



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 16 SEPTEMBRE 2020

*dupilumab*

**DUPIXENT (dupilumab) 300 mg, solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli**

**Nouvelle indication**

#### ► L'essentiel

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

#### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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 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'European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (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**

DUPIXENT (dupilumab) 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 contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie.

Il subsiste des incertitudes, faute d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du dupilumab au-delà d'un an dans les études cliniques disponibles.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	<p><b>Indication de l'AMM :</b> Dupixent est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne (PNS) sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques <u>et/ou</u> la chirurgie</p> <p><b>Indication dans laquelle la prise en charge est sollicitée<sup>1</sup> :</b> DUPIXENT (dupilumab) est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques <u>et</u> la chirurgie.</p>
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 <u>et/ou</u> 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 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 ;</li> <li>- de la pertinence clinique de ces critères d'évaluation et des résultats montrant une quantité d'effet importante par rapport à placebo ;</li> <li>- du profil de tolérance acceptable du dupilumab dans la PNS similaire à celui dans les autres indications ;</li> </ul> <p>Mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 ;</li> <li>- du besoin médical partiellement couvert de par l'existence des alternatives (nouvelles chirurgies chez certains patients) ;</li> </ul> <p>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 polypose naso-sinusienne insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques <u>et</u> par la chirurgie.</p>
ISP	DUPIXENT (dupilumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>DUPIXENT (dupilumab) 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 contrôlés par des corticostéroïdes systémiques <u>et</u> par la chirurgie.</p> <p>Il subsiste des incertitudes, faute d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du dupilumab au-delà d'un an dans les études cliniques disponibles.</p>
Population cible	Environ 5 080 patients
Recommandations	<p>► <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge :</b> Médicament d'exception dans l'indication.</p> <p>La Commission s'interroge sur la demande de prise en charge du laboratoire dans une population restreinte par rapport à l'indication validée par l'AMM sur la base d'analyses post hoc dans les sous-groupes de patients ayant une polypose naso-sinusienne sévère, insuffisamment contrôlés par des</p>

<sup>1</sup> Le laboratoire sollicite le remboursement dans un périmètre d'indication plus restreint que celui de l'AMM.

corticostéroïdes systémiques et la chirurgie, alors que des données robustes sont disponibles dans la population de l'AMM, plus large (patients ayant une polypose naso-sinusienne sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie).

#### ▸ Demandes de données

Compte tenu d'incertitudes sur l'efficacité au long cours de DUPIXENT (dupilumab), la Commission souhaite la mise en place d'une étude interventionnelle randomisée comparant l'efficacité de l'interruption du traitement par DUPIXENT (dupilumab) par rapport à la poursuite du traitement après une période d'exposition maximale d'un an chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et la chirurgie. L'objectif sera d'établir s'il existe un bénéfice cliniquement pertinent à poursuivre ou non DUPIXENT (dupilumab) après ladite période d'exposition.

De plus, la Commission souhaite la mise en place d'une étude observationnelle descriptive de l'exposition au DUPIXENT (dupilumab) comme 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, dont l'objectif sera de décrire :

- les caractéristiques des patients traités, notamment l'âge, les caractéristiques de la maladie, les traitements antérieurs (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 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 de modification des conditions d'inscription de DUPIXENT (dupilumab) 300 mg sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics suite à l'obtention le 24 octobre 2019 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.

DUPIXENT (dupilumab) a aussi une AMM :

- dans la prise en charge de l'asthme (avis du 11 décembre 2019) ;
- dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère (avis du 11 juillet 2018 et du 11 mars 2020).

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'IL-4 et l'IL-13, deux cytokines majeures impliquées dans la cascade inflammatoire. Il s'administre par injection sous-cutanée, à la dose de 300 mg toutes les deux semaines.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

Dermatite atopique :

Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique. »

Asthme :

Dupixent est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée (voir rubrique 5.1), chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.

**Polypose naso-sinusienne<sup>2</sup>**

**« Dupixent est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie.**

## 03 POSOLOGIE

---

« Le traitement doit être initié par un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles le dupilumab est indiqué (voir rubrique 4.1 du RCP).

Dose recommandée chez l'adulte : 300 mg suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines.

---

<sup>2</sup> Le laboratoire sollicite le remboursement dans un périmètre d'indication plus restreint que celui de l'AMM (cf. supra)  
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 5/40  
Avis définitif

Dupilumab est destiné à un traitement au long cours. 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.

#### Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci sera administrée le plus tôt possible. Le schéma d'administration habituel sera ensuite repris.

#### Populations spéciales

##### *Patients âgés (≥ 65 ans)*

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP).

##### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont très limitées (voir rubrique 5.2 du RCP).

##### *Insuffisance hépatique*

Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2 du RCP).

##### *Poids corporel*

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du poids corporel chez les patients adultes atteints de PNS (voir rubrique 5.2 du RCP).

##### *Patients pédiatriques*

La polypose naso-sinusienne n'apparaît habituellement pas chez les enfants.

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans le traitement de la polypose naso-sinusienne chez les enfants âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 5.2 du RCP). 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 PNS<sup>3</sup>. 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)<sup>4</sup>, 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 ;

---

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Fokkens W.J., Lund, V.J., Hopkins C., et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. Rhinology.2020;S29:1-464.

- 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 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 avoir une conséquence 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 récurrences.

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

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<sup>5,6,7,8</sup> :

- un soulagement partiel des symptômes est ainsi rapporté dans 90% des cas après un traitement exclusif par corticothérapie locale ;

---

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Bassiouni, A. and Wormald, P.J. Role of frontal sinus surgery in nasal polyp recurrence. *Laryngoscope.* 2013;123(1): 36-41.

<sup>7</sup> Wynn, R. and Har-El, G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *Laryngoscope.* 2004;114(5): 811-3.

<sup>8</sup> 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.

- 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 contrôlés par des CSS et la chirurgie.

**Il existe donc un besoin médical chez les patients souffrant de PNS sévère insuffisamment contrôlés par les CSS et 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

---

### 05.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'une AMM dans la prise en charge de la PNS sévère chez les patients insuffisamment contrôlés par des CSS et la chirurgie.

Les médicaments actuellement utilisés et poursuivis au même stade thérapeutique dans la PNS sont :

- les corticostéroïdes par voie nasale en traitement quotidien (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) :
  - 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 : Médicaments actuellement disponibles dans le traitement de la PNS**

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Pris en charge Oui/Non
<b>Corticostéroïdes par voie nasale</b>						
NASONEX (mométasone) <i>MSD France</i>	Non	Traitement 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	Traitement symptomatique de la polypose naso-sinusienne de l'adulte	16/05/2018 (Renouvellement d'inscription)	Modéré	NA	Oui
RHINOCORT (budésonide) <i>AstraZeneca</i>	Non	Traitement symptomatique de la polypose nasale de l'adulte	16/09/2015 (Renouvellement d'inscription)	Modéré	NA	Oui
<b>Corticostéroïdes systémiques</b>						
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

**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 récurrence tardive.**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni		En cours
Allemagne	Oui	Selon le libellé de l'AMM
Espagne		En cours
Italie		En cours
Etats-Unis	Oui	Traitement d'entretien additionnel chez les patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne, insuffisamment contrôlés

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Les spécialités DUPIXENT (dupilumab) ont été évaluées dans trois autres indications.

<b>Date de l'avis</b> (inscription)	11 juillet 2018
<b>Indication</b>	« DUPIXENT (dupilumab) est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. »
<b>SMR</b> (libellé)	- Important dans le traitement des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. - Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en échec des traitements topiques et naïfs de traitements systémiques en l'absence de données comparatives robustes versus ciclosporine par voie orale.
<b>ASMR</b> (libellé)	ASMR III dans la stratégie de prise en charge des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine

<b>Date de l'avis</b> (extension d'indication)	11 décembre 2019
<b>Indication</b>	« DUPIXENT (dupilumab) est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée (voir rubrique 5.1), chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme. »
<b>SMR</b> (libellé)	Important
<b>ASMR</b> (libellé)	ASMR IV, comme CINQAERO, FASENRA, NUCALA et XOLAIR, dans la prise en charge de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.

<b>Date de l'avis</b> (extension d'indication)	11 mars 2020
<b>Indication</b>	« DUPIXENT (dupilumab) est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique.
<b>SMR</b> (libellé)	Important
<b>ASMR</b> (libellé)	ASMR III dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 et plus qui nécessite un traitement systémique.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance du dupilumab ont été évaluées au travers de 2 études cliniques de phase III :

- l'étude SINUS-24 (EFC14146) dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du dupilumab 300 mg toutes les 2 semaines (Q2W) administré par voie sous-cutanée (SC) par rapport au placebo, pendant **24** semaines sur la réduction de la sévérité de l'extension de la polypose et de la congestion/obstruction nasale, chez des patients atteints de PNS bilatérale recevant tous des corticostéroïdes administrés par voie nasale;
- l'étude SINUS-52 (EFC14280) dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du dupilumab 300 mg Q2W SC par rapport au placebo, pendant **52** semaines sur la réduction de la sévérité de l'extension de la polypose et de la congestion/obstruction nasale, chez des patients atteints de PNS bilatérale recevant tous des corticostéroïdes administrés par voie nasale. Un des objectifs secondaires de cette étude était d'évaluer l'efficacité du dupilumab 300 mg Q2W jusqu'à 24 semaines suivi de dupilumab 300 mg toutes les 4 semaines (Q4W) jusqu'à 52 semaines. Seuls les résultats relatifs à la dose de 300 mg Q2W correspondant à la posologie de l'AMM sont décrits.

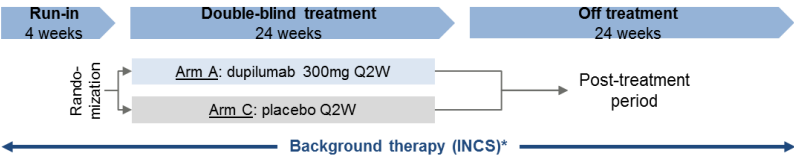
### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude SINUS-24<sup>9</sup>

##### 8.1.1.1 Méthodologie de l'étude SINUS-24

REFERENCE	Etude SINUS-24
<b>Clinicaltrials.gov</b>	NCT02912468
<b>Objectif principal</b>	Evaluer l'efficacité du dupilumab 300 mg Q2W SC+ corticothérapie par voie nasale par rapport au placebo + corticothérapie par voie nasale chez des patients atteints de PNS bilatérale sur la réduction de la sévérité de l'extension de la polypose et de la congestion/obstruction nasale.
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo. La randomisation était stratifiée sur la présence d'asthme et/ou de sensibilité aux AINS (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug - Exacerbated Respiratory Disease, NSAID-ERD), antécédents de chirurgie pour une PNS (oui/non) et le pays.
<b>Date et lieux de l'étude</b>	Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 05 décembre 2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 05 juillet 2018 Etude conduite dans 79 centres dans 13 pays (Allemagne, Bulgarie, Etats-Unis, France (7 centres ayant inclus 8 patients), Hongrie, Italie, Pays-Bas, Pologne, Roumanie, République Tchèque, Royaume-Uni, Russie, Ukraine).

