ACQ-5 est le score total divisé par 6, il varie donc de 0 à 5, un score faible indiquant un meilleur contrôle de l'asthme. Une variation de 0,5 point est considérée cliniquement pertinente.