

Coordination scientifique : Pr Gilles Devouassoux (pneumologue, Lyon), Pr Laurent Guillemainault (pneumologue, Toulouse), Pr Olivier Malard (ORL, Nantes), Pr Jean-François Papon (ORL, Le Kremlin-Bicêtre), Pr Cécile Rumeau (ORL, Nancy)

Biothérapies dans la prise en charge de la polypose naso-sinusienne (PNS)

Les biothérapies dans la PNS - Définitions

Les biothérapies, ou médicaments biologiques, sont obtenus par un procédé biotechnologique qui implique une source biologique (protéines, cellules...). Dans ce cadre, un anticorps monoclonal est un anticorps fabriqué par un clone unique de cellules en culture conçu pour une cible précise. Les noms des anticorps monoclonaux finissent tous par **mab** (pour *Monoclonal AntiBody*).

On distingue plusieurs catégories selon l'origine des constituants :

- **murins** dont les noms finissent tous par -momab, 100 % d'éléments d'anticorps de souris ;
- **chimériques** dont les noms finissent tous par -ximab, intégrant environ 60 % d'éléments d'anticorps humains ;
- **humanisés** dont les noms finissent tous par -zumab, intègrent 90 % d'éléments d'anticorps humains ;
- **humains** dont les noms finissent tous par -mumab. Ils sont constitués de 100 % d'éléments d'anticorps humains.

Deux biothérapies sont actuellement disponibles et remboursées dans la PNS :

- **Dupilumab** (anti IL-4/IL-13)
- **Mépolizumab** (anti IL-5)

L'omalizumab (anti-IgE) a une AMM dans la prise en charge de la PNS mais n'est pas remboursé en France dans cette indication.

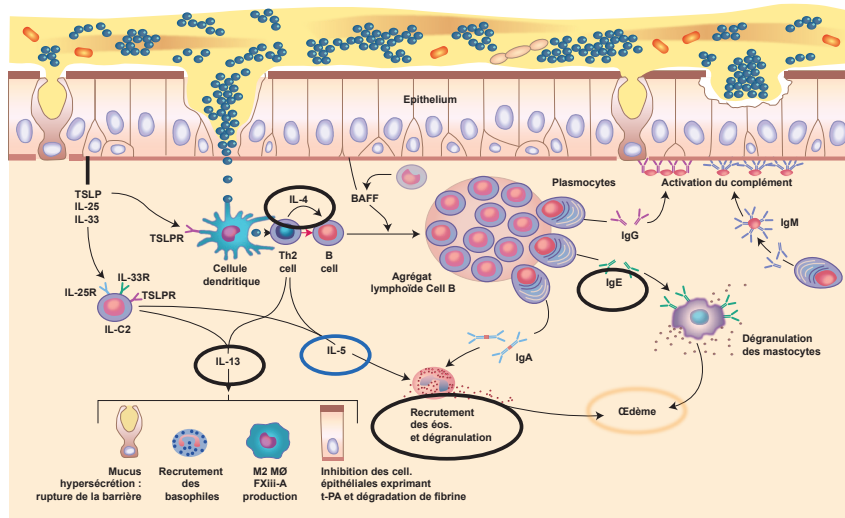
Le benralizumab, et le reslizumab (anti IL-5) n'ont pas d'AMM dans la PNS en Europe

Les biothérapies dans la PNS - Différents modes d'action

L'inflammation T2 est communément retrouvée, chez plus de 80 % des patients porteurs d'une PNS¹. Les cytokines de type 2 et les éosinophiles jouent un rôle important dans la physiopathologie de la PNS².

L'IL-4 et l'IL-13 sont des cytokines majeures des pathologies inflammatoires de type 2.

L'IL-5 est la principale cytokine intervenant dans la croissance, la différenciation, le recrutement, l'activation et la durée de vie des éosinophiles.



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

Le **dupilumab** est un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'interleukine-4 et de l'interleukine-13. Le dupilumab inhibe la signalisation de l'IL-4 via le récepteur de type I (IL-4Rα/γc), et la signalisation à la fois de l'IL-4 et l'IL-13 via le récepteur de type II (IL-4Rα/IL-13Rα).

Le **mépolizumab** est un anticorps monoclonal humanisé (IgG1, kappa), qui cible l'interleukine-5 (IL-5) humaine avec une affinité et une spécificité élevées. Le mépolizumab inhibe l'activité biologique de l'IL-5 à une concentration nanomolaire en bloquant la liaison de l'IL-5 à la chaîne alpha du complexe récepteur de l'IL-5 exprimé sur la surface cellulaire des éosinophiles. Il inhibe ainsi la voie de signalisation de l'IL-5 et réduit la production et la durée de vie des éosinophiles.