<sup>9</sup> Bachert, C., Han, J.K., Desrosiers, M., et al. 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. *Lancet*. 2019;394:1638-1650

<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<p>Polypose naso-sinusienne avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un NPS (Nasal Polyps Score) (cf. définition en annexe) minimum de 5 sur 8 au début de la période de sélection (v1), avec un score minimum de 2 pour chaque cavité nasale ;</li> <li>- des symptômes persistants pendant au moins 8 semaines avant la v1 : <ul style="list-style-type: none"> <li>o congestion nasale, blocage, obstruction avec des symptômes modérés ou sévères (score 2 ou 3) à la v1 et sévérité moyenne hebdomadaire &gt; 1 au moment de la randomisation (v2) ;</li> <li>o associés à un autre symptôme tel que la perte de l'odorat ou une rhinorrhée (antérieure/postérieure) ;</li> </ul> </li> <li>- malgré un traitement par CSS dans les 2 années précédentes et/ou présentant une contre-indication ou une intolérance aux CSS et/ou ayant déjà subi une chirurgie pour la PNS.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<p>Les principaux critères de non-inclusion étaient les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- âge &lt; 18 ans ;</li> <li>- traitement par biothérapie/immunosuppresseur systémique pour une maladie inflammatoire ou une maladie auto-immune dans les 2 mois précédant la v1 ou 5 demi-vies ;</li> <li>- initiation d'une immunothérapie allergénique dans les 3 mois précédant la v1 ou prévision de la mise en place d'une immunothérapie allergénique ou changement de dose pendant la période de <i>run-in</i> ;</li> <li>- chirurgie intranasale et/ou sinusale dans les 6 mois précédant la v1 ;</li> <li>- chirurgie naso-sinusienne ou sinusale ayant modifié la structure de la paroi latérale du nez rendant impossible l'évaluation de la PNS ;</li> <li>- maladies concomitantes (notamment polypes antrochoanaux, déviation du septum nasal pouvant occlure au moins une narine, sinusite aiguë, infection nasale ou infection des voies respiratoires supérieures) ;</li> <li>- VEMS de 50% ou inférieur à la valeur théorique.</li> </ul>
<b>Principaux critères d'exclusion post-randomisation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prévision de la mise en place d'une immunothérapie allergénique ou changement de dose d'une immunothérapie allergénique pendant la période de traitement expérimental.</li> <li>- Prévision de vaccinations pendant l'étude.</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>Les patients sélectionnés étaient randomisés selon une procédure centralisée avec un ratio 1:1 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dupilumab 300 mg Q2W SC + corticothérapie par voie nasale ;</li> <li>- placebo Q2W SC + corticothérapie par voie nasale.</li> </ul>  <p>Le traitement expérimental pouvait être injecté à domicile à partir de la 10<sup>e</sup> semaine si le patient ou le soignant avait reçu une formation pendant les 4 premières injections.</p> <p>L'interruption du traitement était définitive :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- s'il y avait une interruption de plus de 2 doses ;</li> <li>- en cas de chirurgie pour PNS (chirurgie de « secours »).</li> </ul> <p>Les patients recevaient un traitement de fond par voie nasale à base de furoate de mométasone (NASONEX) à raison de 2 pulvérisations (50 µg/pulvérisation) dans chaque narine 2 fois par jour (soit une dose totale de 400 µg) sauf en cas d'intolérance à cette posologie ou en cas de dosage non autorisé dans un pays spécifique ; dans un tel cas la fréquence d'administration était de 2 pulvérisations dans chaque narine 1 fois par jour.</p> <p>Le recours aux CSS en cure courte (prednisone ou prednisolone jusqu'à 2 semaines) était permis, à la discrétion de l'investigateur.</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dupilumab 300 mg Q2W SC (2mL) + corticothérapie par voie nasale</li> <li>- Placebo Q2W SC (2 ml) + corticothérapie par voie nasale</li> </ul>

<p><b>Co-critères de jugement principaux</b></p>	<p>Co-critères principaux inclus dans l'analyse hiérarchique :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La variation du NPS (score variant de 0 à 8) par rapport à l'inclusion à 24 semaines évaluait la taille et le degré d'extension de la polypose par endoscopie nasale. L'enregistrement vidéofibrosopique permettait une revue par lecture centralisée par au moins 2 médecins.</li> <li>2. La variation du NC (Nasal Congestion (cf. définition en annexe) à 24 semaines par rapport à l'inclusion était évaluée chaque matin par le patient sur les dernières 24h.</li> </ol>
<p><b>Parmi les critères de jugement secondaires</b></p>	<p>Critères de jugement secondaires inclus dans l'analyse hiérarchique :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Variation du score Lund-Mackay (cf. définition en annexe) à 24 semaines par rapport à l'inclusion évaluant le degré d'opacification des sinus par tomodynamométrie selon un score variant de 0 à 24.</li> <li>4. Variation du score total des symptômes (TSS, cf. définition en annexe) à 24 semaines par rapport à l'inclusion évaluant la congestion/obstruction nasale, la diminution/perte de l'odorat et la rhinorrhée (moyenne des pertes nasales antérieures/postérieures) selon une échelle variant de 0 à 3.</li> <li>5. Variation du test de l'odorat UPSIT (cf. définition en annexe) à 24 semaines par rapport à l'inclusion variant de 0 à 40.</li> <li>6. Variation du score de perte/diminution de l'odorat (cf. définition en annexe) à 24 semaines par rapport à l'inclusion évaluant la sévérité des symptômes chaque matin en utilisant une échelle de points catégorielle variant de 0 à 3.</li> <li>7. Variation du score SNOT-22 (cf. définition en annexe) à 24 semaines par rapport à l'inclusion évaluant l'impact de la sinusite chronique sur la qualité de vie.</li> </ol> <p>Deux autres critères de jugement ont été inclus selon le protocole dans l'analyse hiérarchique pour leur évaluation à partir des données groupées des études SINUS-24 et SINUS-52 :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>8. Pourcentage de patients ayant recours aux CSS et/ou à la chirurgie ;</li> <li>9. Variation du VEMS à 24 semaines chez les patients avec un asthme comorbide par rapport à l'inclusion.</li> </ol> <p>Il y avait 6 autres critères de jugement secondaires non inclus dans l'analyse hiérarchique et 7 critères exploratoires.</p>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>Un échantillon de 120 patients par bras de traitement permettait d'atteindre une puissance combinée pour les 2 co-critères principaux d'au moins 93% et un risque <math>\alpha</math> bilatéral de 0,05 avec l'hypothèse d'une absence de corrélation négative entre les 2 co-critères. La différence attendue était de 1,24 pour le NPS et de 0,55 pour le score de NC.</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><u>Analyses statistiques pour les co-critères principaux :</u> Chacun des paramètres principaux d'efficacité a été analysé à l'aide d'une méthode hybride de la pire observation rapportée (WOCF, <i>worst observation carried forward</i>) et imputation multiple (MI). Les données collectées après l'arrêt du traitement ont été incluses dans l'analyse. Les données manquantes ainsi imputées ont été analysées à l'aide d'un modèle de covariance (ANCOVA) avec la valeur à l'inclusion de chacun des co-critères principaux correspondant, le groupe de traitement, le statut asthme / NSAID-ERD, les antécédents chirurgicaux et les pays en tant que covariables.</p> <p>Des analyses de sensibilité basées sur des imputations multiples ont été réalisées afin d'évaluer l'impact potentiel des données manquantes sur les résultats des co-critères principaux.</p> <p><u>Analyses statistiques pour les critères secondaires de l'analyse hiérarchique :</u> Les critères secondaires Lund-Mackay, TSS, UPSIT, perte d'odorat et SNOT-22 ont été analysés selon la même méthode statistique que celle utilisée pour les co-critères principaux.</p> <p><u>Multiplicité des tests :</u> Une analyse hiérarchique était prévue au protocole sur les critères principaux et des critères secondaires sélectionnés afin de contrôler les taux d'erreurs de type I (<math>\alpha</math> global = 0,05). Les comparaisons par rapport au placebo étaient testées</p>

	<p>selon un risque <math>\alpha</math> bilatéral égal à 0,05. L'étude était considérée positive quand une significativité statistique était atteinte pour les 2 co-critères principaux.</p> <p>Ordre d'évaluation des critères de jugements dans la procédure d'analyse hiérarchique (comparaison dupilumab 300 mg Q2W versus placebo)</p> <hr/> <p style="text-align: center;">Critères de jugement</p> <hr/> <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;">Co-Critères principaux</td> <td>1. <math>\Delta</math> du NPS à 24 semaines par rapport à l'inclusion</td> </tr> <tr> <td></td> <td>2. <math>\Delta</math> du score de NC à 24 semaines par rapport à l'inclusion</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Critères secondaires</td> <td>3. <math>\Delta</math> du score Lund-Mackay à 24 semaines par rapport à l'inclusion</td> </tr> <tr> <td></td> <td>4. <math>\Delta</math> du TSS à 24 semaines par rapport à l'inclusion</td> </tr> <tr> <td></td> <td>5. <math>\Delta</math> du test UPSIT à 24 semaines par rapport à l'inclusion</td> </tr> <tr> <td></td> <td>6. <math>\Delta</math> du score de perte/diminution de l'odorat à 24 semaines par rapport à l'inclusion</td> </tr> <tr> <td></td> <td>7. <math>\Delta</math> du score SNOT-22 à 24 semaines par rapport à l'inclusion</td> </tr> <tr> <td></td> <td>8. % de patients ayant recours aux CSS et/ou à la chirurgie (à partir des données poolées des études SINUS-24 et SINUS-52)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>9. <math>\Delta</math> du VEMS à 24 semaines chez les patients avec un asthme comorbide par rapport à l'inclusion (à partir des données groupées des études SINUS-24 et SINUS-52)</td> </tr> </table> <hr/> <p><u>Populations d'analyse</u>  L'analyse principale d'efficacité était réalisée en population ITT définie par l'ensemble des patients randomisés.  La population de tolérance incluait tous les patients ayant reçu au moins une dose ou une partie de la dose du traitement expérimental. Les patients traités sans randomisation étaient aussi inclus dans la population de tolérance.</p>	Co-Critères principaux	1. $\Delta$ du NPS à 24 semaines par rapport à l'inclusion		2. $\Delta$ du score de NC à 24 semaines par rapport à l'inclusion	Critères secondaires	3. $\Delta$ du score Lund-Mackay à 24 semaines par rapport à l'inclusion		4. $\Delta$ du TSS à 24 semaines par rapport à l'inclusion		5. $\Delta$ du test UPSIT à 24 semaines par rapport à l'inclusion		6. $\Delta$ du score de perte/diminution de l'odorat à 24 semaines par rapport à l'inclusion		7. $\Delta$ du score SNOT-22 à 24 semaines par rapport à l'inclusion		8. % de patients ayant recours aux CSS et/ou à la chirurgie (à partir des données poolées des études SINUS-24 et SINUS-52)		9. $\Delta$ du VEMS à 24 semaines chez les patients avec un asthme comorbide par rapport à l'inclusion (à partir des données groupées des études SINUS-24 et SINUS-52)
Co-Critères principaux	1. $\Delta$ du NPS à 24 semaines par rapport à l'inclusion																		
	2. $\Delta$ du score de NC à 24 semaines par rapport à l'inclusion																		
Critères secondaires	3. $\Delta$ du score Lund-Mackay à 24 semaines par rapport à l'inclusion																		
	4. $\Delta$ du TSS à 24 semaines par rapport à l'inclusion																		
	5. $\Delta$ du test UPSIT à 24 semaines par rapport à l'inclusion																		
	6. $\Delta$ du score de perte/diminution de l'odorat à 24 semaines par rapport à l'inclusion																		
	7. $\Delta$ du score SNOT-22 à 24 semaines par rapport à l'inclusion																		
	8. % de patients ayant recours aux CSS et/ou à la chirurgie (à partir des données poolées des études SINUS-24 et SINUS-52)																		
	9. $\Delta$ du VEMS à 24 semaines chez les patients avec un asthme comorbide par rapport à l'inclusion (à partir des données groupées des études SINUS-24 et SINUS-52)																		

### 8.1.1.2 Résultats de l'étude SINUS-24

#### ► Effectifs

Au total, 276 patients ont été randomisés (population ITT) :

- 143 patients dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W + corticothérapie par voie nasale ;
- 133 patients dans le groupe placebo + corticothérapie par voie nasale.

A la date du gel de base (05 juillet 2018), parmi les 276 patients randomisés,

- 263 avaient terminé l'étude ;
- 12 patients avaient interrompu leur traitement avant 24 semaines (5 dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W + corticothérapie par voie nasale et 7 dans le groupe placebo + corticothérapie par voie nasale) ;
- 1 patient randomisé dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W + corticothérapie par voie nasale n'avait pas été traité (soit une population de tolérance constituée de 275 patients).

Au total, 10 (7,0%) patients du groupe dupilumab 300 mg Q2W + corticothérapie par voie nasale et 25 (18,8%) du groupe placebo + corticothérapie par voie nasale ont eu un premier recours aux CSS ou à la chirurgie pour PNS avant 24 semaines.

La distribution des patients dans l'étude SINUS-24 est présentée dans la **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**1 ci-après.

