

# **LES BIOTHERAPIES, UNE NOUVELLE ERE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA POLYPOSE NASO-SINUSIENNE**

**Clémentine DAVEAU  
PH ORL CHU Croix Rousse**

# PLAN

- **Définition de la POLYPOSE NASO-SINUSIENNE, formes cliniques  
ENDOTYPES / PHENOTYPES**
- **Comorbidités**
- **Physiopathologie**
- **Diagnostic**
- **Prise en charge de la PNS**

# PNS : définition

## ● Définition RHINOSINUSITE

- $\geq 2$  symptômes parmi :
  - ▶ Obstruction nasale
  - ▶ Congestion nasale
  - ▶ Rhinorrhée antérieure et / ou postérieure
  - ▶ Céphalées
  - ▶ Hypo / anosmie
  
- + anomalies endoscopiques
  - ▶ Polypes
  - ▶ et / ou sécrétions muco-purulentes
  - ▶ et / ou œdème du méat nasal moyen
  
- Et / ou anomalies scannographiques
  - ▶ Hypertrophique muqueuse complexe ostio-méatal
  - ▶ Comblement sinusien

# PNS : définition

**RSC (>12 sem)** [prévalence 10,9% en Europe\*]

**Locale**

**Diffuse**

**Inflammatoire**

**Oedémato-purulente**

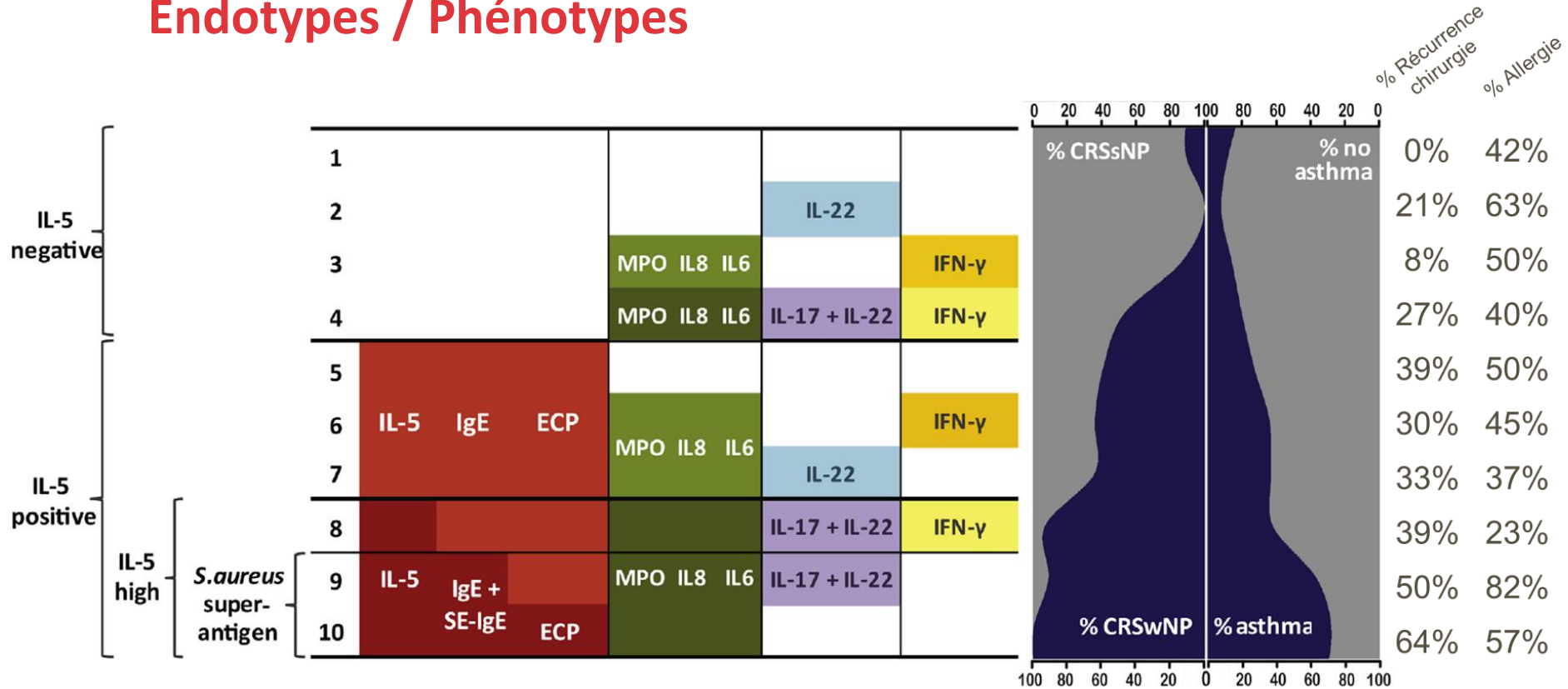
- Primitive :**
- RSCsNP
  - **RSCwNP** [prévalence 5% en Europe\*\*]

**Sinusite fongique allergique**  
**Secondaire (DCP, mucoviscidose, GEPA)**

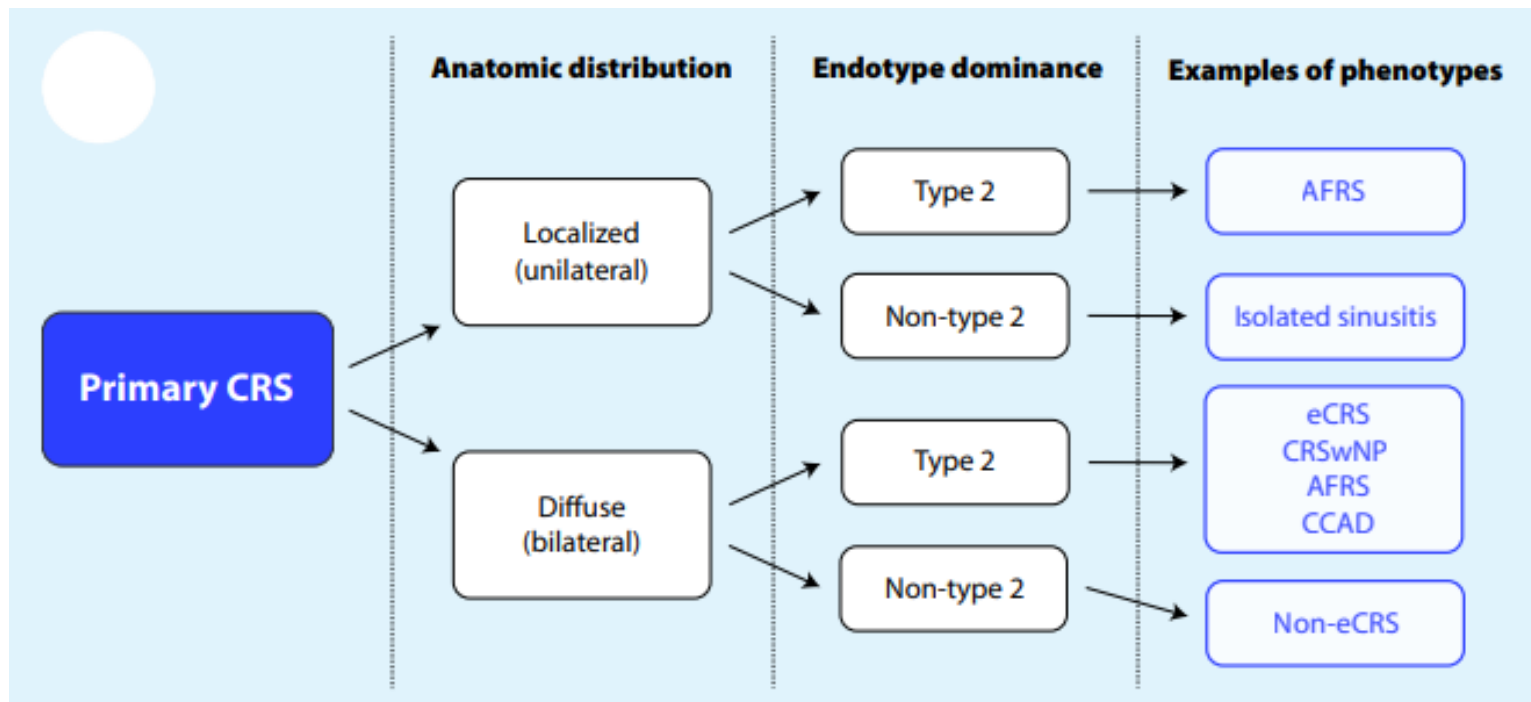
\* Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. Rhinol Suppl 2012;23:1–298.

\*\* Bonfils P, Halimi P, Le Bihan C, Nores JM, Avan P, Landais P. Correlation between nasosinus symptoms and topographic diagnosis in chronic rhinosinusitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 2005;114:74–83.

# Endotypes / Phénotypes



Tomassen P, Vandeplass G, van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. J Allergy Clin Immunol 2016;137:1449-56.e4.1



# Comorbidités : PNS et Allergie

- **51 à 86% des patients sont sensibles à au moins 1 aéro-allergène\***
- **Rôle encore mal connu**
  - Hypothèse : Participe à la congestion nasale muqueuse, à l'inflammation locale par majoration de la réponse Th2, activation de la dégranulation des mastocytes par les IgE et libération de médiateurs, chimiokines et cytokines pro-inflammatoires\*\*
- **Moins bon pronostic en cas de terrain atopique sévère\*\*\***

\*Batras PS et al. Analysis of comorbidities and objective parameters in refractory chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2013 ; 123 (Suppl.7):S1-11

\*Tan BK et al. Atopic profile of patients failing medical therapy for chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2011;1:88-94

\*Pearlman AN et al. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma and atopy. Am J Rhinol Allergy 2009;23:145-8

\*\*Siroux et al. The asthma-rhinitis multimorbidity is associated with IgE polysensitization in adolescents and adults. Allergy 2018;73:1447-58

\*\*Hamizan et al. Allergic phenotype of chronic rhinosinusitis based on radiologic pattern of disease. Laryngoscope 2018;128:2015-21

\*\*\*Wynn R et al. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. Laryngoscope 2004;114:811-3.

## Comorbidités : PNS et Asthme

- PNS : 26 à 48% des patients présentent un asthme\*
- Asthme modéré à sévère : plus d'1 patient sur 2 ont une PNS\*\*



\*Fokkens et al. EPOS 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology 2012;50:1-12.

\*\*Lin et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2011;25:205-8

\*\*\*Scadding G. The effect of medical treatment of sinusitis upon concomitant asthma. Allergy 1999;54(Suppl.57):136-40.



# Comorbidités : PNS et Intolérance à l'aspirine/AINS

- **Triade Asthme + PNS + AERD retrouvée dans 10% des cas\***
- **Mauvais pronostic \*\***
- **Intolérance aux sulfites associées dans 10 à 20% des cas \*\*\***

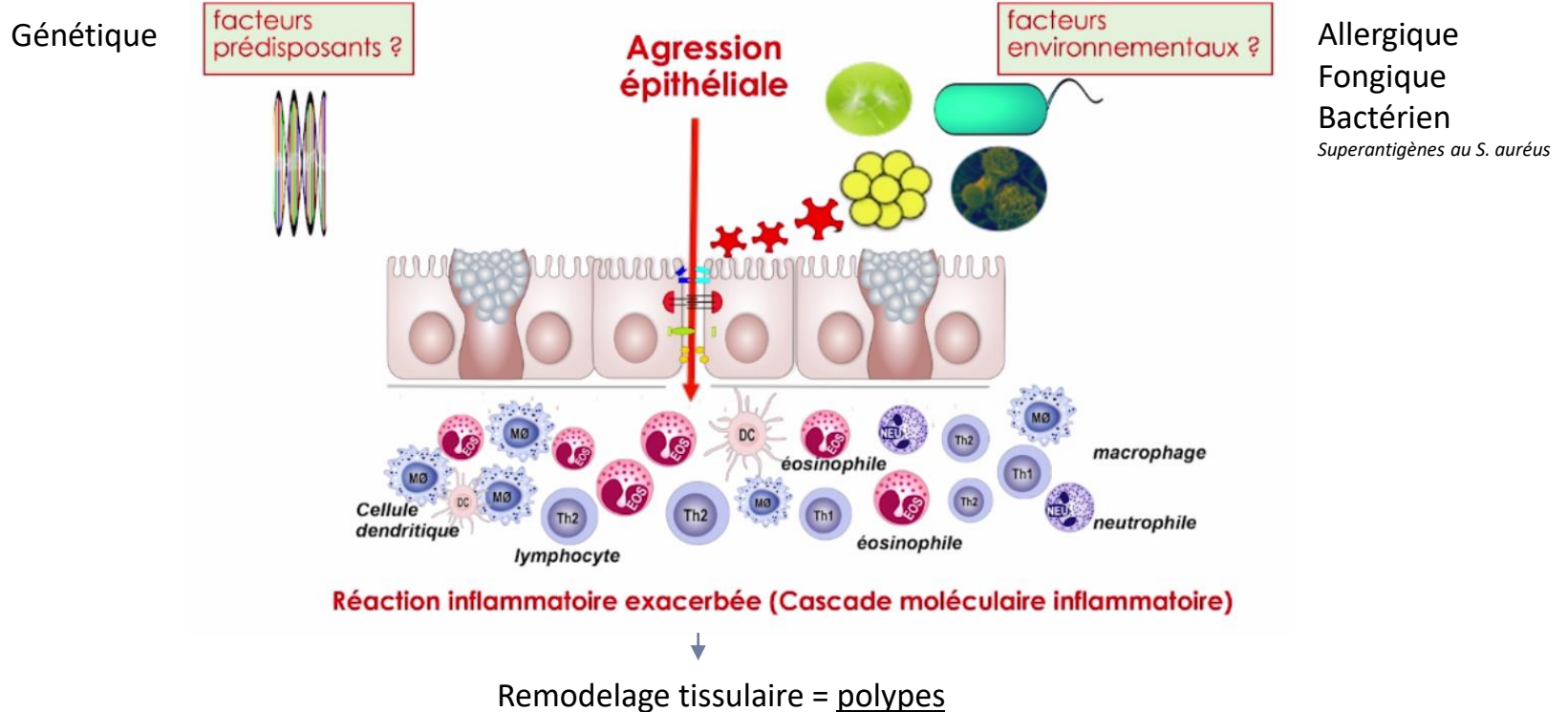
\*Rajan et al. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients : a meta-analysis of the literature. J Allergy Clin Immunol 2015;135[676-681.e1]