Critères d'instauration des biothérapies dans la PNS



L'European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS)

a retenu 5 critères pour l'instauration des biothérapies³

- 1 - Polypose naso sinusienne bilaterale
- 2 - Antécédent de chirurgie endoscopique
- + 3 critères parmi les 5 critères ci dessous

Critères

- Preuve d'une inflammation de type 2* (Éosinophilie tissulaire ≥ 10 /hpf, OU éosinophilie plasmatique ≥ 250 /mm³, OU IgE totales ≥ 100 UI/mL)
- Besoin de CSS (≥ 2 cures par an) ou contre-indication aux CSS, OU cure prolongée (> 3 mois de stéroïdes à faible dose)
- Impact significatif sur la qualité de vie (SNOT-22 ≥ 40)**
- Perte d'odorat significative (anosmie sur les tests, score dépendant du test)
- Asthme comorbide (nécessitant des corticoïdes inhalés)

CSS : corticostéroïdes systémiques

* L'expression des biomarqueurs de l'inflammation de type 2 peut être inhibée par l'utilisation de corticostéroïdes systémiques. Cela doit être pris en compte lors de l'évaluation du phénotype de type 2 chez les patients sous corticostéroïdes oraux.

** SNOT 22 = Sino-nasal Outcomes Test (score spécifique de qualité de vie [0-110], plus le score est élevé, plus la qualité de vie est altérée).



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE. MEDICINES. HEALTH.

Les libellés des AMM précisent les indications :

Le **dupilumab** et le **mepolizumab** sont indiqués^{4,5}, 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.**



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

La place dans la stratégie thérapeutique en France, cadre du remboursement du dupilumab et du mepolizumab^{6,7} :

Les biothérapies (dupilumab ou mépoizumab) peuvent être utilisées dans le respect des résumés des caractéristiques produit, en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale pour les patients adultes ayant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques ET par la chirurgie.

Pour être éligible à une biothérapie en France il faut :

- 1 - présenter une polypose nasosinusienne bilatérale**
- 2 - être résistant à un traitement médical bien conduit et à la chirurgie**

Les critères d'efficacité



La réponse à un traitement biologique est évaluée à partir de 5 critères³

- Réduction de la taille des polypes nasaux
- Amélioration de la qualité de vie
- Amélioration de l'odorat
- Diminution du recours aux corticoïdes systémiques
- Réduction de l'impact des comorbidités

La réponse est évaluée une première fois **après 16 semaines.**

Les libellés de l'AMM européenne^{4,5} précisent que l'interruption du traitement doit être envisagée en cas d'absence de réponse après 24 semaines de traitement. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 24 semaines

En pratique

Avis d'experts



Avant de prescrire une biothérapie dans la PNS

Il est utile de rappeler :

- Les corticostéroïdes ne doivent pas être interrompus brutalement après l'instauration du traitement.
- Le but est de réduire la consommation de corticoïdes systémiques, mais leur arrêt doit être adapté à la consommation antérieure du patient^{4,5}.



Un bilan biologique est recommandé en vue de rechercher des preuves d'inflammation de Type T2³ :

- Eosinophiles tissulaires ≥ 10 /hpf dans les polypes ou ≥ 250 /mm³ dans le sang,
- IgE totales ≥ 100 UI/mL



Rechercher :

- Une grossesse, allaitement :
L'administration du dupilumab ou du mepolizumab chez la femme enceinte ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque éventuel pour le fœtus^{4,5}.
- Les patients présentant une infestation à helminthes doivent être traités avant l'initiation du traitement.
- Concernant le dupilumab : les vaccins vivants et les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés pendant le traitement par le dupilumab, la sécurité et l'efficacité n'ayant pas été établies. Il est recommandé de vérifier que les patients sont à jour dans leur vaccination par les vaccins vivants et atténués selon le calendrier vaccinal en vigueur avant d'initier un traitement par le dupilumab⁴.
- Concernant le mepolizumab : Il n'existe pas de précaution particulière concernant la vaccination⁵.

Autres informations à connaître

Les indications des biothérapies

- Dupilumab⁴ : dermatite atopique, asthme sévère associé à une inflammation de type 2, polypose naso-sinusienne (PNS), prurigo nodulaire, Œsophagite à éosinophiles (OeE)
- Mepolizumab⁵ : Asthme sévère à éosinophiles, polypose naso-sinusienne, Granulomatose Eosinophilique avec Polyangéite (GEPA), Syndrome Hyperéosinophilique (SHE)

Posologie et mode d'administration

L'instauration d'une biothérapie se décide idéalement en réunion de concertation pluridisciplinaire.



Chez l'adulte dans le traitement de la polypose naso-sinusienne, la dose recommandée :

- Pour le **Mépolizumab**⁵, est de **100 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines**.
- Pour le **Dupilumab**⁴, est une dose initiale de **300 mg par voie sous-cutanée, suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines**.

Ces biothérapies sont destinées à un traitement au long cours^{4,5}.