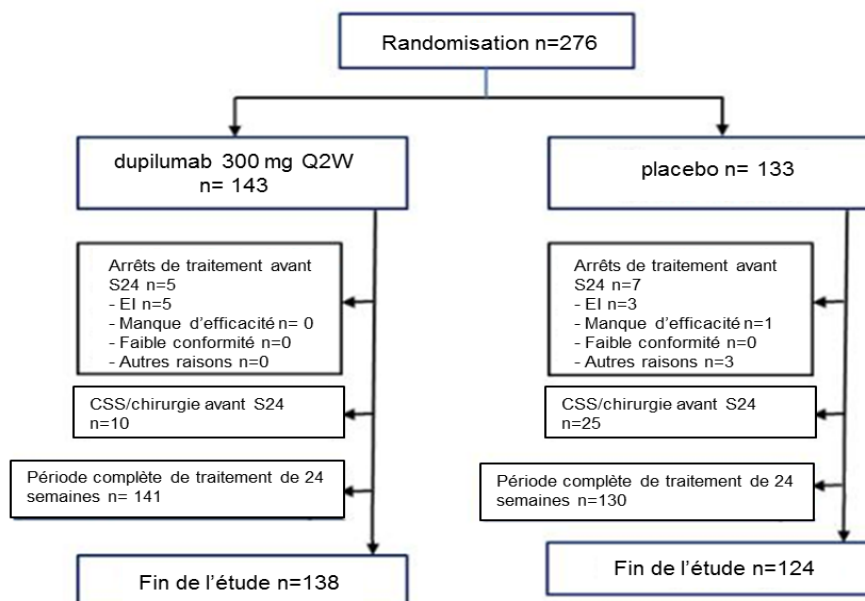


Figure 1 : Distribution des patients de l'étude SINUS-24

### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les 2 groupes de traitement. L'âge moyen des patients randomisés était de 50,5 ( $\pm$  13,4) ans. La majorité des patients étaient des hommes (57,2%).

Les antécédents de PNS et de recours aux corticostéroïdes systémiques (CSS) et/ou à la chirurgie pour la PNS étaient comparables entre les 2 groupes de traitement (Tableau ). Le délai moyen depuis le diagnostic était de 11,1 ( $\pm$ 9,16) ans.

Un total de 71,7% des patients avait déjà subi au moins une chirurgie pour la PNS et parmi ces patients, 31,3% en avaient subi au moins 3. Le temps moyen écoulé depuis la dernière chirurgie pour la PNS était de 5,74 ( $\pm$ 5,31) ans.

Pendant les 2 ans précédant la randomisation, 64,9% des patients avaient eu recours aux CSS au moins une fois. Parmi ces patients, le nombre de cures pendant les 2 dernières années était en moyenne de 1,44 ( $\pm$ 0,84) avec un nombre de jours moyen de recours aux CSS de 14,44 ( $\pm$ 15,72).

Tableau 2 : Caractéristiques de la maladie des patients inclus dans l'étude SINUS-24

	dupilumab Q2W (N = 143)	placebo (N = 133)	Total (N = 276)
<b>Délai depuis le 1<sup>er</sup> diagnostic de la PNS, ans</b>			
n	143	133	276
Moyenne (ET)	11,42 (9,69)	10,77 (8,57)	11,11 (9,16)
Médiane (min – max)	9,68 (0,3 - 42,5)	9,49 (0,2 - 37,5)	9,53 (0,2 - 42,5)
<b>Age au début de la PNS</b>			
n	143	133	276
Moyenne (ET)	38,83 (13,90)	40,17 (13,07)	39,48 (13,50)
Médiane (min – max)	38,00 (11,0 - 73,0)	39,00 (15,0 - 79,0)	39,00 (11,0 - 79,0)
<b>Nombre de patients avec antécédents de chirurgie pour la PNS</b>			
n (%)	99 (69,2)	99 (74,4)	198 (71,7)
<b>Nombre de chirurgies précédentes pour la PNS</b>			
n (%) <sup>a</sup>	99 (69,2)	99 (74,4)	198 (71,7)
Moyenne (ET)	2,34 (1,93)	2,13 (1,50)	2,24 (1,73)
Médiane (min – max)	2,00 (1,0 - 11,0)	2,00 (1,0 - 8,0)	2,00 (1,0 - 11,0)
1, n (%)	45 (45,5)	45 (45,5)	90 (45,5)
2, n (%)	21 (21,2)	25 (25,3)	46 (23,2)
≥3, n (%)	33 (33,3)	29 (29,3)	62 (31,3)



<b>Temps écoulé depuis la dernière chirurgie pour la PNS, ans</b>			
n	99	99	198
Moyenne (ET)	5,93 (5,57)	5,93 (5,57)	5,74 (5,31)
Médiane (min – max)	4,03 (0,6 - 33,1)	4,03 (0,6 - 33,1)	4,02 (0,6 - 34,5)
<b>Nombre de patients ayant utilisé des CSS pendant les 2 dernières années</b>			
n (%)	92 (64,3)	87 (65,4)	179 (64,9)
<b>Nombre de cures<sup>b</sup> de CSS pendant les 2 dernières années</b>			
n (%) <sup>c</sup>	92 (64,3)	87 (65,4)	179 (64,9)
Moyenne (ET)	1,43 (0,83)	1,45 (0,85)	1,44 (0,84)
Médiane (min – max)	1,00 (1,0 - 6,0)	1,00 (1,0 - 5,0)	1,00 (1,0 - 6,0)
1, n (%)	65 (70,7)	63 (72,4)	128 (71,5)
2, n (%)	18 (19,6)	13 (14,9)	31 (17,3)
3, n (%)	7 (7,6)	8 (9,2)	15 (8,4)
4, n (%)	1 (1,1)	2 (2,3)	3 (1,7)
≥5, n (%)	1 (1,1)	1 (1,1)	2 (1,1)
<b>Nombre de jours de CSS pendant les 2 dernières années</b>			
n (%) <sup>d</sup>	62 (43,4)	55 (41,4)	117 (42,4)
Moyenne (ET)	14,66 (17,70)	14,20 (13,31)	14,44 (15,72)
Médiane (min – max)	10,00 (2,0 - 135,0)	10,00 (1,0 - 60,0)	10,00 (1,0 - 135,0)
<b>Nombre de patients avec antécédents de chirurgie pour PNS et/ou CSS pendant les 2 dernières années, n (%)</b>			
n (%)	141 (98,6)	130 (97,7)	271 (98,2)

a : Nombre de patients avec au moins 1 chirurgie précédente.

b : Une cure était considérée continue si le traitement était séparé de moins de 7 jours.

c : Nombre de patients ayant reçu au moins une cure de CSS.

d : Nombre de patients avec ≥ 1 jour de CSS et dates complètes rapportées.

La population de patients inclus dans cette étude correspondait à des patients souffrant d'une PNS sévère caractérisée par la présence de polypes obstructifs dans les 2 narines (NPS moyen de 5,75 ( $\pm$ 1,28) sur un score maximal de 8 points), une congestion nasale marquée et une symptomatologie mal tolérée (score de NC moyen (2,35 ( $\pm$ 0,57) sur un score maximal de 3 points).

### ► Résultats d'efficacité sur les co-critères principaux

Les résultats sur les 2 co-critères de jugements principaux sont présentés dans le Tableau 3 ci-après. Les résultats ont montré une amélioration statistiquement significative chez les patients du groupe dupilumab 300 mg Q2W + corticoïdes inhalés (CIN) par rapport à ceux du groupe placebo + CIN du score endoscopique NPS (avec une différence moyenne des moindres carrés d'environ 2 points) et du score de congestion NC à 24 semaines (avec une différence moyenne des moindres carrés d'environ 0,9 point).

**Tableau 3 : Résultats de co-critères principaux de l'étude SINUS-24 – Population ITT**

	<b>dupilumab Q2W (N = 143)</b>	<b>placebo (N = 133)</b>
<b>Variation du NPS / inclusion à 24 semaines</b>		
Moyenne des moindres carrés (ET)	-1,89 (0,14)	0,17 (0,15)
Différence moyenne des moindres carrés (IC95%)	-2,06 (-2,43 ; -1,69)	
p	<0,0001	
<b>Variation du score de NC / inclusion à 24 semaines</b>		
Moyenne des moindres carrés (ET)	-1,34 (0,07)	-0,45 (0,07)
Différence moyenne des moindres carrés (IC95%)	-0,89 (-1,07 ; -0,71)	
p	<0,0001	

### ► Résultats d'efficacité sur les critères secondaires hiérarchisés

Les résultats relatifs aux critères secondaires inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique sont présentés dans le Tableau 4 ci-après.

Les résultats des critères secondaires relatifs à la qualité de vie (SNOT 22) sont décrits dans le chapitre « qualité de vie ». Les résultats des critères secondaires inclus dans la procédure d'analyse



hiérarchique issus de l'analyse groupée des études SINUS-24 et SINUS-52 sont décrits dans la section relative à l'étude SINUS-52.

Une amélioration statistiquement significative a été observée à 24 semaines pour l'ensemble des 5 critères de jugement secondaires inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique chez les patients du groupe dupilumab 300 mg Q2W + CIN par rapport à ceux du groupe placebo + CIN.

En particulier, le dupilumab a montré une amélioration globale des principaux symptômes (TSS) avec une différence moyenne des moindres carrés de -2,61.

Une récupération du sens olfactif a été également mise en évidence avec une différence moyenne des moindres carrés de -1,12 et une différence moyenne des moindres carrés de 10,56 du test d'odorat UPSIT en faveur du groupe dupilumab 300 mg Q2W+CNI versus placebo + CIN.

**Tableau 4 : Résultats des critères secondaires principaux de l'étude SINUS-24 à 24 semaines – Procédure d'analyse hiérarchique – Population ITT**

	dupilumab Q2W (N = 143)	placebo (N = 133)
<b>Variation du score Lund-Mackay à 24 semaines</b>		
Moyenne des moindres carrés (ET)	-8,18 (0,34)	-0,74 (0,37)
Différence moyenne des moindres carrés (IC95%)	-7,44 (-8,35 ; -6,53)	
p	<0,0001	
<b>Variation du score de TSS à 24 semaines</b>		
Moyenne des moindres carrés (ET)	-3,77 (0,16)	-1,17 (0,17)
Différence moyenne des moindres carrés (IC95%)	-2,61 (-3,04 ; -2,17)	
p	<0,0001	
<b>Variation du score UPSIT à 24 semaines</b>		
Moyenne des moindres carrés (ET)	11,26 (0,67)	0,70 (0,71)
Différence moyenne des moindres carrés (IC95%)	10,56 (8,79 ; 12,34)	
p	<0,0001	
<b>Variation du score de diminution/perte de l'odorat à 24 semaines</b>		
Moyenne des moindres carrés (ET)	-1,41 (0,07)	-0,29 (0,07)
Différence moyenne des moindres carrés (IC95%)	-1,12 (-1,31 ; -0,93)	
p	<0,0001	
<b>Variation du score SNOT-22 à 24 semaines</b>		
Moyenne des moindres carrés (ET)	-30,43 (1,54)	-9,31 (1,62)
Différence moyenne des moindres carrés (IC95%)	-21,12 (-25,17 ; -17,06)	
p	<0,0001	

#### ► Résultats dans la population sollicitée pour le remboursement

Des analyses complémentaires de l'étude SINUS-24 ont été réalisées sans être prévues au protocole. Elles ont été effectuées dans la sous-population sollicitée pour le remboursement soit la sous-population de patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et la chirurgie.

Ces analyses complémentaires ont été réalisées en dehors de la hiérarchie de gestion du risque de première espèce définie par le protocole. Ainsi, aucun ajustement de multiplicité des tests n'a été appliqué sur ces analyses. Les résultats sont présentés à titre informatif car de nature exploratoire.

Au total, 106/276 (38,4%) patients étaient insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et la chirurgie.

Parmi ces patients,

- 50/143 (35,0%) appartenaient au groupe dupilumab 300 mg Q2W + corticothérapie par voie nasale ;
- 56/133 (42,1%) appartenaient au groupe placebo + corticothérapie par voie nasale.

Dans la population sollicitée pour le remboursement, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les 2 groupes de traitement et comparables à celles de la population ITT.

Les résultats d'efficacité dans cette sous-population suggèrent :

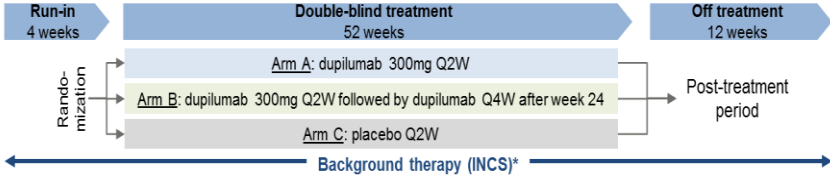
- une variation du NPS de -1,76 observé dans le groupe dupilumab + CIN par rapport à l'inclusion et de +0,17 dans le groupe placebo + CIN ;
- une variation du score NC de -1,52 observé dans le groupe dupilumab + CIN par rapport à l'inclusion et de -0,57 dans le groupe placebo + CIN.