\*\*Awad et al. Sinonasal outcomes after endoscopic sinus surgery in asthmatic patients with nasal polyps: a difference between aspirin-tolerant and aspirin-induced asthma? Laryngoscope 2008;118:1282-6

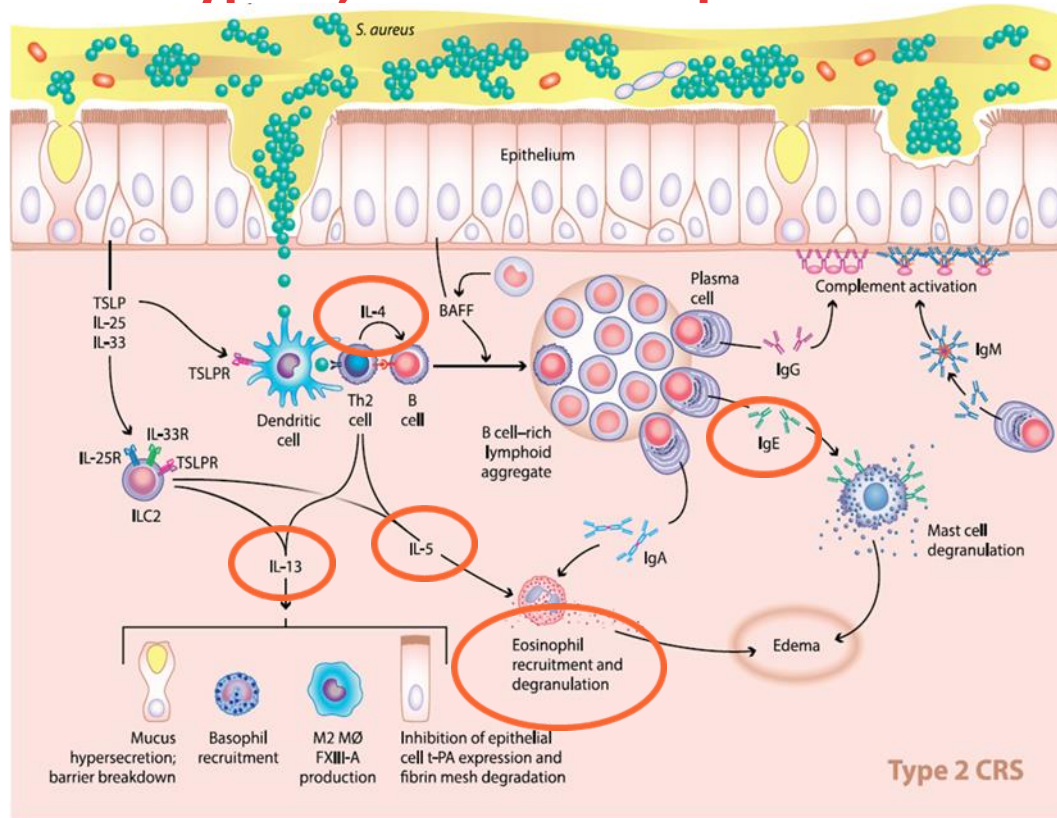
\*\*Amar YG et al. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis in patients having Samter's triad. J Otolaryngol 2000;29:7-12.

\*\*\* Simon RA et al. Oral challenges to detect aspirin and sulfite sensitivity in asthma. Allerg Immunol (Leipz) 1994;26:216-8

# Maladie multifactorielle d'origine encore mal définie

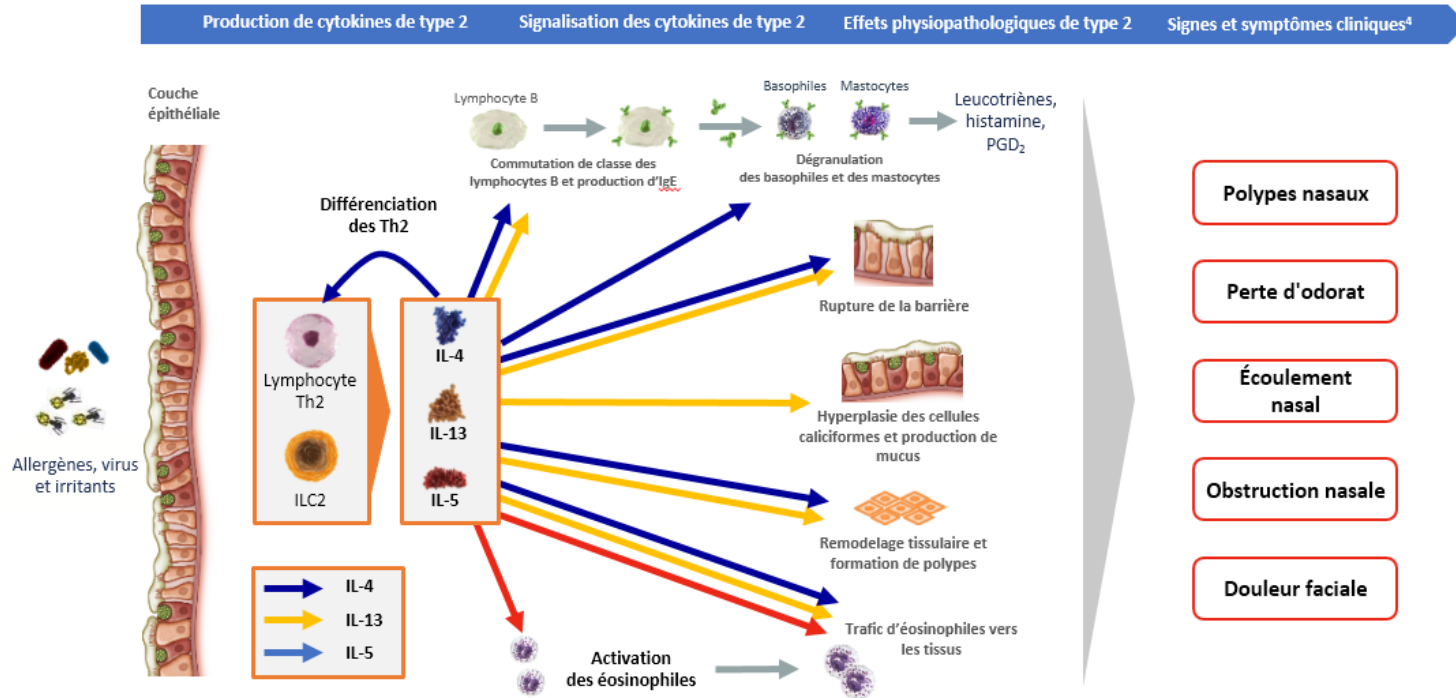


# Inflammation type 2, 87% en Europe



\*Stevens WW, Peters AT, Tan BK, Klingler AI, Poposki JA, Hulse KE, et al. Associations between inflammatory endotypes and clinical presentations in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2812-20

# L'IL-4 et l'IL-13 ont un rôle central dans l'inflammation de type 2



IL, interleukine; ILC2, cellules lymphoïdes innées de type 2; IgE, immunoglobuline E; PGD<sub>2</sub>, prostaglandine D<sub>2</sub>

1. Schleimer RP. *Annu Rev Pathol.* 2017;12:331–357; 2. Kato A. *Allergol Int.* 2015;64:121–130; 3. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15:35–50;

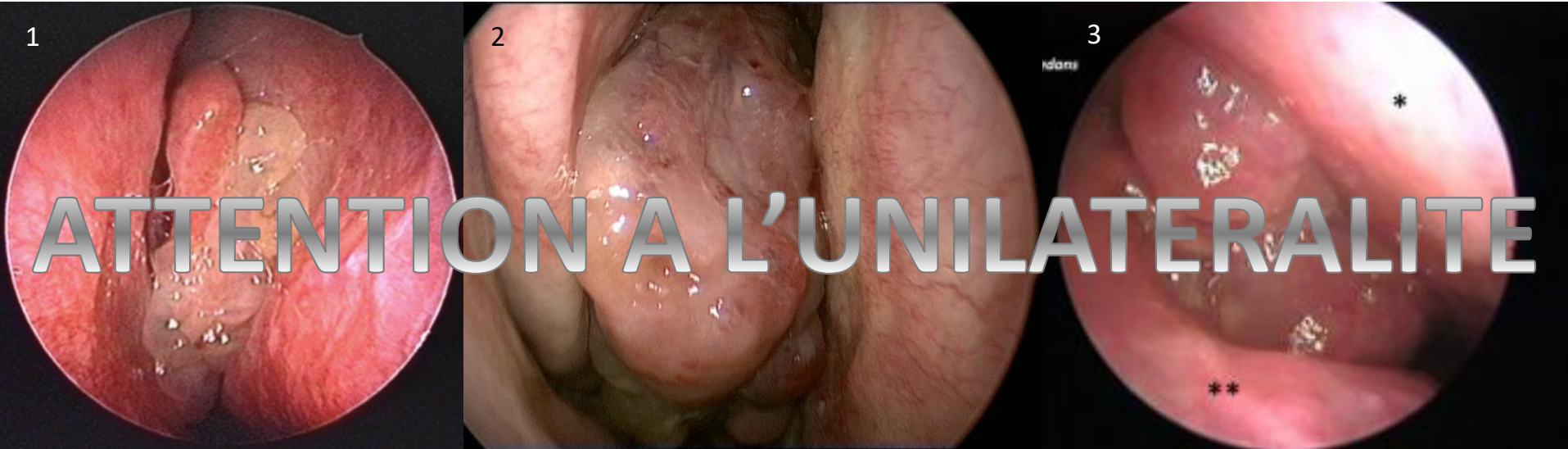
4. Wise SK, et al. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4:361–370

## PNS : DIAGNOSTIC CLINIQUE

- **A**nosmie
- **D**ouleur
- **O**bstruction nasale
- **R**hinorrhée
- **E**ternements

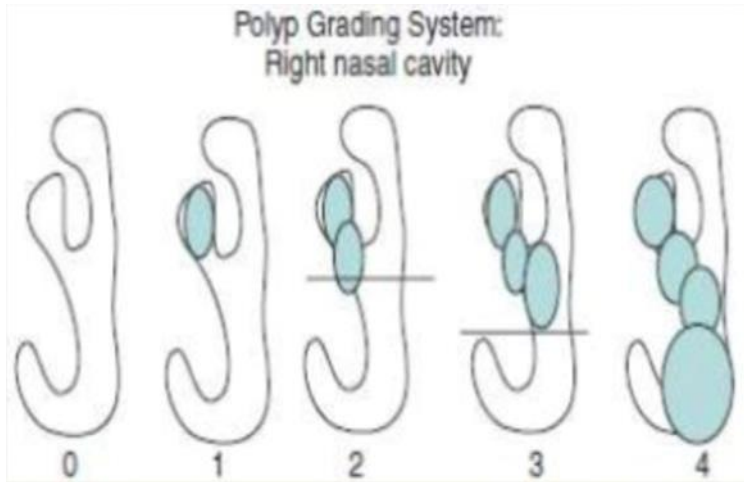
**BILATERAUX**

## Attention aux diagnostics différentiels



**Consultation ORL !!!!**

# Nasal Polyp Score



- Stade I : polypes au méat moyen
- Stade II : polypes ne dépassant pas la limite sup du CI
- Stade III : dépassant la limite sup du CI
- Stade IV : atteignant le plancher des FN