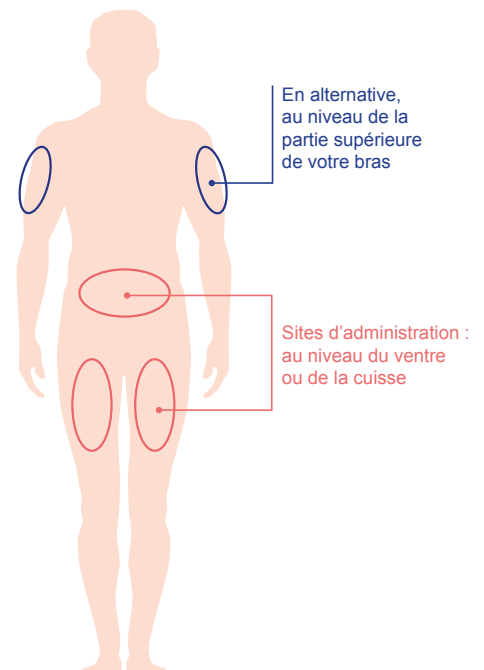


Tous les anticorps monoclonaux sont administrés par voie injectable.

L'administration se fait en sous cutanée :

- Les seringues et stylos préremplis peuvent être auto-administrés par le patient ou administrés par un aidant sauf avis contraire du médecin prescripteur et sous réserve que le patient ou l'aidant soit formé aux techniques d'injection.
- Les sites d'injections recommandés sont la partie supérieure du bras, l'abdomen ou la cuisse.

Des réactions à proximité de l'endroit où l'injection a été réalisée peuvent affecter un patient sur dix^{4,5}.





Prescription⁸

Ces médicaments sont des médicaments d'exception, soumis à une **prescription initiale hospitalière (PIH)** et renouvellement réservé aux spécialistes.

Les spécialistes autorisés à prescrire sont :

Pour dupilumab : spécialistes en pneumologie, en allergologie, en oto-rhino-laryngologie, en médecine interne, en dermatologie ou en pédiatrie.

Pour mépolizumab : spécialistes en pneumologie, en allergologie, en oto-rhino-laryngologie, en médecine interne, en dermatologie, en pédiatrie ou en hématologie.

La prescription se fait toujours sur une ordonnance de médicaments, produits ou prestations d'exception à 4 volets.

La prescription initiale est réalisée à l'hôpital ; le renouvellement peut être établi en ville par les spécialistes autorisés, sur présentation simultanée de la PIH datant de moins de 1 an.

- Le 1^{er} volet est conservé par le patient
- Les 2^{ème} et 3^{ème} volets sont à adresser à l'assurance maladie
- Le 4^{ème} volet est destiné au pharmacien / fournisseur / établissement

L'ordonnance précise la durée de validité de l'ordonnance et le nombre de renouvellements autorisés.

Conservation

Le dupilumab et le mépolizumab⁴⁻⁵ sont :

- à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), ne pas congeler.
- à conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Concernant le dupilumab :

La seringue préremplie ou le stylo prérempli peut être sorti(e) du réfrigérateur et conservé(e) dans sa boîte pendant au maximum 14 jours, à température ambiante n'excédant pas 25 °C, à l'abri de la lumière. La date de retrait du réfrigérateur doit être inscrite dans l'espace prévu à cet effet sur le conditionnement extérieur. La boîte doit être éliminée si elle est laissée hors du réfrigérateur plus de 14 jours ou si la date de péremption est dépassée⁴.

Concernant le mépolizumab :

Si nécessaire, le stylo prérempli et la/les seringue(s) préremplie(s) peuvent être sortis du réfrigérateur et conservés dans la boîte non ouverte à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) et à l'abri de la lumière pendant 7 jours maximum. Toute boîte restée plus de 7 jours hors du réfrigérateur devra être jetée.

Le stylo prérempli ou la/les seringue(s) préremplie(s) doivent être administrés dans les 8 heures après ouverture de la boîte. Celle-ci devra être jetée s'ils ne sont pas administrés dans les 8 heures⁵.

Références

1. Mortuaire G, *et al.* Rhinology. 2020 Oct 1;58(5):444-450.
2. Vanderhaegen T, *et al.* Clin Rev Allergy Immunol. 2022 Feb;62(1):90-102.
3. Fokkens W.J., Lund, V.J., Hopkins C., *et al.* European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. Rhinology.2020;S29:1-464
4. Résumé des Caractéristiques Produit Dupixent https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_fr.pdf
5. Résumé des Caractéristiques Produit Nucala https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_fr.pdf
6. HAS Avis de Transparence Nucala-PNS Juin 2022 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19632_NUCALA_PNS_PIC_AvisDef_EPI_CT19632.pdf
7. HAS Avis de Transparence Dupixent – PNS Septembre 2020 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18438_DUPIXENT_PNS_PIC_EI_AvisDef_CT18438_EPI698.pdf
8. Base de données publiques des médicaments <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>