## 8.1.2 Etude SINUS-52<sup>10</sup>

### 8.1.2.1 Méthodologie de l'étude SINUS-52

REFERENCE	Etude SINUS-52
Clinicaltrials.gov	NCT02898454
Objectif principal	Evaluer l'efficacité du dupilumab 300 mg Q2W SC + corticothérapie par voie nasale par rapport au placebo + corticothérapie par voie nasale chez des patients atteints de PNS bilatérale recevant un traitement standard sur la réduction de la sévérité de l'extension de la polypose et de la congestion/obstruction nasale.
Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo. La randomisation était stratifiée sur la présence d'asthme et/ou de sensibilité aux AINS (NSAID-ERD), antécédents de chirurgie pour une PNS (oui/non) et le pays.
Date et lieux de l'étude	Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 28 novembre 2016. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 29 août 2018. Etude conduite dans 119 centres dans 14 pays (Argentine, Australie, Belgique, Canada, Chili, Espagne, Etats-Unis, Israël, Japon, Mexique, Portugal, Russie, Suède, Turquie).
Principaux critères d'inclusion	Similaires à ceux de l'étude SINUS-24 Polypose naso-sinusienne avec : <ul style="list-style-type: none"> <li>- un NPS à l'endoscopie minimum de 5 sur 8 au début de la période de sélection (v1), avec un score minimum de 2 pour chaque cavité nasale ; des symptômes persistants pendant au moins 8 semaines avant la v1 : <ul style="list-style-type: none"> <li>o congestion nasale, blocage, obstruction avec des symptômes modérés ou sévères (score 2 ou 3) à la v1 et sévérité moyenne hebdomadaire &gt; 1 au moment de la randomisation (v2) ;</li> <li>o associé à un autre symptôme tel que la perte de l'odorat ou une rhinorrhée ;</li> </ul> </li> </ul> malgré un traitement précédent par CSS dans les 2 années précédentes et/ou présentant une contre-indication ou une intolérance aux CSS et/ou ayant subi une chirurgie pour la PNS.
Principaux critères de non-inclusion	Similaires à ceux de l'étude SINUS-24 Les principaux critères de non-inclusion étaient les suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- âge &lt; 18 ans ;</li> <li>- traitement par biothérapie/immunosuppresseur systémique pour une maladie inflammatoire ou une maladie auto-immune dans les 2 mois précédant la v1 ou 5 demi-vies ;</li> </ul>

<sup>10</sup> Bachert, C., Han, J.K., Desrosiers, M., et al. 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. *Lancet*. 2019.394:1638-1650

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- initiation d'une immunothérapie allergénique dans les 3 mois précédant la v1 ou prévision de la mise en place d'une immunothérapie allergénique ou changement de dose pendant la période de <i>run-in</i> ;</li> <li>- chirurgie intranasale et/ou dans les 6 mois précédant la v1 ;</li> <li>- chirurgie naso-sinusienne ou sinusale ayant modifié la structure de la paroi latérale du nez rendant impossible l'évaluation de la PNS ; <ul style="list-style-type: none"> <li>- maladies concomitantes (notamment polypes antrochoanaux, déviation du septum nasal pouvant occlure au moins une narine, sinusite aiguë, infection nasale ou infection des voies respiratoires supérieures) ;</li> </ul> </li> <li>- VEMS de 50% ou inférieur à la valeur théorique.</li> </ul>
<b>Principaux critères d'exclusion post-randomisation</b>	<p>Similaires à ceux de l'étude SINUS-24</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prévision de la mise en place d'une immunothérapie allergénique ou changement de dose d'une immunothérapie allergénique pendant la période de traitement expérimental.</li> <li>- Prévision de vaccinations pendant l'étude.</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>Les patients sélectionnés étaient randomisés selon une procédure centralisée avec un ratio 1:1:1 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dupilumab 300 mg Q2W SC + corticothérapie par voie nasale pendant 52 semaines ;</li> <li>- dupilumab 300 mg Q2W SC + corticothérapie par voie nasale pendant 24 semaines puis dupilumab 300 mg Q4W SC + corticothérapie par voie nasale pendant 28 semaines ;</li> <li>- placebo Q2W SC + corticothérapie par voie nasale.</li> </ul>  <p>L'interruption du traitement était définitive :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- s'il y avait une interruption de plus de 2 doses ;</li> <li>- en cas de chirurgie pour la PNS.</li> </ul> <p>Les patients recevaient un traitement de fond par voie nasale à base de furoate de mométasone (NASONEX) à raison de 2 pulvérisations (50 µg/pulvérisation) dans chaque narine 2 fois par jour (soit une dose totale de 400 µg) sauf en cas d'intolérance à cette posologie ou en cas de dosage non autorisé dans un pays spécifique ; dans un tel cas la fréquence d'administration était de 2 pulvérisations dans chaque narine 1 fois par jour. Le recours aux CSS en cure courte (prednisone ou prednisolone jusqu'à 2 semaines) était permis, à la discrétion de l'investigateur.</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dupilumab 300 mg Q2W SC (2mL) + corticothérapie par voie nasale</li> <li>• dupilumab 300 mg Q2W SC puis dupilumab 300mg Q4W après 24 semaines (2mL) + corticothérapie par voie nasale</li> <li>• placebo Q2W SC (2mL) + corticothérapie par voie nasale</li> </ul>
<b>Critères de jugement principaux</b>	<p>Similaires à ceux de l'étude SINUS-24</p> <p>Co-critères principaux inclus dans l'analyse hiérarchique :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La variation du NPS (score variant de 0 à 8) par rapport à l'inclusion à 24 semaines évaluait la taille et le degré d'extension des polypes par endoscopie nasale. L'enregistrement vidéofibroscopique permettait une revue par lecture centralisée par au moins 2 médecins ;</li> <li>2. La variation du score de NC (congestion nasale/sévérité de l'obstruction) par rapport à l'inclusion à 24 semaines était évalué chaque matin par le patient sur les dernières 24h selon une échelle de points variant de 0 à 3 points.</li> </ol>

	<p>Les résultats à 24 semaines correspondaient aux résultats groupés des groupes A et B (qui ont le même schéma posologique dupilumab 300 mg Q2W jusqu'à 24 semaines).</p>
<b>Critère de jugement secondaires</b>	<p>Critères de jugement secondaires inclus dans l'analyse hiérarchique :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Variation du score Lund-Mackay à 24 semaines par rapport à l'inclusion évaluant le degré d'opacification des sinus par tomodensitométrie selon un score variant de 0 à 24 ;</li> <li>4. Variation du score total des symptômes (TSS) à 24 semaines par rapport à l'inclusion évaluant la congestion/obstruction nasale, la diminution/perte de l'odorat et la rhinorrhée selon une échelle de points catégorielle variant de 0 à 3 ;</li> <li>5. Variation du test de l'odorat UPSIT à 24 semaines par rapport à l'inclusion variant de 0 à 40 ;</li> <li>6. Variation du score de perte/diminution de l'odorat à 24 semaines par rapport à l'inclusion évaluant la sévérité des symptômes chaque matin en utilisant une échelle de points catégorielle variant de 0 à 3 ;</li> <li>7. Variation du score SNOT-22 à 24 semaines par rapport à l'inclusion évaluant l'impact de la sinusite chronique sur la qualité de vie.</li> <li>8. Variation du NPS à 52 semaines ;</li> <li>9. Variation du score de NC à 52 semaines ;</li> <li>10. Variation du score SNOT-22 à 52 semaines.</li> </ol> <p>Les résultats à 24 semaines correspondaient aux résultats groupés des groupes A et B.</p> <p>Deux autres critères de jugement ont été inclus selon le protocole dans l'analyse hiérarchique pour leur évaluation à partir des données groupées des études SINUS-24 et SINUS-52 :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>11. Pourcentage de patients ayant recours aux CSS et/ou à la chirurgie ;</li> <li>12. Variation du VEMS à 24 semaines chez les patients avec un asthme comorbide par rapport à l'inclusion.</li> </ol> <p>Il y avait 6 autres critères de jugement secondaires non inclus dans l'analyse hiérarchique et 11 critères exploratoires.</p>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Un échantillon de 240 patients pour les 2 groupes dupilumab permettait d'atteindre une puissance combinée pour les 2 co-critères principaux d'au moins 98% et un risque <math>\alpha</math> bilatéral de 0,05 avec l'hypothèse d'une absence de corrélation négative entre les 2 co-critères. La différence attendue était de 1,24 pour le NPS et de 0,55 pour le score de congestion NC.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Analyses statistiques pour les co-critères principaux</u></p> <p>Chacun des paramètres principaux d'efficacité a été analysé à l'aide d'une méthode hybride de la pire observation rapportée (WOOF) et imputation multiple (MI). Les données collectées après l'arrêt du traitement ont été incluses dans l'analyse.</p> <p>Les données imputées ont été analysées à l'aide d'un modèle de covariance (ANCOVA) avec la valeur à l'inclusion du co-critère principal correspondant, le groupe de traitement, le statut asthme / NSAID-ERD, les antécédents chirurgicaux et les régions en tant que covariables.</p> <p>Des analyses de sensibilité basées sur des imputations multiples ont été réalisées afin d'évaluer l'impact potentiel des données manquantes sur les résultats des co-critères principaux.</p> <p><u>Analyses statistiques pour les critères secondaires de l'analyse hiérarchique</u></p> <p>Les critères secondaires Lund-Mackay, TSS, UPSIT, perte d'odorat et SNOT-22 ont été analysés selon la même méthode statistique que celle utilisée pour les co-critères principaux.</p> <p><i>Multiplicité des tests</i></p>

Une analyse hiérarchique était prévue au protocole sur les critères principaux et des critères secondaires sélectionnés afin de contrôler les taux d'erreurs de type I ( $\alpha$  global = 0,05). Les comparaisons par rapport au placebo étaient testées selon un risque  $\alpha$  bilatéral égal à 0,05. L'étude était considérée positive quand une significativité statistique était atteinte pour les 2 co-critères principaux.

Ordre d'évaluation des critères de jugements dans la procédure d'analyse hiérarchique

	<b>Critères de jugement</b>	<b>Comparaison</b>
<b>Co-Critères principaux</b>	1. $\Delta$ du NPS à 24 semaines par rapport à l'inclusion	dupilumab 300 mg Q2W versus placebo
	2. $\Delta$ du score de NC à 24 semaines par rapport à l'inclusion	
<b>Critères secondaires</b>	3. $\Delta$ du score Lund-Mackay à 24 semaines par rapport à l'inclusion	dupilumab 300 mg Q2W versus placebo
	4. $\Delta$ du TSS à 24 semaines par rapport à l'inclusion	
	5. $\Delta$ du test UPSIT à 24 semaines par rapport à l'inclusion	
	6. $\Delta$ du score de perte/diminution de l'odorat à 24 semaines par rapport à l'inclusion	
	7. $\Delta$ du score SNOT-22 à 24 semaines par rapport à l'inclusion	
	8. $\Delta$ du NPS à 52 semaines	dupilumab 300 mg Q2W versus placebo
	9. $\Delta$ du score de NC à 52 semaines	dupilumab 300 mg Q4W versus placebo
	10. $\Delta$ du score SNOT-22 à 52 semaines	dupilumab 300 mg Q2W versus placebo
	11. % de patients ayant recours aux CSS et/ou à la chirurgie (à partir des données poolées des études SINUS-24 et SINUS-52)	dupilumab 300 mg Q2W versus placebo
	12. $\Delta$ du VEMS à 24 semaines chez les patients avec un asthme comorbide par rapport à l'inclusion (à partir des données poolées des études SINUS-24 et SINUS-52)	

#### Populations d'analyse

L'analyse principale d'efficacité était réalisée en population ITT définie par l'ensemble des patients randomisés.

La population de tolérance incluait tous les patients ayant reçu au moins une dose ou une partie de la dose du traitement expérimental. Les patients traités sans randomisation étaient également inclus dans la population de tolérance.

### 8.1.2.2 Résultats de l'étude SINUS-52

#### Effectifs

Au total, 448 patients ont été randomisés (population ITT) :

- 150 patients dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W + corticostéroïdes par voie inhalée (CIN) ;
- 145 patients dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W-Q4W+ CIN ;
- 153 patients dans le groupe placebo + CIN.

A la date du gel de la base (29 août 2018), parmi les 448 patients randomisés :

- 428 avaient terminé l'étude ;
- 29 avaient interrompu leur traitement avant 24 semaines et 12 entre 24 semaines et 52 semaines.