**SCORE [0-8]**

PAS DE CORRELATION STADE-SEVERITE\*

# Nasal Congestion Score

- **Score de congestion nasale**
  - 0 : pas de symptôme
  - 1 : symptômes légers
  - 2 : symptômes modérés
  - 3 : symptômes sévères

*Moyenne mensuelle des symptômes  
ressentis le matin*

**SCORE [0-3]**



# SNOT-22

## ● Test d'impact des symptômes sino-nasaux sur la qualité de vie

- 22 questions notées de [0 à 5]
- Score total [0 à 110]
- Sujet sain < 7
- Rhinosinusite chronique score moyen de 42

En considérant la sévérité du problème quand il survient et la fréquence avec laquelle il survient, veuillez coter chaque item ci-dessous en **entourant** le chiffre qui correspond à votre ressenti, en utilisant l'échelle suivante →

	Aucun problème	Problème très léger	Problème léger	Problème modéré	Problème sévère	Problème très sévère
1. Besoin de se moucher	0	1	2	3	4	5
2. Eternuements	0	1	2	3	4	5
3. Nez qui coule	0	1	2	3	4	5
4. Toux	0	1	2	3	4	5
5. Ecoulement nasal postérieur (dans la gorge)	0	1	2	3	4	5
6. Ecoulement nasal épais	0	1	2	3	4	5
7. Oreilles bouchées	0	1	2	3	4	5
8. Vertiges	0	1	2	3	4	5
9. Douleur/pression dans l'oreille	0	1	2	3	4	5
10. Douleur/pression faciale	0	1	2	3	4	5
11. Difficulté pour s'endormir	0	1	2	3	4	5
12. Se réveiller la nuit	0	1	2	3	4	5
13. Manque d'une bonne nuit de sommeil (mauvaise qualité de sommeil)	0	1	2	3	4	5
14. Se réveiller fatigué	0	1	2	3	4	5
15. Fatigue (durant la journée)	0	1	2	3	4	5
16. Baisse de productivité (rendement, efficacité)	0	1	2	3	4	5
17. Baisse de concentration	0	1	2	3	4	5
18. Frustration/agitation/irritabilité	0	1	2	3	4	5
19. Baisse de moral (tristesse)	0	1	2	3	4	5
20. Gêne/inconfort	0	1	2	3	4	5
21. Perturbation du goût, de l'odorat	0	1	2	3	4	5
22. Obstruction/congestion nasale	0	1	2	3	4	5

TOTAL: \_\_\_\_\_

TOTAL GÉNÉRAL : \_\_\_\_\_

\*C de Dorlodot et al, French adaptation and validation of the Sino-Nasal Outcome Test-22: a prospective cohort study on quality of life among 422 subjects. Clinical Otolaryngology, Volume: 40, Issue: 1, Pages: 29-35, First published: 01 October 2014, DOI: (10.1111/coa.12315)  
EPOS 2020

## TDM sinus sans injection : opacités diffuses



\*A : Polypose stade I, comblement partiel des cellules maxillaires et ethmoïdales antérieures



\*B : Polypose stade III, comblement quasi complet des cellules maxillaires et ethmoïdales antérieures

# Score de Lund-MACKAY

- **Score de comblement sinusien TDM**

- 0 (absence)

- 1 (partiel)

- 2 (complet)

- Pour chaque structure, de chaque côté

- ▶ Maxillaire

- ▶ Ethmoïde antérieur

- ▶ Ethmoïde postérieur

- ▶ Sphénoïde

- ▶ Frontal

- ▶ Complexe ostio-méatal

**SCORE [0-12]**

PAS DE CORRELATION STADE-SEVERITE\*

# PEC de la PNS jusqu'à aujourd'hui

- CORTICOTHERAPIE LOCALE \*

EDUCATION ++

~~GUERISON~~

- LAVAGES DE NEZ\*\*

- CORTICOTHERAPIE SYSTEMIQUE (1 à 2 cures courtes par an\*\*\*\*)

➔ 85% des patients contrôlés \*\*\*

\*Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. Rhinol Suppl 2012;23:1–298.

\*\*Talbot AR et al. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution. Laryngoscope 1997;107:500-3.

\*\*\* Bonfils P, Norès JM, Halimi P, Avan P. Corticosteroid treatment in nasal polyposis with a three-year follow-up period. Laryngoscope 2003;113:683–7.

\*\*\*\* EPOS 2020

## et les 15% d'échec?

- **CHIRURGIE**

- Polypectomie
- Ethmoïdectomie fonctionnelle
- Ethmoïdectomie radicale

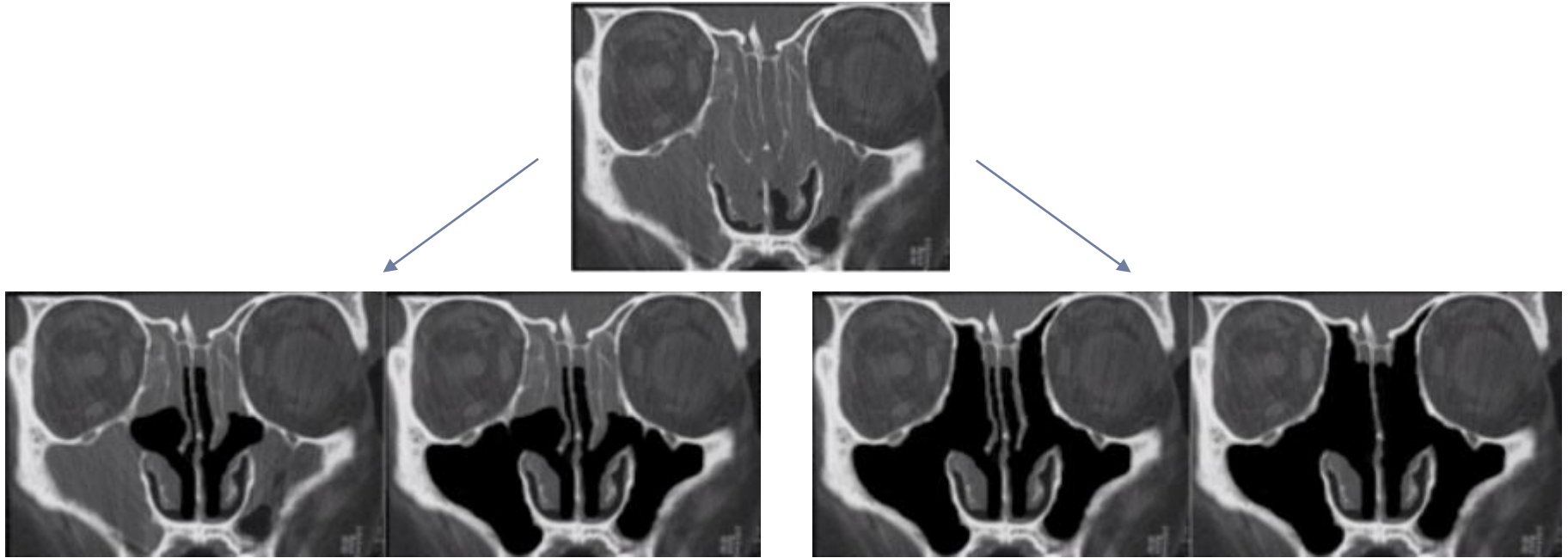
 ~ **70% patients contrôlés \***

**Complications majeures (0,4%)\*\***

\* Bonfils P. Evaluation of the combined medical and surgical treatment in nasal polyposis. I: functional results. Acta Otolaryngol 2007;127:436–46.

\*\*Bartier S. et al. Management strategies for chronic rhinosinusitis with nasal polyps in adults. Rev Mal Respir. 2021. Feb;38(2):183-198.

# Polypectomie ou Ethmoïdectomie?



Polypectomie

Ethmoïdectomie (fonctionnelle  
ou radicale)

**Pas de différence significative à 3 ans\***

\*Devars du Mayne M. et al. Polypectomy compared with ethmoidectomy in the treatment of nasal polyposis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2011;137:111-7.

## et les 5% d'échec?

- **ASTHME SEVERE, Biothérapies \***

- Profil allergique : OMALIZUMAB (anti IgE)

- Profil éosinophilique : MEPOLIZUMAB (anti-IL5) ou BENRALIZUMAB (anti-IL5R)

- Profil inflammation de Type 2 : DUPILUMAB (anti-récepteur  $\alpha$  IL4)

- **PAS D'ASTHME SEVERE ... Biothérapies?**

# PHASE 3\* : Dupilumab [anti rec $\alpha$ -IL4]

---

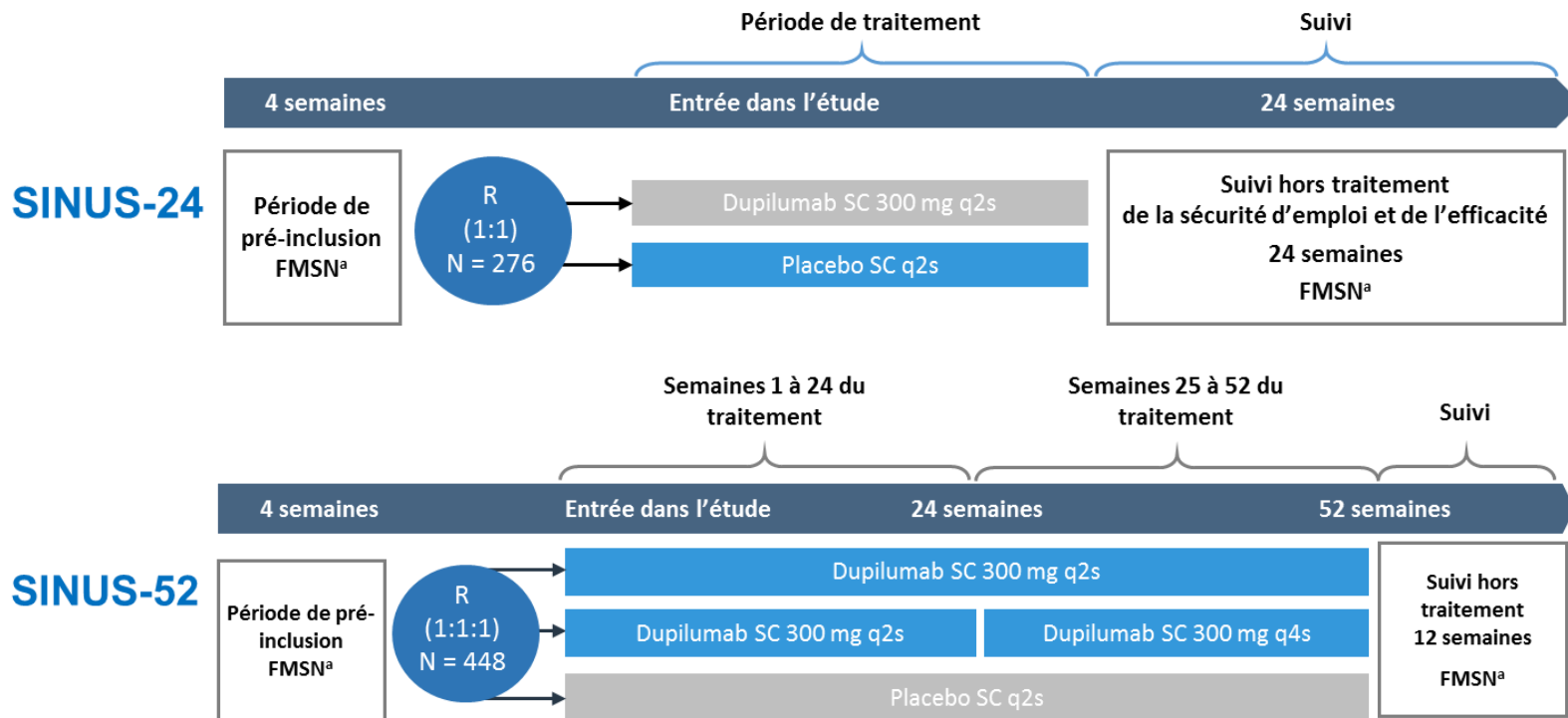
**Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials**

*Claus Bachert, Joseph K Han, Martin Desrosiers, Peter W Hellings, Nikhil Amin, Stella E Lee, Joaquim Mullol, Leon S Greos, John V Bosso, Tanya M Laidlaw, Anders U Cervin, Jorge F Maspero, Claire Hopkins, Heidi Olze, G Walter Canonica, Pierluigi Paggiaro, Seong H Cho, Wytse J Fokkens, Shigeharu Fujieda, Mei Zhang, Xin Lu, Chunpeng Fan, Steven Draikiwicz, Siddhesh A Kamat, Asif Khan, Gianluca Pirozzi, Naimish Patel, Neil M H Graham, Marcella Ruddy, Heribert Staudinger, David Weinreich, Neil Stahl, George D Yancopoulos, Leda P Mannent*





# PHASE 3\* : Dupilumab [anti rec $\alpha$ -IL4]



+ corticothérapie locale

\*Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Bachert et al. Lancet. 2019

# SINUS 24 et SINUS 52\* : Critères d'éligibilité

## Principaux critères d'éligibilité

- Polypes nasaux bilatéraux et traitement antérieur par corticoïdes systémiques au cours des 2 années précédentes ou contre-indication/intolérance aux corticoïdes systémiques ; et/ou chirurgie antérieure pour des polypes nasaux
- NPS endoscopique bilatéral  $\geq 5$  (sur 8) et  $\geq 2$  dans chaque cavité nasale
- $\geq 2$  des symptômes suivants pendant  $\geq 8$  semaines :
  - Congestion/blocage/obstruction nasal(e) avec symptômes modérés ou graves (score de 2 ou 3) et gravité moyenne hebdomadaire  $> 1$  au moment de la randomisation ET
  - Perte d'odorat OU
  - Rhinorrhée (antérieure/postérieure)
- VEMS<sub>1</sub>  $> 50$  % de la normale prévue
- Les patients ayant reçu des anti-IgE dans les 130 jours ou un Anticorps monoclonal expérimental dans les 6 mois ou 5 demi-vies étaient exclus

\*Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Bachert et al. Lancet. 2019

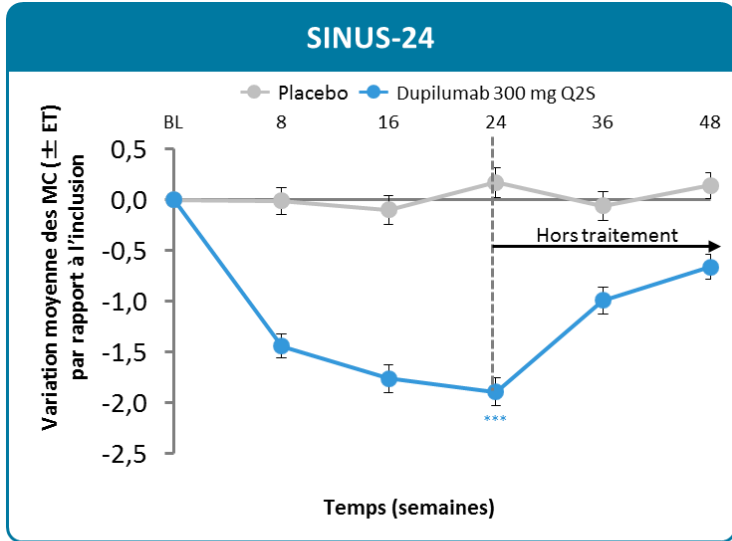
# SINUS 24, SINUS 52\* : Profil des patients

	Population total (n=724)	Liberty SINUS-24		Liberty SINUS-52		
		Placebo (n=133)	Dupilumab Q2w (n=143)	Placebo (n=153)	Dupilumab Q2w-q4w (n=145)	Dupilumab Q2w (n=150)
Nb d'éosinophiles moyen à l'inclusion (x10 <sup>6</sup> cellules/ L)	0,43 (0,34)	0,44 (0,31)	0,44 (0,35)	0,45 (0,36)	0,40 (0,30)	0,45 (0,39)
Taux d'IgE total moyen à l'inclusion (IU/ml)	229,21 (318,13)	222,55 (269,11)	202,06 (282,37)	227,80 (267,13)	282,28 (463,72)	210,82 (256,78)
Patients présentant des antécédents médicaux comorbides de type 2, n (%)	577 (80%)	99 (74%)	109 (76%)	127 (83%)	120 (83%)	122 (81%)
Patients atteints d'asthme, n (%)	428 (59%)	79 (59%)	82 (57%)	91 (59%)	91 (63%)	85 (57%)
Patients présentant une AERD, n (%)	204 (28%)	38 (29%)	46 (32%)	44 (29%)	41 (28%)	35 (23%)
Patients présentant des antécédents médicaux comorbides de type 2, sauf asthme/AERD, n (%)	449 (62%)	75 (56%)	81 (57%)	98 (64%)	99 (68%)	96 (64%)
Age de l'apparition de l'asthme comorbide, années, moyenne (ET)	34,78 (16,01)	33,42 (15,42)	38,28 (13,96)	33,29 (16,14)	33,57 (18,18)	35,54 (15,57)

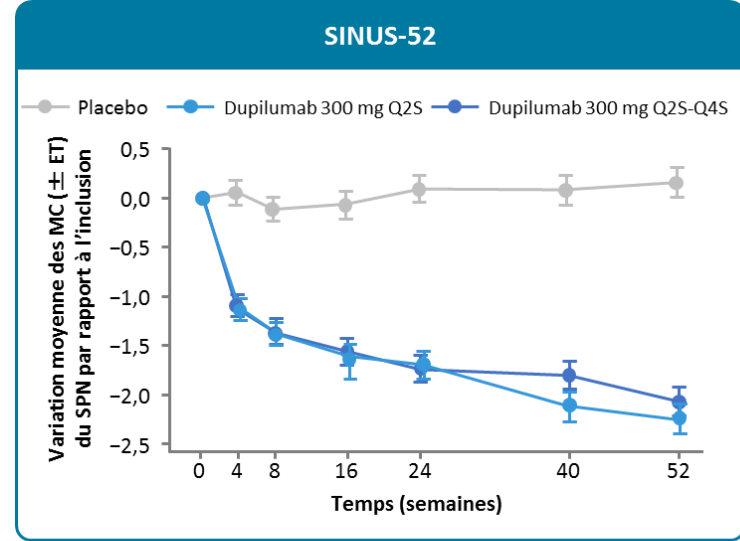
q2w= toutes les 2 semaines. q4w= toutes les 4 semaines. Nb, nombre. IgE, immunoglobuline E. AERD, aspirin-exacerbated respiratory disease.

\*Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Bachert et al. Lancet. 2019

# Résultats SINUS 24, SINUS 52\* : Nasal Polyp Score



\*\*\*p < 0,0001 vs placebo  
Score de 0 à 8

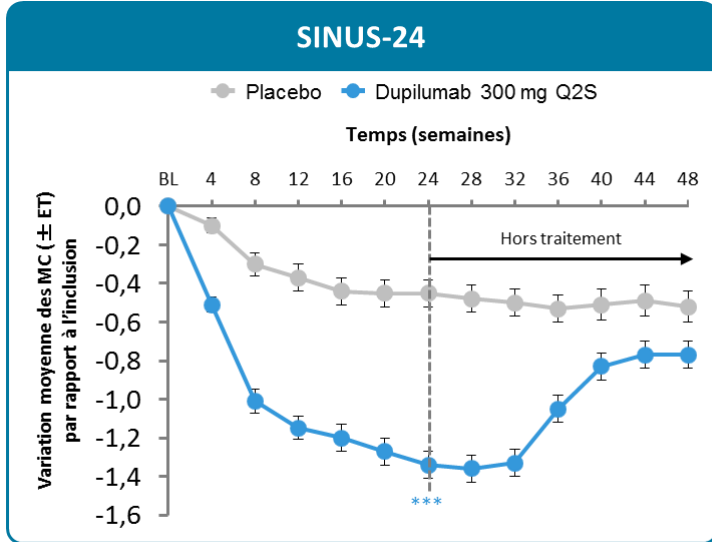


\*\*\*p < 0,0001 vs placebo à tous les points de mesure pour les deux groupes  
Score de 0 à 8.

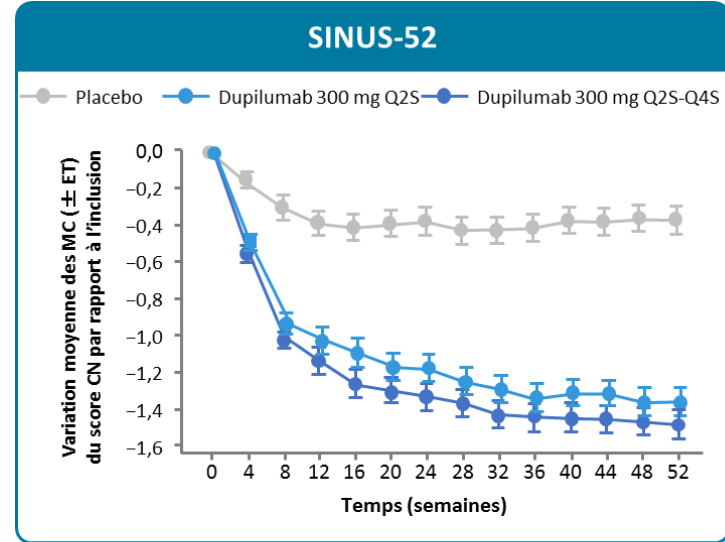
- **NPS -2,06 / -1,80**

\*Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Bachert et al. Lancet. 2019

# Résultats SINUS 24, SINUS 52\* : Score de congestion nasale



\*\*\*p < 0,0001 vs placebo  
Score de 0 à 3

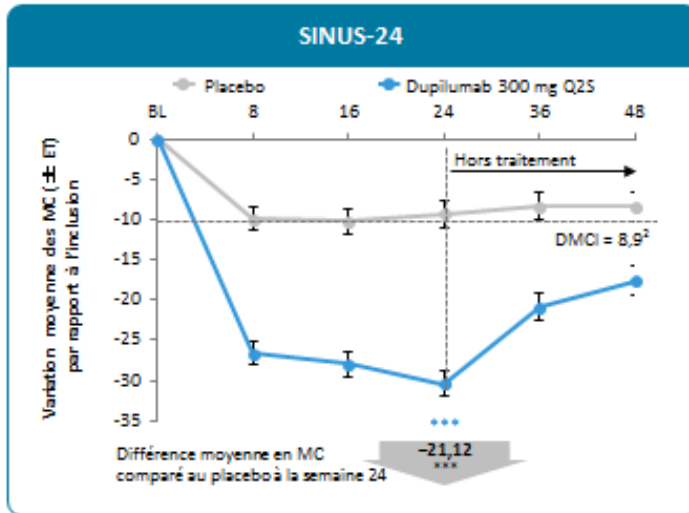


\*\*\*p < 0,0001 vs placebo à tous les points de mesure pour les deux groupes  
Score de 0 à 3

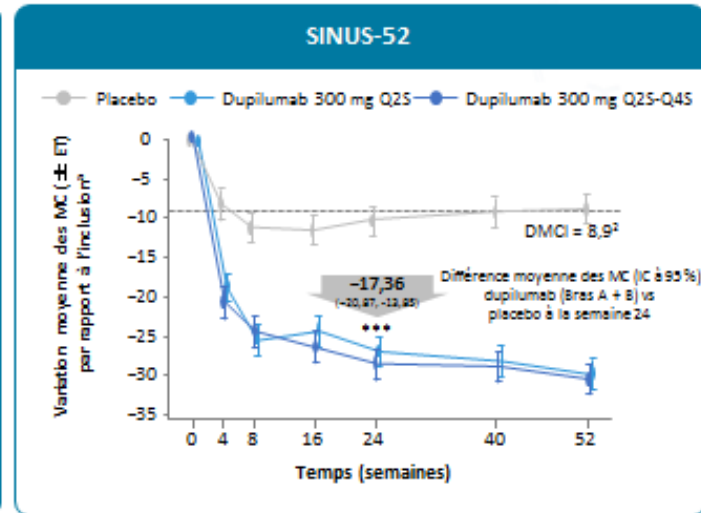
- **NCS -0,89 / -0,87**

\*Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Bachert et al. Lancet. 2019