A 52 semaines, il y a eu 13 (8,7%) arrêts de traitement dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W + CIN, 5 (3,4%) arrêts dans le dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W-Q4W + CIN et 31 (20,3%) dans le groupe placebo + CIN.

La distribution des patients dans l'étude SINUS-52 est présentée dans la Figure 2 ci-après.

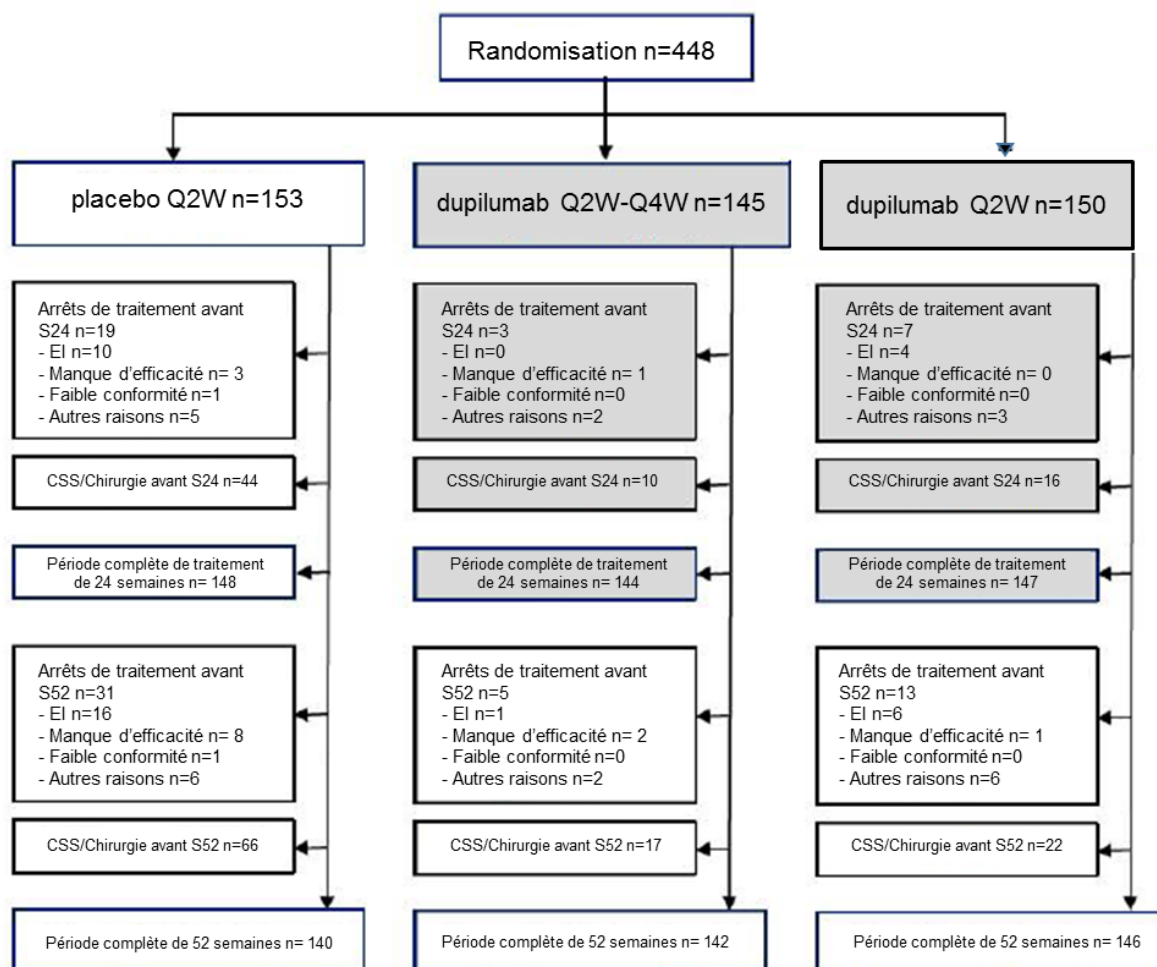


Figure 2 : Distribution des patients de l'étude SINUS-52

#### Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes de traitement. L'âge moyen des patients randomisés était de 51,95 (± 12,45) ans. La majorité des patients était des hommes (62,3%).

Les antécédents de PNS et de recours aux corticostéroïdes systémiques (CSS) et/ou à la chirurgie pour la PNS étaient comparables entre les 2 groupes de traitement (Tableau 5). Le délai moyen depuis le diagnostic était de 10,94 (±9,63) ans.



Un total de 58,3% patients avaient déjà subi au moins une chirurgie pour PNS et parmi ces patients, 18,8% en avaient subi au moins 3. Le temps moyen écoulé depuis la dernière chirurgie pour PNS était de 8,24 ( $\pm 7,00$ ) ans.

Pendant les 2 ans précédant la randomisation, 80,1% des patients avaient eu recours aux CSS au moins une fois. Parmi ces patients, le nombre de cures était en moyenne de 1,60 ( $\pm 1,33$ ) pour un nombre de jours moyen de 45,46 ( $\pm 120,03$ ).

**Tableau 5 : Diagnostic de la PNS, antécédents de recours à la chirurgie pour PNS et/ou CSS à l'inclusion dans l'étude SINUS-52**

	<b>dupilumab Q2W (N = 150)</b>	<b>dupilumab Q2W Q4W (N = 145)</b>	<b>placebo (N = 153)</b>	<b>total (N = 448)</b>
<b>Délai depuis le 1<sup>er</sup> diagnostic de PNS, ans</b>				
n	148	144	151	443
Moyenne (ET)	11,28 (10,38)	10,67 (9,12)	10,88 (9,40)	10,94 (9,63)
Médiane (min –max)	9,05 (0,1 : 61,3)	7,71 (0,2 : 55,1)	7,52 (0,2 : 42,3)	8,21 (0,1 : 61,3)
<b>Age de début de la PNS</b>				
n	148	144	151	443
Moyenne (ET)	40,59 (13,39)	41,65 (13,87)	40,97 (14,54)	41,06 (13,92)
Médiane (min –max)	41,50 (9,0 : 70,0)	41,00 (7,0 : 76,0)	42,00 (10,0 : 75,0)	41,00 (7,0 : 76,0)
<b>Nombre de patients avec antécédents de chirurgie pour la PNS</b>				
n (%)	88 (58,7)	85 (58,6)	88 (57,5)	261 (58,3)
<b>Nombre de précédentes chirurgies pour la PNS</b>				
n (%) <sup>a</sup>	88 (58,7)	85 (58,6)	88 (57,5)	261 (58,3)
Moyenne (ET)	1,93 (1,57)	1,54 (1,17)	1,76 (1,37)	1,75 (1,39)
Médiane (min –max)	1,00 (1,0 : 11,0)	1,00 (1,0 : 8,0)	1,00 (1,0 : 8,0)	1,00 (1,0 : 11,0)
1, n (%)	49 (55,7)	59 (69,4)	56 (63,6)	164 (62,8)
2, n (%)	17 (19,3)	17 (20,0)	14 (15,9)	48 (18,4)
≥3, n (%)	22 (25,0)	9 (10,6)	18 (20,5)	49 (18,8)
<b>Temps écoulé depuis la dernière chirurgie pour la PNS</b>				
n	88	84	88	260
Moyenne (ET)	7,54 (7,02)	8,41 (6,83)	8,77 (7,15)	8,24 (7,00)
Médiane (min –max)	5,54 (0,6 ; 41,6)	6,58 (0,7 ; 36,5)	7,56 (0,6 ; 37,4)	6,58 (0,6 ; 41,6)
<b>Nombre de patients ayant utilisé des CSS pendant les 2 dernières années</b>				
n (%)	121 (80,7)	116 (80,0)	122 (79,7)	359 (80,1)
<b>Nombre de cures <sup>b</sup> de CSS pendant les 2 dernières années</b>				
n (%) <sup>c</sup>	121 (80,7)	116 (80,0)	122 (79,7)	359 (80,1)
Moyenne (ET)	1,61 (1,37)	1,72 (1,60)	1,49 (0,95)	1,60 (1,33)
Médiane (min –max)	1,00 (1,0 : 11,0)	1,00 (1,0 : 12,0)	1,00 (1,0 : 7,0)	1,00 (1,0 : 12,0)
1, n (%)	85 (70,2)	77 (66,4)	86 (70,5)	248 (69,1)
2, n (%)	21 (17,4)	24 (20,7)	21 (17,2)	66 (18,4)
3, n (%)	6 (5,0)	7 (6,0)	9 (7,4)	22 (6,1)
4, n (%)	3 (2,5)	1 (0,9)	5 (4,1)	9 (2,5)
≥5, n (%)	6 (5,0)	7 (6,0)	1 (0,8)	14 (3,9)
<b>Nombre de jours de CSS pendant les 2 dernières années</b>				
n (%) <sup>d</sup>	67 (44,7)	55 (37,9)	75 (49,0)	197 (44,0)
Moyenne (ET)	64,22 (149,00)	59,35 (146,18)	18,52 (39,62)	45,46 (120,03)
Médiane (min –max)	12,00 (1,0 : 704,0)	14,00 (1,0 : 732,0)	10,00 (1,0 : 341,0)	11,00 (1,0 : 732,0)
<b>Nombre de patients avec antécédents de chirurgie pour la PNS et/ou CSS pendant les 2 dernières années, n (%)</b>				
n (%)	146 (97,3)	140 (96,6)	148 (96,7)	434 (96,9)

a : Nombre de patients avec au moins 1 précédente chirurgie.

b : Une cure était considérée continue si le traitement était séparé de moins de 7 jours.

c : Nombre de patients ayant reçu au moins une cure de CSS.

d : Nombre de patients avec  $\geq 1$  jour de CSS et dates complètes rapportées.

La population de patients inclus dans cette étude correspondait à des patients souffrant d'une PNS sévère caractérisée par la présence de polypes obstructifs dans les 2 narines (NPS moyen de 6,10  $\pm 1,21$ ), une congestion nasale marquée (score de NC de 2,43  $\pm 0,59$ ).

### ► Résultats sur les co-critères principaux d'efficacité

Pour rappel, les résultats du groupe dupilumab 300 mg Q2W à 24 semaines correspondaient aux résultats groupés des groupes A (dupilumab Q2W) et B (dupilumab Q2W Q4W). Les résultats postérieurs à 24 semaines du groupe B ne sont pas décrits car ne correspondent pas à la posologie de l'AMM (passage à une posologie de 300 mg toutes les 4 semaines au lieu de 2 après 24 semaines).

Les résultats sur les 2 co-critères de jugements principaux sont présentés dans le Tableau 6 ci-après. Les résultats ont montré une amélioration statistiquement significative chez les patients du groupe dupilumab 300 mg Q2W + corticoïdes inhalés (CIN) par rapport à ceux du groupe placebo + CIN du score endoscopique NPS (avec une différence moyenne des moindres carrés d'environ 1,8 point) et du score de congestion NC à 24 semaines (avec une différence moyenne des moindres carrés d'environ 0,8 point).

**Tableau 6 : Résultats de co-critères principaux de l'étude SINUS-52– Population ITT**

	<b>dupilumab Q2W (N = 295)</b>	<b>placebo (N = 153)</b>
<b>Variation du NPS / inclusion à 24 semaines</b>		
Moyenne des moindres carrés (ET)	-1,71 (0,11)	0,10 (0,14)
Différence moyenne des moindres carrés (IC95%)	-1,80 (-2,10 ; -1,51)	
p	<0,0001	
<b>Variation du score de NC / inclusion à 24 semaines</b>		
Moyenne des moindres carrés (ET)	-1,25 (0,06)	-0,38 (0,07)
Différence moyenne des moindres carrés (IC95%)	-0,87 (-1,03 ; -0,71)	
p	<0,0001	

### ► Résultats sur les critères secondaires d'efficacité

Les résultats relatifs aux critères secondaires inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique sont présentés dans le Tableau 7 ci-après.

Les résultats des critères secondaires relatifs à la qualité de vie (SNOT 22) sont décrits dans le chapitre « qualité de vie ».

Une amélioration statistiquement significative a été observée à 24 semaines pour l'ensemble des critères de jugement secondaires inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique chez les patients du groupe dupilumab 300 mg Q2W + CIN par rapport à ceux du groupe placebo + CIN.

En particulier, le dupilumab a montré une amélioration globale des principaux symptômes (TSS) avec une différence moyenne des moindres carrés de -2,4, en faveur du groupe dupilumab 300 mg Q2W.