# Résultats SINUS 24, SINUS 52\* : SNOT-22



\*\*\*p < 0,0001. Score de 0 à 110



\*\*\*p < 0,0001

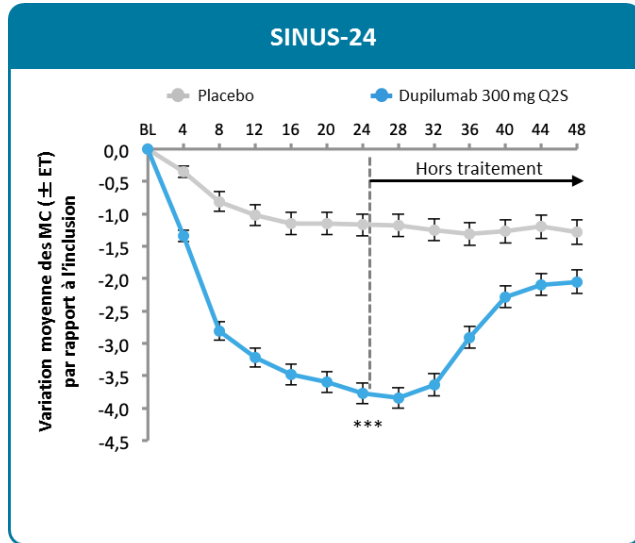
Score de 0 à 110

Bras A : dupilumab 300 mg Q25. Bras B : dupilumab 300 mg Q25-Q45

- **SNOT-22** - 21,12 / -17,36

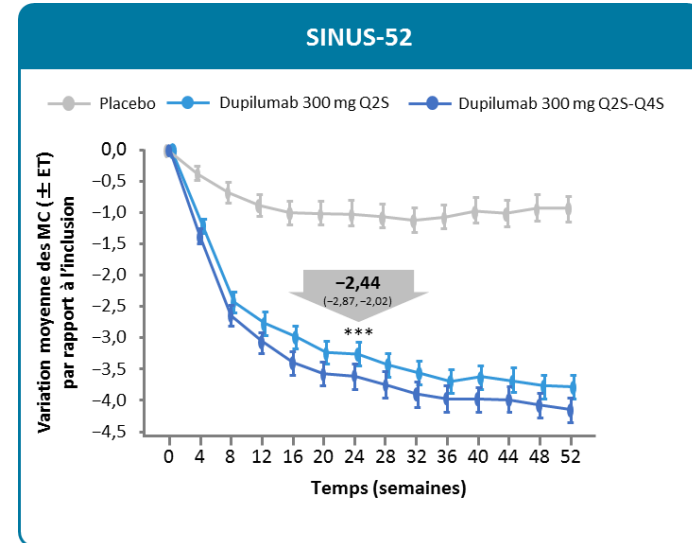
\*Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Bachert et al. Lancet. 2019

# Résultats SINUS 24, SINUS 52\* : Score total des symptômes



\*\*\*p < 0,0001 vs placebo

Score de 0 à 9. Score composite basé sur la gravité de la congestion/obstruction nasale, de la perte d'odorat et de la rhinorrhée



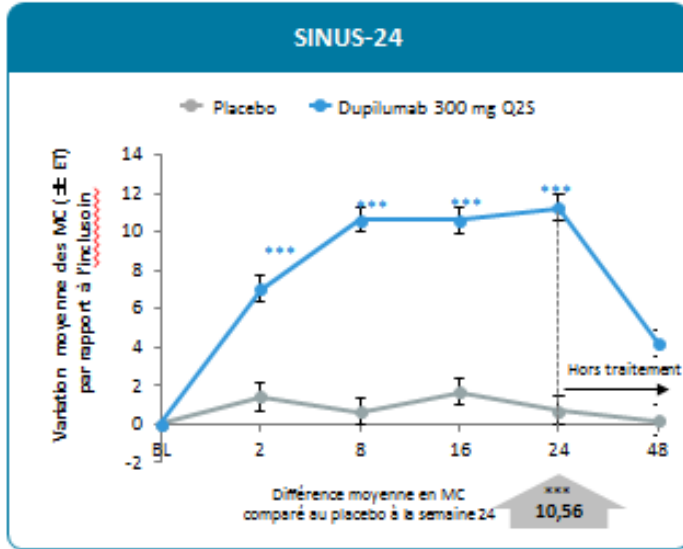
\*\*\*p < 0,0001 vs placebo

Bras A : dupilumab 300 mg Q2S. Bras B : dupilumab 300 mg Q2S-Q4S

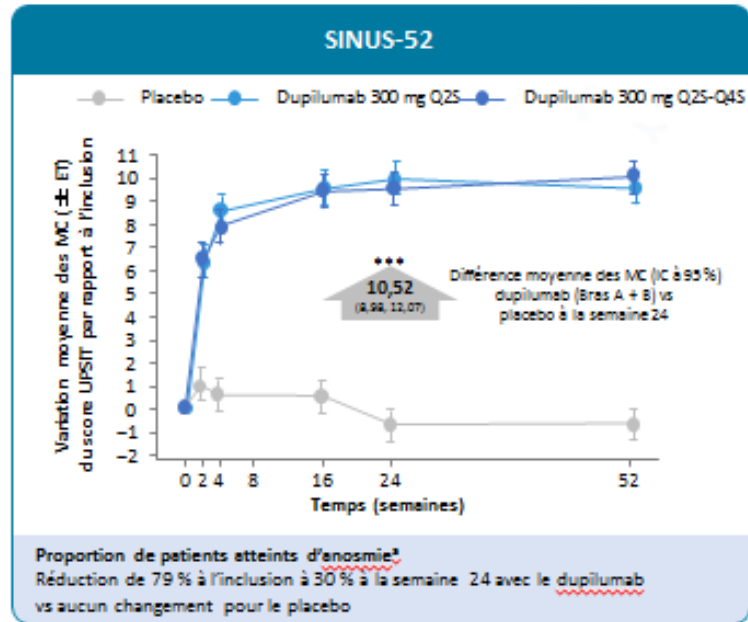
• TSS - 3,8 / -2,44

\*Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Bachert et al. Lancet. 2019

# Résultats SINUS 24, SINUS 52\* : Odeur



\*\*\*p < 0,0001.  
Score de 0 à 40.



Proportion de patients atteints d'anosmie<sup>a</sup>  
Réduction de 79 % à l'inclusion à 30 % à la semaine 24 avec le dupilumab vs aucun changement pour le placebo

\*\*\*p < 0,0001 vs placebo à tous les points de mesure pour les deux groupes  
Score de 0 à 40. <sup>a</sup>Score UPSIT de 0 à 18  
Bras A: dupilumab 300 mg Q2S. Bras B: dupilumab 300 mg Q2S-Q4S

- 70 % ont retrouvé l'odeur

\*Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Bachert et al. Lancet. 2019



## SINUS 24, SINUS 52\* : pas d'effet secondaire significatif

Événements indésirables (EI), n (%)	Placebo (n=282)	Dupilumab 300mg q2w (n=440)
Tous EI	208 (73%)	305 (69%)
Tous EI Sévères	16 (6%)	15 (3%)
Tous EI conduisant au décès	0	0
EI conduisant à l'arrêt du traitement	15 (5%)	11 (3%)
EI survenant chez ≥ 5 % des patients (termes MedDRA préférentiels)		
Rhinopharyngite	41 (15%)	55 (13%)
Céphalée	24 (9%)	32 (7%)
Epistaxis	20 (7%)	25 (6%)
Polypes Nasaux	33 (12%)	12 (3%)
Asthme	20 (7%)	7 (2%)
Réactions au site d'injection	22 (8%)	28 (6%)

\*Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Bachert et al. Lancet. 2019

# Indication du Dupilumab dans la PNS

- **AMM européenne - Octobre 2019**

- En complément à une corticothérapie par voie intranasale pour le traitement de la polypose naso-sinusienne (PNS) sévère de l'adulte inadéquatement contrôlée par une corticothérapie systémique et/ou chirurgie des sinus

- **Avis de la commission de transparence - Novembre 2020**

- En 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**

# PHASE 3\* : OMALIZUMAB [anti IgE]

## **Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials**

---



Philippe Gevaert, MD, PhD,<sup>a</sup> Theodore A. Omachi, MD,<sup>b</sup> Jonathan Corren, MD,<sup>c</sup> Joaquim Mullol, MD, PhD,<sup>d</sup> Joseph Han, MD,<sup>e</sup> Stella E. Lee, MD,<sup>f</sup> Derrick Kaufman, PhD,<sup>b</sup> Monica Ligueros-Saylan, MD,<sup>g</sup> Monet Howard, MSc,<sup>b</sup> Rui Zhu, PhD,<sup>b</sup> Ryan Owen, PhD,<sup>b</sup> Kit Wong, PhD,<sup>b</sup> Lutaf Islam, DVM, MSc,<sup>h</sup> and Claus Bachert, MD, PhD<sup>a,i</sup> *Ghent, Belgium; South San Francisco and Los Angeles, Calif; Catalonia, Spain; Norfolk, Va; Pittsburgh, Pa; East Hanover, NJ; Welwyn Garden City, United Kingdom; and Stockholm, Sweden*

# PHASE 3\* : OMALIZUMAB [anti IgE]



Omalizumab in patients with nasal polyposis: 2 replicate phase 3 trials



Omalizumab significantly improved endoscopic, clinical, and patient-reported outcomes versus placebo



+ corticothérapie locale



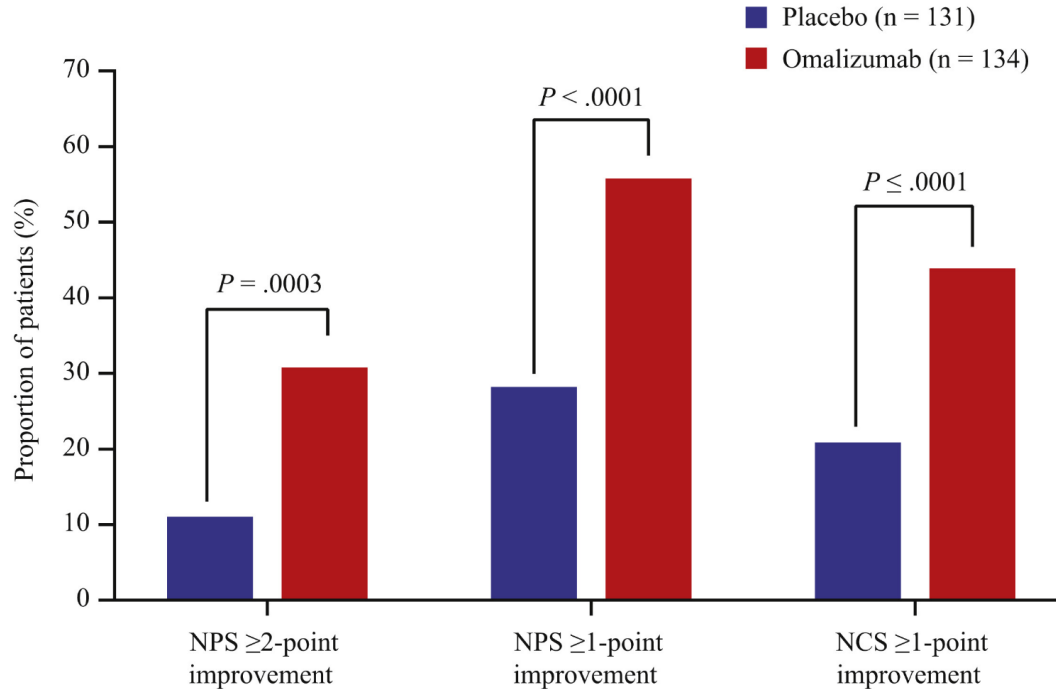
\*Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis : 2 randomized phase 3 trials. P Gevaert et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology. Volume 146, Issue 3, September 2020, Pages 595-605

# POLYP 1 et POLYP 2\* : Profil des patients

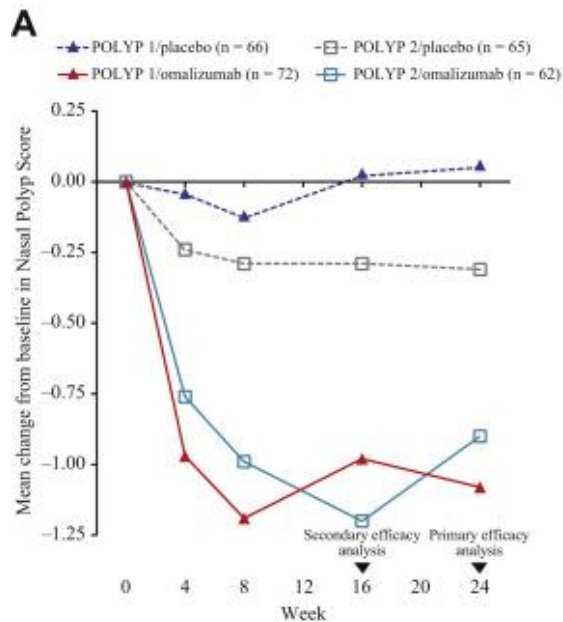
Characteristic	POLYP 1		POLYP 2		
	Placebo (n = 66)	Omalizumab (n = 72)	Placebo (n = 65)	Omalizumab (n = 62)	
Age (y), mean (SD)*	52.2 (11.6)	50.0 (14.5)	51.0 (12.0)	49.0 (11.9)	
Male, no. (%)*	41 (62.1)	47 (65.3)	44 (67.7)	39 (62.9)	
BMI (mg/kg <sup>2</sup> ), mean (SD)	27.7 (5.3)	27.4 (4.8)	28.1 (5.0)	26.9 (4.1)	
Geographic region, no. (%)					
North America	19 (28.8)	23 (31.9)	14 (21.5)	12 (19.4)	
Europe	47 (71.2)	49 (68.1)	51 (78.5)	50 (80.6)	
Tobacco use, no. (%)					
Current smoker	6 (9.1)	6 (8.3)	8 (12.3)	7 (11.3)	
Former smoker	13 (19.7)	11 (15.3)	18 (27.7)	15 (24.2)	
NPS (range, 0-8), mean (SD)†	6.3 (0.9)	6.2 (1.0)	6.1 (0.9)	6.4 (0.9)	>6
NCS (range, 0-3), mean (SD)†	2.5 (0.6)	2.4 (0.7)	2.3 (0.6)	2.3 (0.7)	81,5% patients anosmiques
Sense of smell score (range, 0-3), mean (SD)†	2.8 (0.4)	2.5 (0.8)	2.8 (0.6)	2.6 (0.8)	
Postnasal drip score (range, 0-3), mean (SD)†	2.0 (0.9)	1.7 (0.9)	1.8 (0.9)	1.6 (0.9)	
Runny nose score (range, 0-3), mean (SD)†	2.1 (0.8)	1.9 (0.8)	1.9 (0.8)	1.9 (0.9)	
TNSS (range, 0-12), mean (SD)†	9.3 (1.9)	8.6 (2.5)	8.7 (2.3)	8.4 (2.6)	
UPSIT score (range, 0-40), mean (SD)‡	13.9 (7.4)	12.8 (7.9)	13.1 (7.3)	12.8 (7.6)	
SNOT-22 score (range, 0-110), mean (SD)†	60.5 (15.3)	59.8 (19.7)	59.8 (18.2)	59.2 (20.5)	~60
Comorbid asthma, no. (%)	32 (48.5)	42 (58.3)	39 (60.0)	38 (61.3)	57%
Physician-assessed asthma severity, no. (%)					
Mild	15 (46.9)	13 (31.0)	13 (33.3)	12 (31.6)	
Moderate	16 (50.0)	27 (64.3)	25 (64.1)	20 (52.6)	
Severe	1 (3.1)	2 (4.8)	1 (2.6)	6 (15.8)	
AQLQ score, mean (SD)*	4.8 (1.3)	4.5 (1.5)	5.2 (1.3)	4.9 (1.2)	
NSAID-exacerbated respiratory disease (AERD), no. (%)	11 (16.7)	16 (22.2)	21 (32.3)	24 (38.7)	27,2%
Serum total IgE (IU/mL), mean (SD)	162.0 (141.2)	159.9 (139.0)	196.1 (200.6)	184.1 (201.9)	
Blood eosinophils (cells/ $\mu$ L), mean (SD)	358.6 (305.2)	334.4 (264.7)	357.4 (196.2)	310.8 (176.6)	
SCS use in past year, no. (%)	8 (12.1)	18 (25.0)	15 (23.1)	18 (29.0)	

\*Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis : 2 randomized phase 3 trials. P Gevaert et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology. Volume 146, Issue 3, September 2020, Pages 595-605

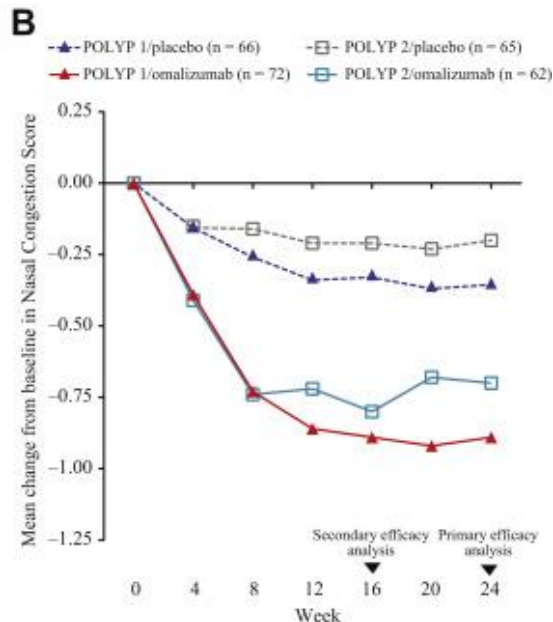
# Résultats POLYP 1 et POLYP 2\* : NPS / NCS



# Résultats POLYP 1 et POLYP 2\* : NPS / NCS

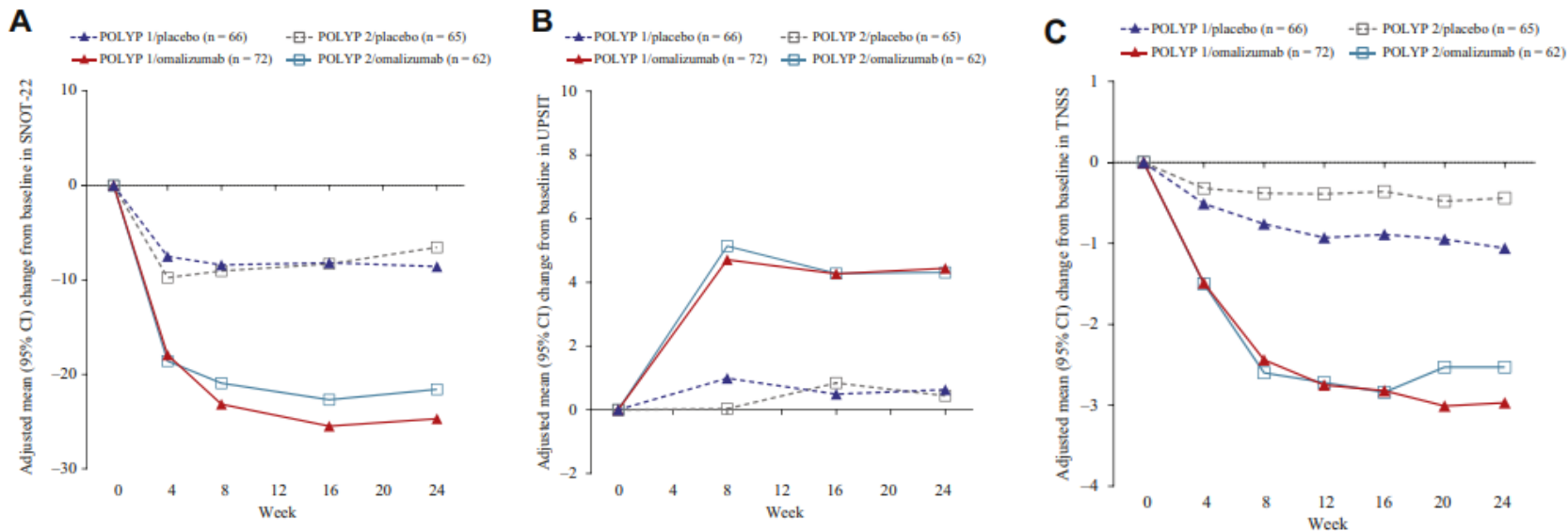


• **NPS - 1,08 / -0,90**



• **NCS -0,89 / -0,70**

# Résultats POLYP 1 et POLYP 2\* : SNOT-22 / UPSIT / TNSS



• **SNOT-22** -24,7 / -21,6

• **UPSIT** 4,44 / 4,31

• **TNSS** -2,97 / - 2,53

\*Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis : 2 randomized phase 3 trials. P Gevaert et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology. Volume 146, Issue 3, September 2020, Pages 595-605



## POLYP 1, POLYP 2\* : pas d'effet secondaires significatif

Event	Pooled data	
	Placebo (n = 130)	Omalizumab (n = 135)
Total no. of AEs	210	178
Total no. of SAEs*	2	3
Patients with		
≥1 AE, no. (%)	76 (58.5)	68 (50.4)
≥1 SAE, no. (%)	2 (1.5)	3 (2.2)
Treatment-related AE, no. (%)	5 (3.8)	9 (6.7)
≥1 AE leading to discontinuation of study drug, no. (%)	1 (0.8)	0 (0.0)
AEs occurring in ≥3% of patients		
Headache	7 (5.4)	11 (8.1)
Nasopharyngitis	11 (8.5)	8 (5.9)
Injection site terms†	2 (1.5)	7 (5.2)‡
Asthma exacerbation/worsening	15 (11.5)	5 (3.7)
Upper abdominal pain	1 (0.8)	4 (3.0)
Arthralgia	2 (1.5)	4 (3.0)
Back pain	5 (3.8)	4 (3.0)
Dizziness	1 (0.8)	4 (3.0)
Epistaxis	4 (3.1)	4 (3.0)
Rhinitis	4 (3.1)	4 (3.0)
Sinusitis	3 (2.3)	4 (3.0)
Nasal polyps	4 (3.1)	3 (2.2)
Nasal congestion	4 (3.1)	0 (0.0)
AEs identified as risks associated with omalizumab		
Serum sickness syndrome/serum sickness-like disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Anti-omalizumab antibodies	0 (0.0)	0 (0.0)
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis/Churg-Strauss syndrome/hypereosinophilic syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)
Thrombocytopenia	0 (0.0)	0 (0.0)
Arterial thrombotic events	1 (0.8)	0 (0.0)
Malignant neoplasms	1 (0.8)	0 (0.0)
Parasitic infections	0 (0.0)	0 (0.0)

\*Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis : 2 randomized phase 3 trials. P Gevaert et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology. Volume 146, Issue 3, September 2020, Pages 595-605

# Indication de l'Omalizumab dans la PNS

- **AMM européenne - Septembre 2020**
  - Traitement additionnel aux corticoïdes intranasaux dans le traitement de la polypose naso-sinusienne (PNS) sévère chez les adultes (> 18 ans) insuffisamment contrôlés par les corticoïdes intra-nasaux
- **Avis de la Commission de transparence?**

# PHASE 3\* : MEPOLIZUMAB [anti-IL5]

---

**Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial**



*Joseph K Han, Claus Bachert, Wytske Fokkens, Martin Desrosiers, Martin Wagenmann, Stella E Lee, Steven G Smith, Neil Martin, Bhabita Mayer, Steven W Yancey, Ana R Sousa, Robert Chan, Claire Hopkins, on behalf of the SYNAPSE study investigators\**

## PHASE 3\* : MEPOLIZUMAB [anti-IL5]

- Mépolizumab 100mg versus placebo
- Toutes les 4 semaines
- Pendant 52 semaines

+ corticothérapie locale

\*Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Joseph K Han MD and al. The Lancet Respir Med. 2021 Apr 16;S2213-2600(21)00097-7

# SYNAPSE\* : Profil des patients

	Placebo (n=201)	Mepolizumab (n=206)
Age, years	48.9 (12.5)	48.6 (13.6)
Female	76 (38%)	67 (33%)
Male	125 (62%)	139 (67%)
Race		
White and European	183 (91%)	190 (92%)
East Asian	7 (3%)	6 (3%)
Black and African American	4 (2%)	5 (2%)
Arabic and North African	4 (2%)	2 (1%)
Central and South Asian	1 (1%)	2 (1%)
South East Asian	1 (1%)	1 (1%)
Multiple	1 (1%)	0
Ethnicity		
Hispanic or Latino	29 (14%)	24 (12%)
Not Hispanic and not Latino	172 (86%)	182 (88%)
Body-mass index, kg/m <sup>2</sup>		
Median	27.2 (24.6-30.5)	27.4 (24.4-30.3)
Mean	28.2 (5.5)	28.2 (5.3)
Duration of nasal polyps, years		
Median	10.0 (5.3-16.0)	9.0 (5.0-15.3)
Mean	11.5 (8.3)	11.4 (8.5)
Previous nasal surgery		
0	0	0
≥1	201 (100%)	206 (100%)
≥2	120 (60%)	98 (48%)
≥3	73 (36%)	51 (25%)
≥4	38 (19%)	24 (12%)
≥5	26 (13%)	11 (5%)
Time since previous nasal polyp surgery, years*		
Median	3.0 (1.7-5.6)	3.8 (1.9-6.2)
Mean	3.8 (2.7)	4.2 (2.7)
Systemic corticosteroid courses for nasal polyps in the past 12 months		
0	110 (55%)	100 (49%)
≥1	91 (45%)	106 (51%)
≥2	44 (22%)	42 (20%)