Une récupération du sens olfactif a été également mise en évidence avec une différence moyenne des moindres carrés de 0,98 et une différence moyenne des moindres carrés de 10,52 du test d'odorat UPSIT en faveur du groupe dupilumab 300 mg Q2W.



**Tableau 7 : Résultats de critères secondaires principaux de l'étude SINUS-52– Procédure d'analyse hiérarchique – Population ITT**

	<b>dupilumab Q2W (N = 295)</b>	<b>placebo (N = 153)</b>
<b>Résultats à 24 semaines</b>		
<b>Variation du score Lund-Mackay par rapport à l'inclusion à 24 semaines</b>		
Moyenne des moindres carrés (ET)	-5,21 (0,24)	-0,09 (0,31)
Différence moyenne des moindres carrés (IC95%)	-5,13 (-5,80 ; -4,46)	
p	<0,0001	
<b>Variation du score de TSS par rapport à l'inclusion à 24 semaines</b>		
Moyenne des moindres carrés (ET)	-3,45 (0,15)	-1,00 (0,20)
Différence moyenne des moindres carrés (IC95%)	-2,44 (-2,87 ; -2,02)	
p	<0,0001	
<b>Variation du score UPSIT par rapport à l'inclusion à 24 semaines</b>		
Moyenne des moindres carrés (ET)	9,71 (0,56)	-0,81 (0,71)
Différence moyenne des moindres carrés (IC95%)	10,52 (8,98 ; 12,07)	
p	<0,0001	
<b>Variation du score de diminution/perte de l'odorat par rapport à l'inclusion à 24 semaines</b>		
Moyenne des moindres carrés (ET)	-1,21 (0,06)	-0,23 (0,08)
Différence moyenne des moindres carrés (IC95%)	0,98 (-1,15 ; -0,81)	
p	<0,0001	
<b>Variation du score SNOT-22 par rapport à l'inclusion à 24 semaines</b>		
Moyenne des moindres carrés (ET)	-27,77 (1,26)	-10,40 (1,61)
Différence moyenne des moindres carrés (IC95%)	-17,36 (-20,87 ; -13,85)	
p	<0,0001	
	<b>dupilumab Q2W (N = 150)</b>	<b>placebo (N = 153)</b>
<b>Résultats à 52 semaines</b>		
<b>Variation du NPS à 52 semaines</b>		
Moyenne des moindres carrés (SD)	-2,24 (0,15)	0,15 (0,15)
Différence moyenne des moindres carrés (IC95%)	-2,40 (-2,77 ; -2,02)	
p	<0,0001	
<b>Variation du score de NC à 52 semaines</b>		
Moyenne des moindres carrés (SD)	-1,35 (0,07)	-0,37 (0,08)
Différence moyenne des moindres carrés (IC95%)	-0,98 (-1,17 ; -0,79)	
p	<0,0001	
<b>Variation du score SNOT-22 à 52 semaines</b>		
Moyenne des moindres carrés (SD)	-29,84 (1,63)	-8,88 (1,61)
Différence moyenne des moindres carrés (IC95%)	-20,96 (-25,03 ; -16,89)	
p	<0,0001	

## ► Analyses groupées des études SINUS-24 et SINUS-52

Deux analyses pré-spécifiées dans les protocoles de chacune des études, basées sur les données groupées des études SINUS-24 et SINUS-52 ont été incluses dans la procédure d'analyse hiérarchique pour SINUS-52 pour les critères suivants :

- le pourcentage de patients ayant recours aux CSS et/ou à la chirurgie ;
- la variation de VEMS à 24 semaines par rapport à l'inclusion.

Pour rappel, les données étaient disponibles jusqu'à 24 semaines pour SINUS-24 et jusqu'à 52 semaines pour SINUS-52.

Les résultats de ces 2 analyses pré-spécifiées sont présentées dans le Tableau 8 ci-après.

Ils ont montré un risque de recours à une cure courte de CSS et/ou à la chirurgie diminué de 76% chez les patients du groupe dupilumab 300 mg Q2W + corticothérapie par voie nasale par rapport au placebo + corticothérapie par voie nasale.

L'analyse groupée des données sur la variation du VEMS à 24 semaines montre une amélioration statistiquement significative dans les groupes dupilumab 300 mg Q2W par rapport au placebo avec une différence moyenne des moindres carrés de 0,21 L.

**Tableau 8 : Résultats de l'analyse groupée des études SINUS-24 et SINUS-52 – Population ITT**

	<b>dupilumab 300 mg Q2W (N = 438)</b>	<b>placebo (N = 286)</b>
<b>Pourcentage de patients ayant eu recours aux CSS et/ou à la chirurgie</b>		
Estimation (IC95%)	0,125 (0,088 ; 0,170)	0,418 (0,347 ; 0,487)
Risque relatif (IC95%)	0,243 (0,169, 0,351)	
p	<0,0001	
<b>Variation du VEMS à 24 semaines</b>		
Moyenne des moindres carrés (ET)	0,14 (0,03)	-0,07 (0,04)
Différence moyenne des moindres carrés (IC95%)	0,21 (0,13 ; 0,29)	
p	<0,0001	

## ► Résultats dans la population sollicitée pour le remboursement

Comme pour l'étude SINUS-24, des analyses complémentaires de l'étude SINUS-52 ont été réalisées dans la sous-population sollicitée pour le remboursement soit la sous-population de patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et la chirurgie.

Ces analyses complémentaires, non prévues au protocole, ont été réalisées en dehors de la hiérarchie de gestion du risque de première espèce définie par le protocole. Ainsi, aucun ajustement de multiplicité des tests n'a été appliqué sur ces analyses. Les résultats sont présentés à titre informatif car de nature exploratoire.

Au total, 186/448 (41,5%) patients étaient insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et la chirurgie.

Parmi ces patients,

- 63/150 (42,0%) appartenaient au groupe dupilumab 300 mg Q2W + CIN ;
- 61/145 (42,1%) appartenaient au groupe dupilumab 300 mg Q2W-Q4W + CIN ;
- 62/153 (40,5%) appartenaient au groupe placebo + corticothérapie par voie nasale.

Dans la population sollicitée pour le remboursement, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les 3 groupes de traitement et globalement comparables à celles de la population ITT.

Les résultats d'efficacité dans cette sous-population suggèrent :

- une variation du NPS de -1,84 observé dans le groupe dupilumab + CIN par rapport à l'inclusion et de +0,03 dans le groupe placebo + CIN;
- une variation du NC de -1,25 observé dans le groupe dupilumab + CIN par rapport à l'inclusion et de -0,14 dans le groupe placebo + CIN.

## 08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients inclus dans les études SINUS-24 et SINUS-52 a été évaluée dans chaque étude 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 8,9<sup>11</sup> selon la littérature.

### 8.2.1 Résultats de qualité de vie de l'étude SINUS-24

Les résultats ont montré une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie (SNOT-22) à 24 semaines avec une différence moyenne des moindres carrés de -21,12 en faveur du groupe dupilumab 300 mg Q2W.

**Tableau 9 : Résultats sur le score SNOT-22 de l'étude SINUS-24 à 24 semaines – Procédure d'analyse hiérarchique – Population ITT**

	<b>dupilumab Q2W (N = 143)</b>	<b>placebo (N = 133)</b>
Score SNOT-22 à l'inclusion Moyenne (ET)	48,00 (20,16)	50,87 (20,22)
<b>Variation du score SNOT-22 à 24 semaines</b>		
Moyenne des moindres carrés (ET)	-30,43 (1,54)	-9,31 (1,62)
Différence moyenne des moindres carrés (IC95%)	-21,12 (-25,17 ; -17,06)	

Dans la population sollicitée pour le remboursement, en sous-groupes non prévues au protocole, les résultats suggèrent une variation de -36,06 du SNOT-22 dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W + CIN et de -12,40 dans le groupe placebo + CIN. Ces résultats sont exploratoires.

### 8.2.2 Résultats de qualité de vie de l'étude SINUS-52

Les résultats ont montré une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie à 24 semaines et 52 semaines en faveur du groupe dupilumab 300 mg Q2W (Tableau 110) avec :

- à 24 semaines, une différence moyenne des moindres carrés de -17,36.
- à 52 semaines, une différence moyenne des moindres carrés de -20,96 .

<sup>11</sup> 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.

**Tableau 10 : Résultats de SNOT-22 de l'étude SINUS-52 – Procédure d'analyse hiérarchique – Population ITT**

	<b>dupilumab Q2W (N = 295)</b>	<b>placebo (N = 153)</b>
<b>Variation du score SNOT-22 par rapport à l'inclusion à 24 semaines</b>		
Moyenne des moindres carrés (ET)	-27,77 (1,26)	-10,40 (1,61)
Différence moyenne des moindres carrés (IC95%)	-17,36 (-20,87 ; -13,85)	
p	<0,0001	
	<b>dupilumab Q2W (N = 150)</b>	<b>placebo (N = 153)</b>
<b>Variation du score SNOT-22 par rapport à l'inclusion à 52 semaines</b>		
Moyenne des moindres carrés (SD)	-29,84 (1,63)	-8,88 (1,61)
Différence moyenne des moindres carrés (IC95%)	-20,96 (-25,03 ; -16,89)	
p	<0,0001	

Dans la population sollicitée pour le remboursement, en sous-groupes, les résultats suggèrent :

- à 24 semaines, une variation de -28,89 du SNOT-22 dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W + CIN et de -7,27 dans le groupe placebo + CIN
- à 52 semaines, une variation de -30,89 du SNOT-22 dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W + CIN et de -5,74 dans le groupe placebo + CIN.

## 08.3 Tolérance/Effets indésirables

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

#### 8.3.1.1 Etude SINUS-24

Un total de 143 sujets a reçu le dupilumab et 132 le placebo. La durée d'exposition au traitement était comparable entre les 2 groupes de traitement avec 164,56 ( $\pm 21,83$ ) jours dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W et 163,39 ( $\pm 23,64$ ) jours dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) était de 65,0% dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W + CIN et de 70,5% dans le groupe placebo + CIN. L'incidence des événements indésirables graves (EIG) était de 4,2% dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W + CIN et de 14,4% dans le groupe placebo + CIN (Tableau 11).

Aucun décès n'a été rapporté dans cette étude.

**Tableau 11 : Nombre (%) de patients ayant présenté au moins un événement indésirable pendant l'étude SINUS-24 – Population de tolérance**

	<b>dupilumab Q2W (N=143)</b>	<b>placebo (N=132)</b>
<b>Patients ayant présenté un EI, n(%)</b>	93 (65,0)	93 (70,5)
<b>Patients ayant présenté un EIG, n(%)</b>	6 (4,2)	19 (14,4)
<b>Patients ayant présenté un EI conduisant au décès, n(%)</b>	0	0
<b>Patients ayant présenté un EI conduisant à un arrêt définitif du traitement, n(%)</b>	5 (3,5)	3 (2,3)

L'épistaxis était le seul EI plus fréquemment rapporté dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W + CIN par rapport au groupe placebo + CIN ( $\geq 5\%$  des patients dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W + CIN et une différence  $\geq 1\%$  par rapport au groupe placebo + CIN) : 7,7% des patients du groupe dupilumab 300 mg Q2W + CIN et 3,0% des patients du groupe placebo + CIN.

Les 7 EI suivants, rhinopharyngite, bronchite, céphalée, polypes nasaux, toux, asthme, érythème au site d'injection, ont été moins fréquemment rapportés dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W + CIN que dans le groupe placebo + CIN ( $\geq 5\%$  des patients dans le groupe placebo et avec une différence  $\geq 1\%$  par rapport au groupe dupilumab 300 mg Q2W + CIN).

### 8.3.1.2 Etude SINUS-52

Un total de 149 sujets a reçu le dupilumab Q2W + CIN, 148 le dupilumab Q2W-Q4W + CIN (hors AMM, résultats de tolérance non présentée ci-dessous) et 150 le placebo + CIN. La durée d'exposition au traitement était de 345,64 ( $\pm 67,85$ ) jours dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W + CIN, 356,50 ( $\pm 44,77$ ) jours dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W-Q4W + CIN et 322,95 ( $\pm 90,24$ ) jours dans le groupe placebo + CIN.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI était de 83,2% dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W + CIN, et de 90,7% dans le groupe placebo + CIN.

L'incidence des EIG était de 5,4% dans les groupes dupilumab 300 mg Q2W + CIN et de 10% dans le groupe placebo + CIN.

**Tableau 12 : Nombre (%) de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable pendant l'étude SINUS-52 – Population de tolérance**

	dupilumab Q2W (N=149)	placebo (N=150)
Patients ayant présenté un EI, n(%)	124 (83,2)	136 (90,7)
Patients ayant présenté un EIG, n(%)	8 (5,4)	15 (10,0)
Patients ayant présenté un EI conduisant au décès, n(%)	0	0
Patients ayant présenté un EI conduisant à un arrêt définitif du traitement, n(%)	6 (4,0)	17 (11,3)

Les 2 EI suivants, arthralgies et réactions au site d'injection, étaient plus fréquemment rapportés dans les groupes dupilumab + CIN que dans le groupe placebo + CIN (au moins 5% des patients dans un des groupes dupilumab + CIN et avec une différence d'au moins 1% par rapport au groupe placebo + CIN).

La plupart des arthralgies était d'intensité légère à modérée.

Les 8 EI suivants, rhinopharyngite, infection des voies aériennes supérieures, sinusite, sinusite aiguë, céphalée, épistaxis, polypes nasaux, et asthme, ont été moins fréquemment rapportés dans les groupes dupilumab + CIN que dans le groupe placebo + CIN (au moins 5% des patients dans le groupe placebo + CIN et avec une différence d'au moins % par rapport aux groupes dupilumab + CIN).

## 08.4 Données du RCP

La rubrique « effets indésirables » du RCP concernant le profil de tolérance dans la polypose naso-sinusienne mentionne :

« Les événements indésirables les plus fréquents étaient les réactions et les œdèmes au site d'injection.

Sur l'ensemble des données de sécurité, la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements indésirables était de 2,0% dans le groupe dupilumab 300 mg 1 fois toutes les 2 semaines et de 4,6% dans le groupe placebo.

### Tableau des effets indésirables

Au total, 722 patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne ont été évalués dans 2 études cliniques randomisées, contrôlées contre placebo, multicentriques d'une durée de 24 et de 52 semaines (SINUS-24 et SINUS-52). Les données de sécurité présentées sont issues des 24 premières semaines de traitement.

Le Tableau 13 présente la liste des effets indésirables observés pendant les études cliniques portant sur la polypose naso-sinusienne par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : 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 ( $< 1/10\ 000$ ). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

**Tableau 13 : Liste des effets indésirables dans les études cliniques portant sur la PNS**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
<i>Infections et infestations</i>	Fréquent	Conjonctivite
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquent	Hyperéosinophilie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquent	Réaction au site d'injection Œdème au site d'injection

## 08.5 Données issues du plan de gestion de risques (PGR)

Le PGR (version 4.1 datée du 3 septembre 2019) décrit les risques suivants :

<b>Risques importants identifiés</b>	- hypersensibilité systémique (incluant des effets associés d'immunogénicité)
<b>Risques importants potentiels</b>	- aucun
<b>Informations manquantes</b>	- utilisation chez la femme enceinte ou allaitante - événements apparentés à une conjonctivite chez les patients présentant une dermatite atopique - tolérance à long terme

Parmi les activités de pharmacovigilance, outre les activités de routine comprenant notamment une documentation spécifique sur l'hypersensibilité, des études sont prévues sur l'utilisation au long cours de DUPIXENT (dupilumab), des études en pédiatrie, en ophtalmologie, et des registres de grossesses, afin de compléter le profil de tolérance de DUPIXENT (dupilumab).

## 08.6 Résumé & discussion

DUPIXENT (dupilumab) a désormais l'extension d'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. » Le laboratoire ne sollicite l'inscription que dans une sous-population de l'indication de l'AMM, à savoir le traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une PNS sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques **et** la chirurgie.

L'efficacité et la tolérance du dupilumab 300 mg administré toutes les deux semaines, en association aux corticostéroïdes par voie inhalée (CIN) ont été évaluées dans 2 études (SINUS-24 et SINUS-52) chez des adultes souffrant de PNS sévère :

- malgré un traitement par corticostéroïdes systémiques (CSS) dans les 2 années précédentes
- et/ou présentant une contre-indication ou une intolérance aux CSS
- et/ou ayant subi une chirurgie pour la PNS.

Ces études étaient multicentriques, randomisées, en double aveugle, comparatives versus placebo en association aux CIN, et d'une durée de 24 et 52 semaines (SINUS-24 et SINUS-52).

L'objectif principal commun à ces études était d'évaluer l'efficacité du dupilumab 300 mg Q2W + CIN par rapport au placebo + CIN à 24 semaines.



Les populations ITT de ces 2 études correspondaient à des patients souffrant de PNS sévère, caractérisée par une obstruction sévère à complète des voies nasales, associée à une qualité de vie dégradée.

Au cours des 2 ans précédant l'inclusion dans l'étude SINUS-24, 64,9% des patients avaient utilisé des CSS, 71,7% avaient eu recours à la chirurgie, et 98,2% avaient eu recours aux CSS et/ou à la chirurgie.

Au cours des 2 ans précédant l'inclusion dans l'étude SINUS-52, 80,1% des patients avaient utilisé des CSS, 58,3% avaient eu recours à la chirurgie, et 96,9% avaient eu recours aux CSS et/ou à la chirurgie.

## ► Efficacité

La supériorité du dupilumab 300 mg Q2W + CIN par rapport au placebo + CIN a été démontrée dans la population ITT des études SINUS-24 et SINUS-52 à 24 semaines sur l'amélioration des symptômes avec :

- une réduction de l'extension des polypes évaluée sur le score NPS (variant de 0 à 8) : -2,06 versus placebo dans l'étude SINUS- 24 et de -1,80 versus placebo dans l'étude SINUS-52 ;
- une diminution de l'obstruction nasale évaluée sur le score NC (variant de 0 à 3) de -0,89 versus placebo dans l'étude SINUS- 24 et de -0,87 dans l'étude SINUS-52.

La supériorité a également été démontrée sur les critères secondaires dans le cadre d'une analyse hiérarchique (valeurs de la différence du dupilumab versus placebo) sur :

- l'amélioration globale des principaux symptômes (TSS variant de 0 à 9) : -2,61 dans l'étude SINUS-24 et de -2,44 dans l'étude SINUS-52 ;
- la récupération du sens olfactif avec :
  - une diminution/perte de l'odorat (variant de 0 à 3) de -1,12 dans l'étude SINUS-24 et de -0,98 dans l'étude SINUS-52 ;
  - un test de l'odorat UPSIT (variant de 0 à 40) de 10,56 dans l'étude SINUS-24 et de 10,52 dans l'étude SINUS-52 ;
- l'amélioration de la qualité de vie avec un score SNOT-22 (variant de 0 à 110) de -21,12 dans l'étude SINUS- 24 et de -17,36 dans l'étude SINUS-52 ;
- une diminution du recours à un traitement de secours par CSS et/ou chirurgie de 76% chez les patients des études SINUS-24 et SINUS-52 (analyse groupée).

Le dupilumab a montré un bénéfice du même ordre de grandeur sur les principaux symptômes de la PNS (score NPS et score NC) et sur la qualité de vie jusqu'à 52 semaines dans la population ITT de l'étude SINUS 52.

Dans la population sollicitée pour le remboursement, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient globalement homogènes entre les 2 groupes de traitement et globalement comparables à celles de la population ITT.

Dans l'étude SINUS-24, 38,4% étaient insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et la chirurgie. Ce pourcentage était de 41,5% patients dans l'étude SINUS-52.

Les résultats d'efficacité dans cette sous-population suggèrent :

- une variation du NPS de -1,76 (SINUS-24) et de -1,84 (SINUS-52) observée dans le groupe dupilumab + CIN par rapport à l'inclusion et de +0,17 dans le groupe placebo + CIN (SINUS-24) et de +0,03 (SINUS-52) ;
- une variation du NC de -1,52 (SINUS-24) et de -1,25 (SINUS-52) observée dans le groupe dupilumab + CIN par rapport à l'inclusion et de -0,57 dans le groupe placebo + CIN (SINUS-24) et de -0,14 (SINUS-52).

## ► Tolérance

Le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) dans les groupes dupilumab a été de 65% et 83,2% selon les études. Les EI les plus fréquemment observés ont été : conjonctivite, hyperéosinophilie, réaction au site d'injection et œdème au site d'injection.

Les EI tels qu'épistaxis (SINUS-24), arthralgie et réaction au site d'injection (SINUS-52), étaient plus fréquemment rapportés dans les groupes dupilumab + CIN que dans le groupe placebo + CIN. Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI grave (EIG) a été de 4,2% à 5,4% selon les études.

Le profil de tolérance du dupilumab rapporté par les patients des études SINUS-24 et SINUS-52 exposés au traitement était cohérent avec le profil connu de ce médicament.

Les résultats de tolérance des études cliniques SINUS-24 et SINUS-52 ont montré un profil de tolérance acceptable en termes d'incidence d'EIG et d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Une hyperéosinophilie a été rapportée chez 2,1% des patients dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W + CIN et 1,3% dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W + CIN de l'étude SINUS 52. Par ailleurs, aucune relation entre la formation d'anticorps anti-médicament et la diminution de l'efficacité du dupilumab ou la survenue d'EI et n'a été mise en évidence à ce jour.

## Discussion

Dans la population de l'AMM, le dupilumab a montré sa supériorité par rapport au placebo à 24 et 52 semaines, tous deux en association à une corticothérapie par voie nasale 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 recours aux CSS ou à la chirurgie, avec une quantité d'effet modérée.

Compte tenu de la durée de traitement d'un maximum d'un an dans les études, il subsiste des incertitudes sur l'efficacité au-delà de cette durée.

Le profil de tolérance du dupilumab dans la PNS est similaire au profil connu de ce produit.

Des analyses complémentaires, non prévues au protocole, de l'étude SINUS-24 et SINUS-52 ont été réalisées dans la sous-population sollicitée pour le remboursement soit la sous-population de patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et la chirurgie.

La Commission regrette que ces analyses complémentaires aient été réalisées en dehors de la hiérarchie de gestion du risque de première espèce définie par le protocole. Ainsi, aucun ajustement de multiplicité des tests n'a été appliqué sur ces analyses. Ces résultats sont donc de nature exploratoire.

Les résultats observés dans la population sollicitée pour le remboursement sont néanmoins comparables à ceux observés dans la population de l'AMM (population en ITT).

Compte tenu des limites méthodologiques en termes de transposabilité des résultats liés à des analyses complémentaires *post hoc* dans la population sollicitée pour le remboursement, il n'est pas attendu d'impact de DUPIXENT (dupilumab) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, DUPIXENT (dupilumab) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié chez les patients ayant une polypose naso-sinusienne sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et la chirurgie.

## 08.7 Programme d'études

### Développement chez l'adulte

Etude	Titre	Statut
EFC15804 BOREAS N=924	Etude pivot de phase III, randomisée, contrôlée versus placebo en double-aveugle sur 52 semaines ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du dupilumab chez les patients souffrant de <b>broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)</b> modérée à sévère.	Recrutement non débuté
R668-ALG-16115	Etude de phase IIa chez des patients souffrant de rhinite allergique modérée à sévère afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du dupilumab en association à une <b>immunothérapie SC spécifique aux pollens de graminées</b> (N=100).	Recrutement terminé, N=103



R668-EE-1774 N=450	Etude de phase III chez les adultes et adolescents souffrant d' <b>œsophagite à éosinophiles</b>	Recrutement en cours.
EFC16461 N=184	Protocole principal de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, multicentriques, en groupes parallèles, évaluant le dupilumab chez des patients à partir de 12 ans atteints d' <b>urticaire chronique spontanée</b> (UCS) qui restent symptomatiques malgré l'utilisation d'un traitement antihistaminique H1 et qui sont naïfs d'omalizumab, intolérants ou répondeurs incomplets à l'omalizumab.	Recrutement non débuté
EFC16460 N=150	Étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, multicentrique, en groupes parallèles, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du dupilumab chez des patients adulte atteints de <b>prurigo nodulaire</b> insuffisamment contrôlés par des traitements topiques prescrits ou lorsque ces traitements ne sont pas conseillés	Recrutement non débuté

### Développement pédiatrique

Etude	Titre	Statut
R668-AD-1539	Etude de phase II de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez les patients pédiatriques souffrant de <b>dermatite atopique</b> . Patients âgés de 6 mois à 5 ans ; N=40.	Recrutement en cours pour la population âgée de 6 mois à 2 ans.
R668-AD-1652	Etude de phase III chez les patients pédiatriques souffrant de <b>dermatite atopique</b> . Patients âgés de 6 à 11 ans ; N=240.	database lock intermédiaire.
VOYAGE NCT02948959	Etude de phase III chez les enfants de 6 à 12 ans souffrant d' <b>asthme persistant non contrôlé</b> ; N=402.	En cours ; débuté le 21 avril 2017 Fin d'étude estimé : Novembre 2020
R668-ALG-16114	Etude de phase II évaluant l'efficacité du dupilumab en association à une immunothérapie spécifique de l'allergène de la cacahuète chez des patients pédiatriques avec une <b>allergie à la cacahuète</b> (avec immunothérapie par voie orale) (N=156) Patients âgés de 6 à 17 ans.	Recrutement en cours.
R668-ALG-1702	Etude de phase II évaluant l'efficacité du dupilumab en monothérapie chez des patients pédiatriques avec <b>une allergie à la cacahuète</b> (N=48) Patients âgés de 6 à 17 ans.	1er patient inclus 25 avril 2019.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

Les recommandations européennes<sup>12</sup> sur la prise en charge de la rhinosinusite et des polypes nasaux (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EPOS) proposent un schéma de prise en charge de la PNS en fonction de l'intensité des symptômes, évaluée grâce à l'échelle EVA et par un examen endoscopique.