(Table 1 continues in next column)

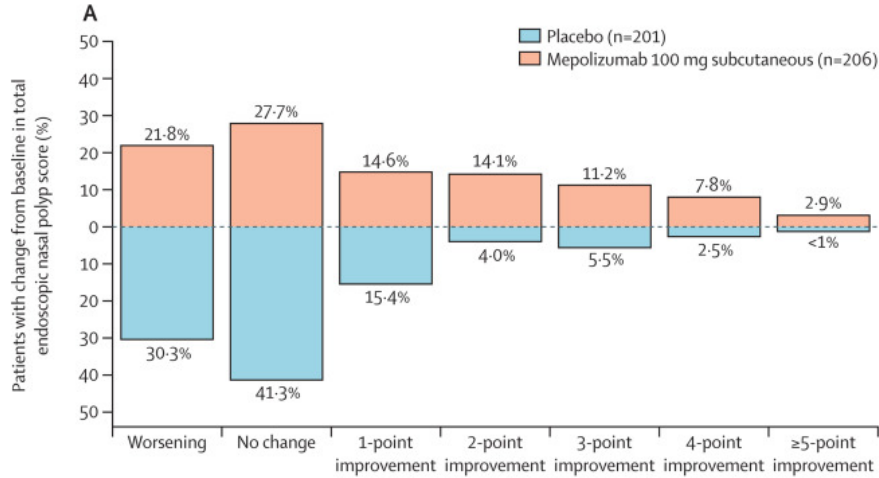
	Placebo (n=201)	Mepolizumab (n=206)
(Continued from previous column)		
Total endoscopic score (scale 0-8)		
Median	6.0 (5.0-6.0)	5.0 (5.0-6.0)
Mean	5.6 (1.4)	5.4 (1.2)
Nasal obstruction VAS score (scale 0-10)†		
Median	9.1 (8.5-9.7)	9.0 (8.3-9.6)
Mean	9.0 (0.8)	8.9 (0.8)
Overall symptom VAS score (scale 0-10)†		
Median	9.2 (8.7-9.8)	9.1 (8.4-9.7)
Mean	9.1 (0.7)	9.0 (0.8)
Nasal symptom composite‡ score (scale 0-10)†		
Median	9.2 (8.6-9.6)	9.1 (8.5-9.6)
Mean	9.0 (0.8)	9.0 (0.8)
Loss of smell VAS score (scale 0-10)†		
Median	10.0 (9.6-10.0)	10.0 (9.6-10.0)
Mean	9.7 (0.6)	9.6 (0.8)
SNOT-22 total score†		
Median	64.0 (51.0-77.0)	64.0 (50.0-77.0)
Mean	64.4 (19.0)	63.7 (17.6)
Patients with asthma	149 (74%)	140 (68%)
Patients with aspirin-exacerbated respiratory disease	63 (31%)	45 (22%)
Blood eosinophil count, cells per μL§	400 (0.91)	390 (0.88)

Data are n (%), mean (SD), or median (IQR). SNOT=Sino-Nasal Outcome Test. VAS=visual analogue scale. \*Includes patients with partial dates for previous surgery; if day was missing, assumed as the last day of the month; if month was missing, assumed as December. †Higher scores indicate greater disease severity or worse quality of life. ‡Combining scores for nasal obstruction, nasal discharge, throat mucus, and loss of smell. §Geometric mean (coefficient of variation).

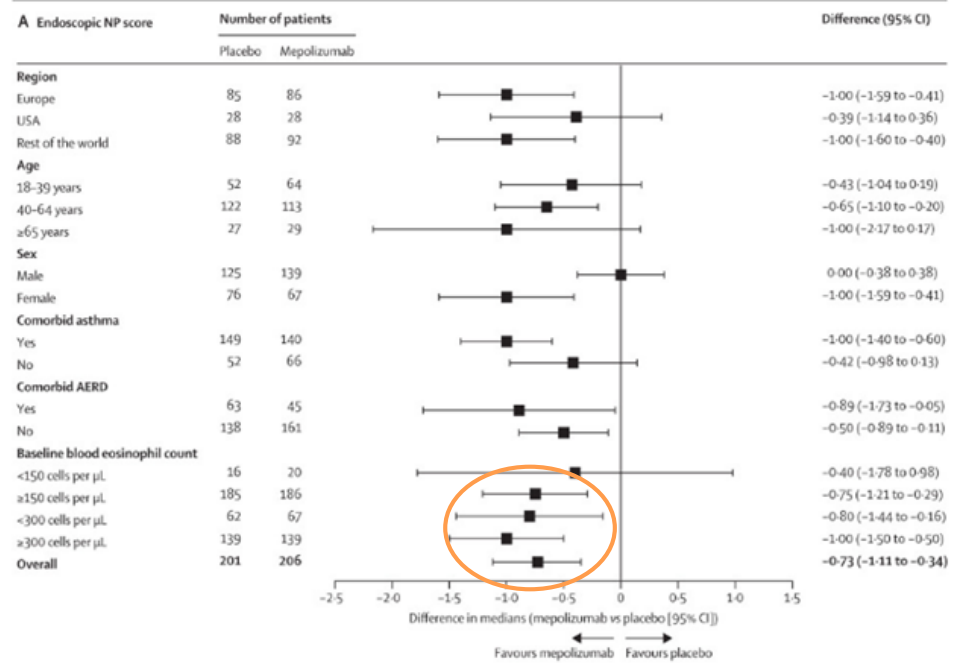
**Table 1: Baseline demographics and patient characteristics (ITT population)**

\*Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Joseph K Han MD and al. The Lancet Respir Med. 2021 Apr 16;S2213-2600(21)00097-7

# Résultats SYNAPSE\* : NPS

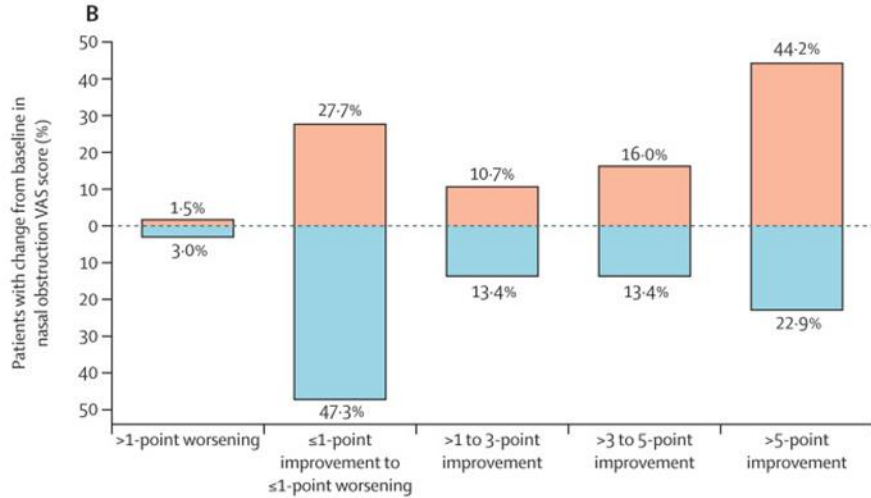


- NPS -0,9



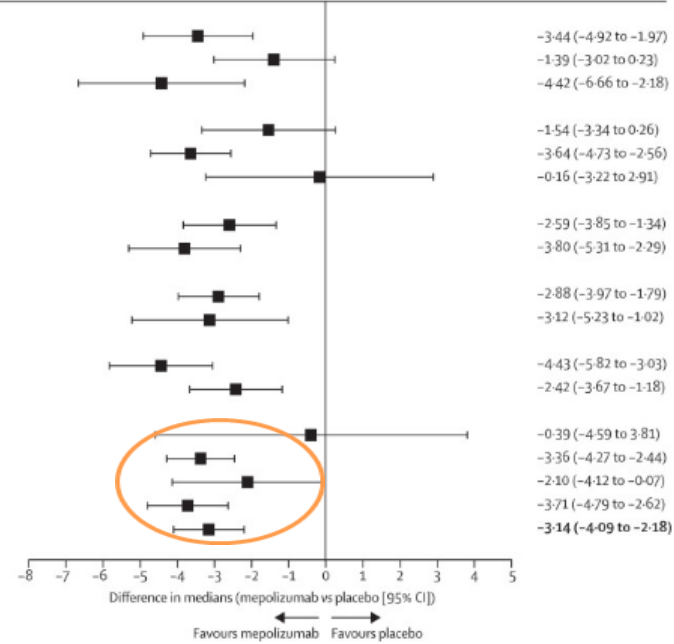
\*Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Joseph K Han MD and al. The Lancet Respir Med. 2021 Apr 16;S2213-2600(21)00097-7

# Résultats SYNAPSE\* : Obstruction VAS score



**B Nasal obstruction VAS score**

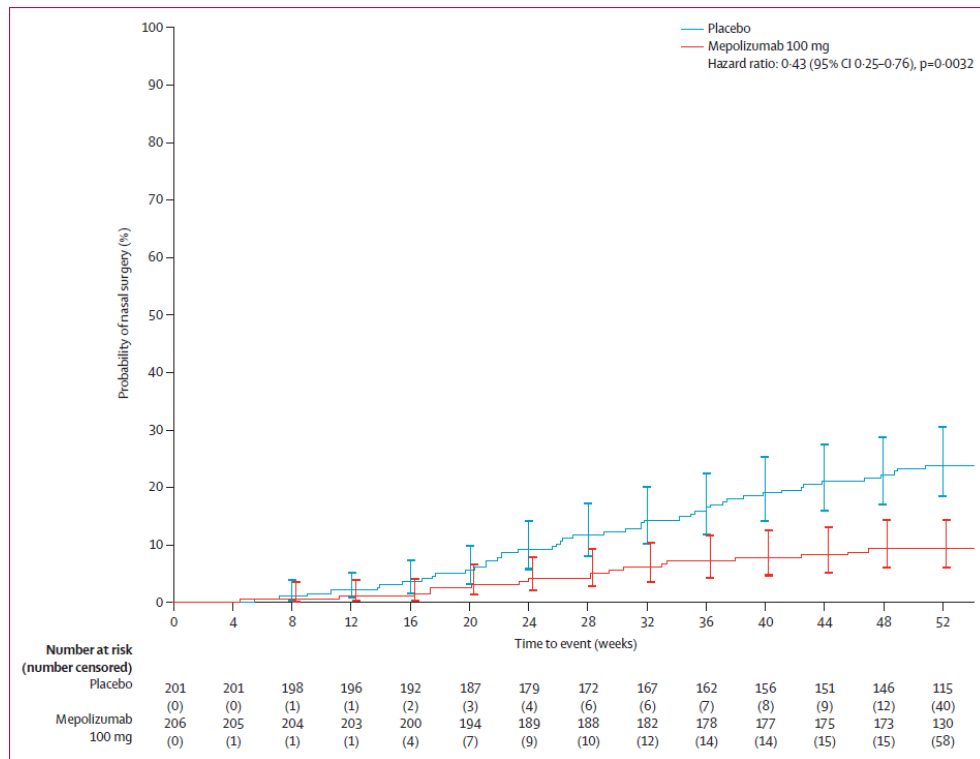
<b>Region</b>		
Europe	85	86
USA	28	28
Rest of the world	88	92
<b>Age</b>		
18-39 years	52	64
40-64 years	122	113
≥65 years	27	29
<b>Sex</b>		
Male	125	139
Female	76	67
<b>Comorbid asthma</b>		
Yes	149	140
No	52	66
<b>Comorbid AERD</b>		
Yes	63	45
No	138	161
<b>Baseline blood eosinophil count</b>		
<150 cells per $\mu$ L	16	20
≥150 cells per $\mu$ L	185	186
<300 cells per $\mu$ L	62	67
≥300 cells per $\mu$ L	139	139
<b>Overall</b>	201	206



- Obstruction VAS score -4,2

\*Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Joseph K Han MD and al. The Lancet Respir Med. 2021 Apr 16;S2213-2600(21)00097-7

# Résultats SYNAPSE\* : recours chirurgie / SNOT-22 / Odorat



- Recours à la chirurgie 9% vs 23%
- SNOT-22 -29,4
- Odorat VAS score -2,8

\*Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Joseph K Han MD and al. The Lancet Respir Med. 2021 Apr 16;S2213-2600(21)00097-7



# SYNAPSE\* : pas d'effet secondaire significatif

\*Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Joseph K Han MD and al. The Lancet Respir Med. 2021 Apr 16;S2213-2600(21)00097-7

	Placebo (n=201)	Mepolizumab (n=206)
<b>All adverse events</b>		
Any on-treatment event	168 (84%)	169 (82%)
Treatment-related event	19 (9%)	30 (15%)
Leading to treatment discontinuation	4 (2%)	4 (2%)
Leading to study withdrawal	1 (1%)	0
<b>Serious adverse events</b>		
Any on-treatment event	13 (6%)	12 (6%)
Treatment-related event*	1 (1%)	0
Resulting in death†	1 (1%)	0
<b>Systemic or local injection-site reactions</b>		
Systemic reaction	1 (1%)	2 (1%)
Local injection-site reaction	2 (1%)	5 (2%)
Anaphylaxis	0	0
<b>Most common adverse events‡</b>		
Nasopharyngitis	46 (23%)	52 (25%)
Headache	44 (22%)	37 (18%)
Epistaxis	18 (9%)	17 (8%)
Sinusitis	22 (11%)	10 (5%)
Back pain	14 (7%)	15 (7%)
Acute sinusitis	13 (6%)	13 (6%)
Oropharyngeal pain	10 (5%)	16 (8%)
Upper respiratory tract infection	14 (7%)	12 (6%)
Nasal polyps	16 (8%)	8 (4%)
Bronchitis	13 (6%)	10 (5%)
Asthma	18 (9%)	4 (2%)
Cough	13 (6%)	7 (3%)
Arthralgia	5 (2%)	13 (6%)
Otitis media	10 (5%)	5 (2%)
*Transient ischaemic attack. †Due to myocardial infarction during the follow-up period. ‡Reported in 5% or more patients in any treatment group.		
<b>Table 3: Summary of adverse events (safety population)</b>		

# Indication du Mépolizumab dans la PNS

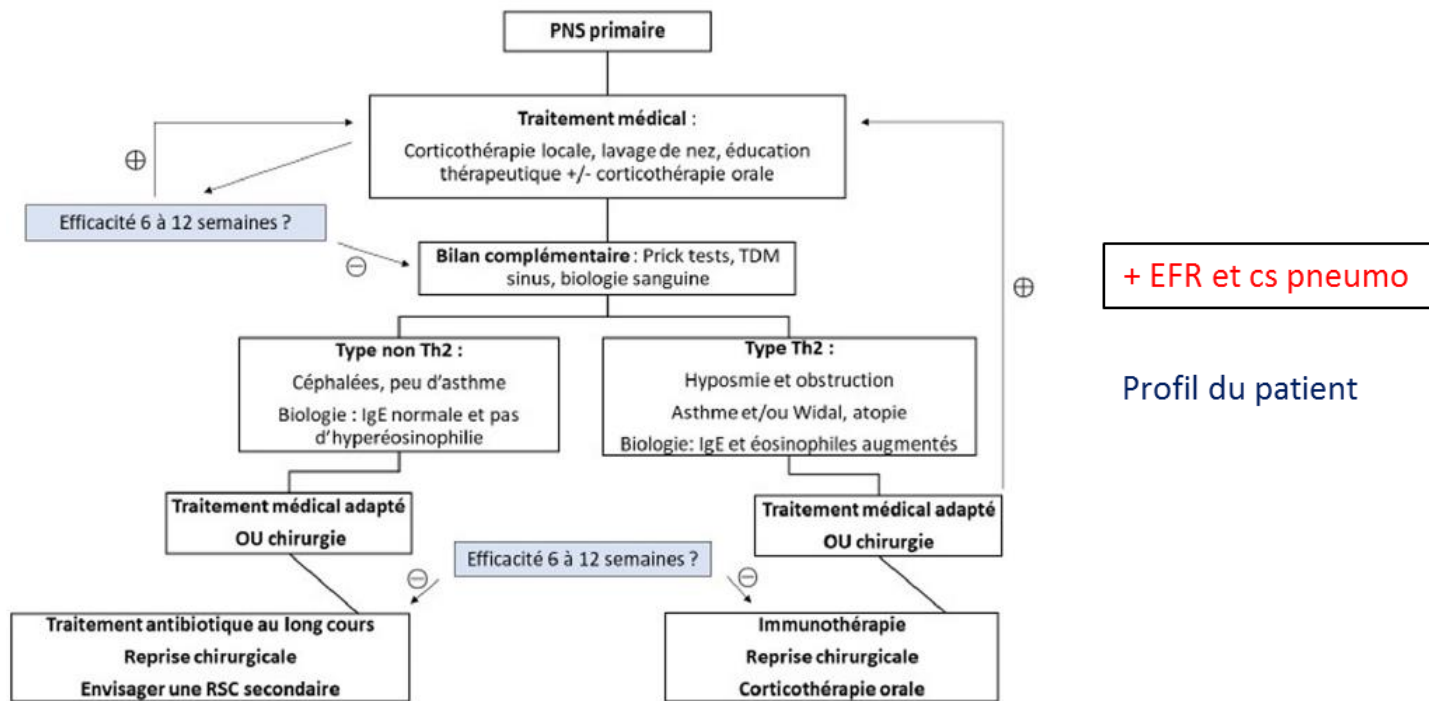
- **AMM européenne - Novembre 2020**

- 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.

- **Avis de la Commission de transparence – 2022**

- En 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**

# Algorithme de prise en charge \*



\*EPOS 2020

\*Bartier S. et al. Management strategies for chronic rhinosinusitis with nasal polyps in adults. Rev Mal Respir. 2021. Feb;38(2):183-198.

## Identifier une Inflammation de type 2

- Eosinophilie sanguine > 150 ou 300 c/ul
- IgE totaux > 100 ou 150 kU/L
- Asthme (à début tardif)
- Intolérance à l'aspirine et/ou aux AINS et/ou aux sulfites
- Chirurgies répétées
- Eosinophiles dans la pièce opératoire

# Comment définir une PNS sévère?

- **Echec du traitement médical BIEN CONDUIT (éducation ++)**
  - Corticothérapie locale
  - 1-2 cures courtes de corticothérapie générale / CI corticoïdes / Cortico-résistance
- **+ Echec d'au moins un traitement chirurgical**
  - **+ Altération de la qualité de vie**
    - ▶ SNOT-22 > 40?
    - ▶ Hyposmie / anosmie invalidante

# EPOS 2020

Indications pour le traitement biologique chez les patients atteints de PNS

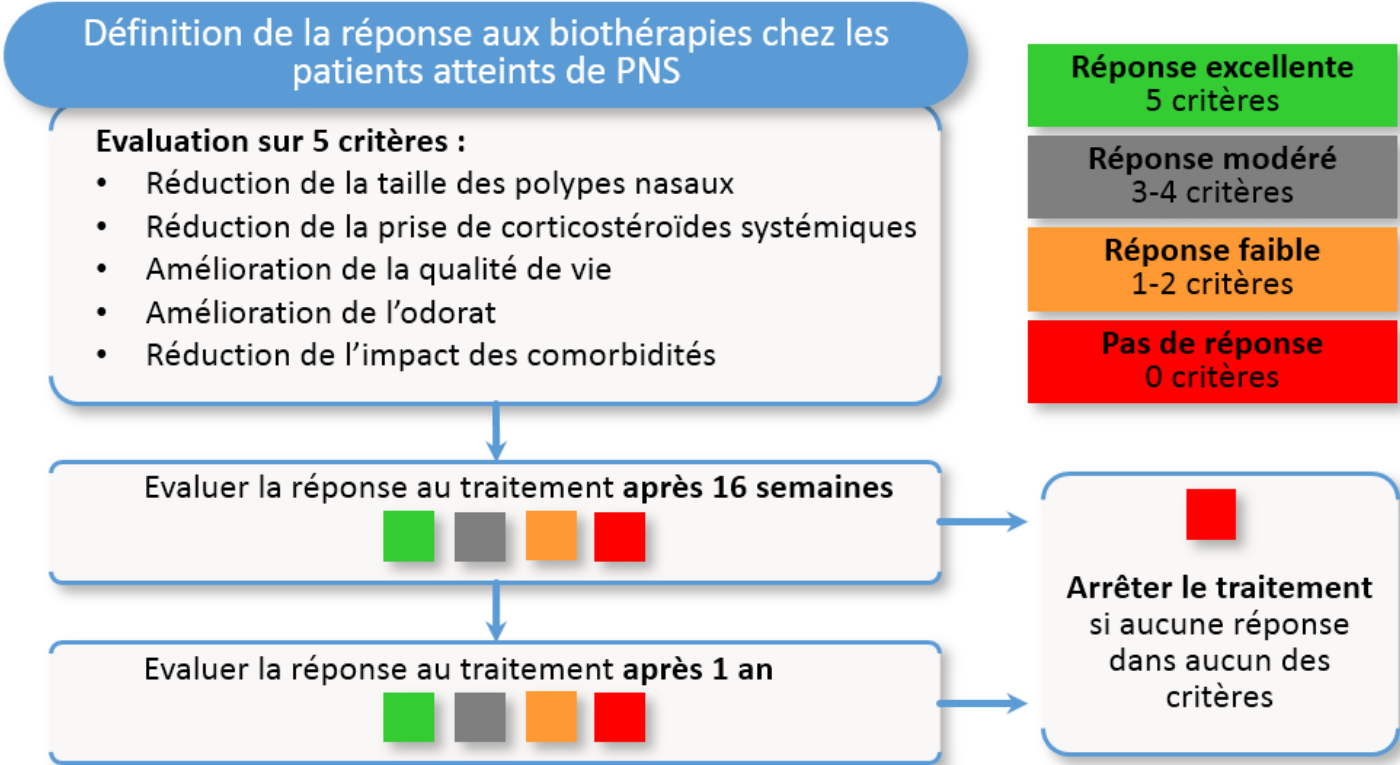
Présence de polypes nasaux bilatéraux chez les patients avec antécédent chirurgical\*

TROIS des critères ci-dessous sont obligatoires

- **Preuve d'inflammation de type 2**
  - ✓ Eos tissulaires  $\geq 10$ /hpf, **ou** Eos sanguins  $\geq 250$  c/ $\mu$ L, **ou** IgE totales  $\geq 100$  UI/mL
- **Besoin de CS au cours des 2 dernières années**
  - ✓  $\geq 2$  cures par an ou des CS à faible dose à long terme ( $> 3$  mois)
- **Dégradation significative de la QdV**
  - ✓ SNOT-22  $\geq 40$
- **Perte significative de l'odorat**
  - ✓ Anosmique d'après le test de l'odorat (score dépendant du test)
- **Diagnostic d'asthme comorbide**
  - ✓ Asthme requérant des corticostéroïdes inhalés

\*A l'exclusion de circonstances exceptionnelles (ex : non éligible à la chirurgie)

# EPOS 2020



# Règles de prescription

- Ordonnance d'exception
- Première prescription hospitalière puis au moins 1 fois par an

**cerfa** N° 12708\*01 **ORDONNANCE DE MEDICAMENTS OU DE PRODUITS ET PRESTATIONS D'EXCEPTION** (art. R 163-2, 3ème alinéa et R 165-1 dernier alinéa du Code S.S.) **VOLET 1 à conserver par l'assuré(e)**

ADRESSE

SI LA PERSONNE RECEVANT LES SOINS N'EST PAS L'ASSURÉ(E)

NOM Prénom Sexe Date de naissance

**1** A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR

Médicament prescrit   
Produit ou prestation prescrite

S'il s'agit d'un médicament :  
Présentation : forme, dosage, voie d'administration, posologie

S'il s'agit d'un produit ou d'une prestation :  
Présentation : nombre d'unités ou posologie

Durée du traitement, le cas échéant :

**2** Si le patient est atteint d'une affection de longue durée, la prescription est-elle en rapport avec celle-ci ?  OUI  NON

**3** Je soussigné(e), Docteur, atteste que la prescription concerne le patient sus-cité est conforme aux indications et aux conditions de prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique validée par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

La Signature du praticien à

Qualification ou titre du prescripteur Cachet ou identification du praticien ou de l'établissement sur les 4 vers

Date limite de la prochaine consultation dans l'établissement de santé n

(Si la prescription émise par le Docteur)

**4** A REMPLIR AU PHARMACIEN, AU FOURNISSEUR, À L'ÉTABLISSEMENT

Date de délivrance

Mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance

La loi 78-17 du 01.01.78 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux bases s'applique aux réponses faites sur ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de modification pour les données vous concernant, auprès de votre organisme d'assurance maladie.

La loi tendant à améliorer les modalités d'emploi des personnes handicapées s'applique de plein droit à la présente déclaration. (Art. L. 114-17 du Code S.S. et 4613 du Code pénal.) S 33268



# Populations à risque

- **Aucune adaptation posologique**
  - Personnes âgées
  - Insuffisant rénal léger à modéré
  - Poids
  
- **Aucune donnée donc non recommandé**
  - Insuffisant rénal sévère
  - Insuffisant hépatique
  - <18 ans
  - Grossesse et allaitement

## Conclusion