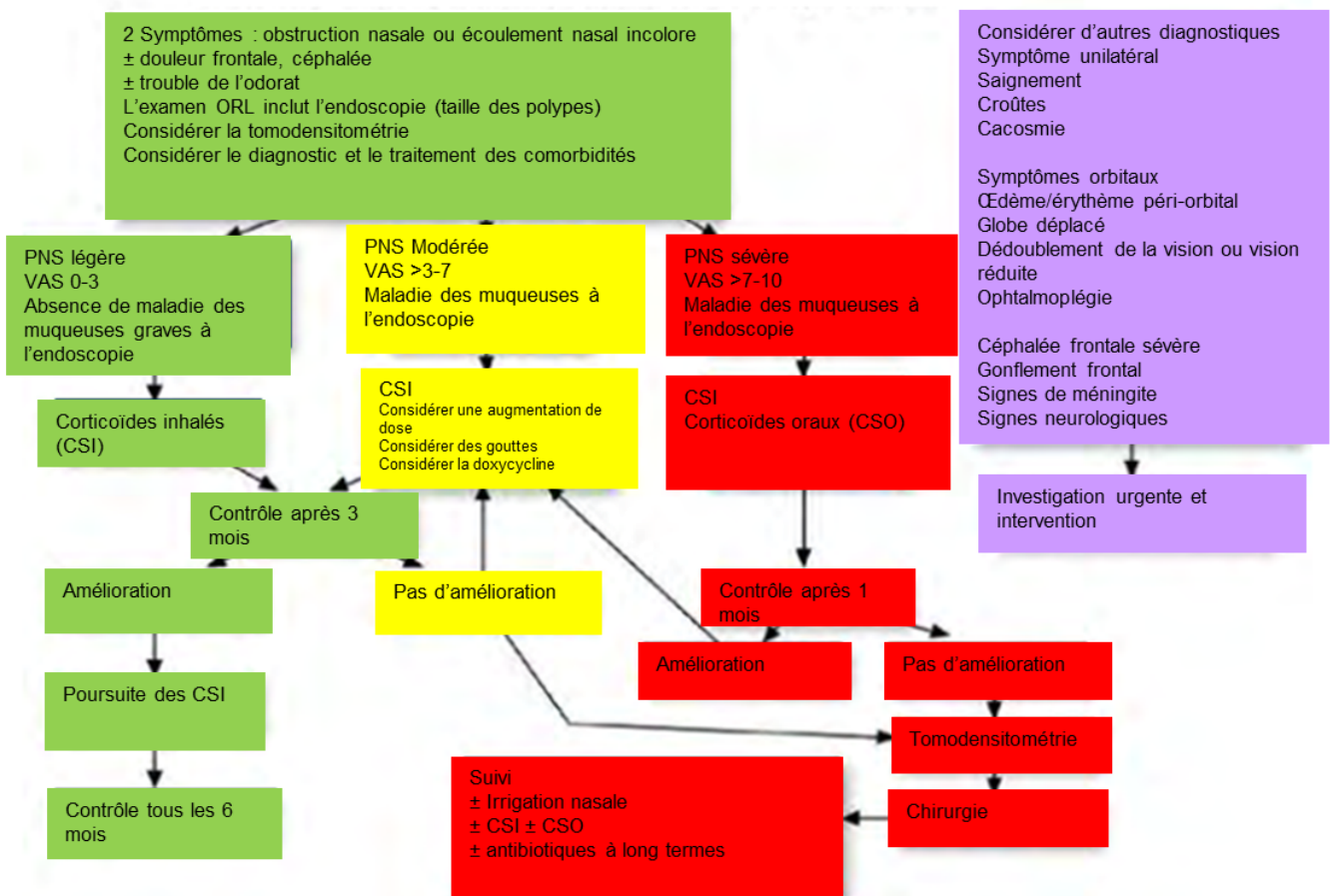
Les corticostéroïdes locaux constituent le traitement de référence de la PNS quelle que soit la sévérité des symptômes.

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 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'algorithme de prise en charge de la PNS selon les recommandations de l'EPOS 2020 est présenté dans la Figure ci-après :

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



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 ;

<sup>12</sup> Fokkens W.J., Lund, V.J., Hopkins C., et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*.2020;S29:1-464.

- 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 DUPIXENT (dupilumab) dans la stratégie thérapeutique :**

DUPIXENT (dupilumab) 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 contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie.

Il subsiste des incertitudes, faute d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du dupilumab au-delà d'un an dans les études cliniques disponibles.

## **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 polypose naso-sinusienne (PNS) est sévère et insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes locaux, systémiques et par la chirurgie, les symptômes, tels que l'obstruction nasale (parfois complète), l'écoulement nasal, les douleurs faciales et l'anosmie, peuvent être invalidants et dégrader la qualité de vie.

► DUPIXENT (dupilumab) est un traitement à visée symptomatique.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important dans le traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les patients adultes ayant une polypose naso-sinusienne, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie.

► Cette spécialité peut être utilisée 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.

► 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 récurrence tardive.

► 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 l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbidité,
- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation du système de soins,

- de l'absence de réponse au besoin identifié chez les patients ayant une polypose naso-sinusienne sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et la chirurgie,  
DUPIXENT (dupilumab) 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 DUPIXENT (dupilumab) est important dans le traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les patients adultes souffrant de polypose naso-sinusienne, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de DUPIXENT (dupilumab) 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, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et 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'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 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 dupilumab dans la PNS similaire à celui dans les autres indications ;

mais :

- 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 de par l'existence des alternatives (nouvelles chirurgies chez certains patients) ;

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 polypose naso-sinusienne insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie.

## 010.3 Population cible

La population cible de DUPIXENT (dupilumab) 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 patients<sup>13</sup>.

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 a fourni une étude des données du PMSI afin d'estimer les actes chirurgicaux pour PNS (polypectomies et ethmoïdectomies) en France.

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 DUPIXENT (dupilumab) dans cette indication est estimée à environ 5 080 patients.**

## 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► 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.

La Commission s'interroge sur la demande de prise en charge du laboratoire dans une population restreinte par rapport à l'indication validée par l'AMM sur la base d'analyses post hoc dans les sous-groupes de patients ayant une polypose naso-sinusienne sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et la chirurgie, alors que des données robustes sont disponibles dans la population de l'AMM, plus large (patients ayant une polypose naso-sinusienne sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie).

### ► Demandes de données

Compte tenu d'incertitudes sur l'efficacité au long cours de DUPIXENT (dupilumab), la Commission souhaite la mise en place d'une étude interventionnelle randomisée comparant l'efficacité de l'interruption du traitement par DUPIXENT (dupilumab) par rapport à la poursuite du traitement après une période d'exposition maximale d'un an chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et la chirurgie. L'objectif sera d'établir s'il existe un bénéfice cliniquement pertinent à poursuivre ou non DUPIXENT (dupilumab) après ladite période d'exposition.

De plus, la Commission souhaite la mise en place d'une étude observationnelle descriptive de l'exposition au DUPIXENT (dupilumab) comme 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, dont l'objectif sera de décrire :

<sup>13</sup> Fokkens, W.J., Lund, V., Bachert, C., et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. Allergy. 2019

- les caractéristiques des patients traités, notamment l'âge, les caractéristiques de la maladie, les traitements antérieurs (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 Commission souhaite que les résultats de ces études soient déposés dans un délai maximal de 5 ans.

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

## 012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen et d'adoption : 8 juillet 2020 Date d'audition du laboratoire : 16 septembre 2020
<b>Parties prenantes / expertise externe</b>	Association des Asthmatiques Sévères / oui
<b>Présentations concernées</b>	<u>DUPIXENT (dupilumab) 300 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> Boîte de 1 seringue (CIP : 34009 301 166 3 0) Boîte de 2 seringues (CIP : 34009 301 166 4 7) <u>DUPIXENT (dupilumab) 300 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> Boîte de 2 stylos (CIP : 34009 301 991 9 0)
<b>Demandeur</b>	SANOFI-AVENTIS FRANCE
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date : 26 septembre 2017 (procédure centralisée) Extension d'indication : 24 octobre 2019
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Plan de Gestion des Risques Médicament soumis à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, médecine interne, oto-rhino-laryngologie ou pneumologie. Médicament d'exception
<b>Classification ATC</b>	D11AH05



### **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.

### **Score de congestion nasale/sévérité de l'obstruction (*Nasal Congestion, NC*)**

La congestion nasale/sévérité de l'obstruction est évaluée chaque matin par le patient sur les dernières 24h selon une échelle de points variant de 0 à 3 points (0 : aucun symptôme, 1 : symptômes légers (symptômes clairement présents mais degré de conscience minimum et facilement tolérables), 2 : symptômes modérés (symptômes gênants mais tolérables), 3 : symptômes sévères (symptômes difficilement tolérables, ayant un impact sur les activités ou la vie quotidienne). Le score de NC (congestion nasale/sévérité de l'obstruction) correspond à la moyenne mensuelle de cette évaluation quotidienne. Il n'y a pas de consensus publié sur une différence minimale cliniquement pertinente.

### **Score de Lund-Mackay**

Le score de Lund-Mackay validé dans plusieurs études évalue l'opacification des sinus par tomodensitométrie. Le score de Lund-Mackay varie de 0 à 24. Un score de 0 (normal), 1 (opacification partielle) ou 2 (opacification totale) est appliqué au maxillaire, à l'éthmoïde antérieur, à l'éthmoïde postérieur, au sphénoïde, au sinus frontal de chaque côté. Le complexe ostioméatal est noté 0 (non occlus) ou 2 (occlus). Le score maximal est ainsi de 12 par côté soit un score maximal total de 24 points. Il n'y a pas de consensus publié sur une différence minimale cliniquement pertinente.

### **Score total des symptômes (TSS, *total symptom score*)**

Le score total des symptômes (TSS) est un score composite variant de 0 à 9, évaluant, la congestion/obstruction nasale, la diminution/perte de l'odorat et la rhinorrhée (moyenne des pertes nasales antérieures/postérieures) selon une échelle variant de 0 à 3 (0 = absence de symptômes, 1 = symptômes légers, 2 = symptômes modérés et 3 = symptômes graves). Il n'y a pas de consensus publié sur une différence minimale cliniquement pertinente.

### **Test d'odorat – UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*)**

L'UPSIT est un test d'identification de 40 odeurs (score de réponses correctes variant de 0 à 40), prenant en compte les différences culturelles, qui permet au clinicien d'évaluer les patients avec un odorat normal (score 35-40 : odorat normal) et de distinguer ceux avec différents niveaux de perte de l'odorat (score 31-34 : réduction légère de l'odorat, score : 26-30 : réduction modérée de l'odorat, score 19-25 : micro-anosmie, score 0-18 : anosmie). Il n'y a pas de consensus publié sur une différence minimale cliniquement pertinente.

### **Perte/diminution de l'odorat**

Le score de perte/diminution de l'odorat correspond à un des items du score TSS. Il évalue la sévérité de l'altération du sens olfactif en utilisant une échelle variant de 0 à 3 (0 = absence de symptômes, 1 = symptômes légers, 2 = symptômes modérés et 3 = symptômes graves). Le score de perte/diminution de l'odorat correspond à la moyenne mensuelle de l'évaluation quotidienne. Il n'y a pas de consensus publié sur une différence minimale cliniquement pertinente.

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

Le SNOT-22 est un questionnaire évaluant l'impact des symptômes naso-sinusiens 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.