

A portrait of a woman with long, wavy, reddish-blonde hair, smiling and looking slightly to the right. She is wearing a dark top. The background is a blurred indoor setting.

NUCALA (mépouizumab) :
APRÈS L'ASTHME SÉVÈRE
À ÉOSINOPHILES,
3 NOUVELLES INDICATIONS
DANS LES MALADIES
À ÉOSINOPHILES

DOSSIER DE PRESSE 10 DÉCEMBRE 2021

CONTACT PRESSE : PRPA
Damien Maillard
damien.maillard@prpa.fr
06 80 28 47 70

Rueil-Malmaison, le 10 décembre 2021

GSK reçoit l'autorisation de la Commission Européenne pour Nucala (mépilizumab) dans trois maladies additionnelles liées aux éosinophiles

- Suite à cette autorisation de la Commission Européenne, le mépolizumab devient le premier traitement ciblé de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) et la première biothérapie anti-IL-5 indiquée en traitement additionnel chez les patients atteints du syndrome hyperéosinophilique (SHE) et de la polypose naso-sinusienne (PNS), approuvé en Europe.
- Le mépolizumab est désormais le seul traitement approuvé en Europe pour quatre maladies liées aux éosinophiles.

Le 17 novembre 2021, GSK annonce que la Commission Européenne a approuvé Nucala (mépilizumab), un anticorps monoclonal ciblant l'interleukine-5 (IL-5), pour le traitement de trois maladies liées aux éosinophiles¹. A la suite de l'avis positif du Comité des médicaments à usage humain (CHMP), la Commission Européenne autorise l'utilisation du mépolizumab en traitement additionnel dans le syndrome hyperéosinophilique (SHE), la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) et la polypose naso-sinusienne (PNS). Ces approbations, qui s'ajoutent à celle obtenue en 2015 en traitement additionnel de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles, font du mépolizumab le seul traitement approuvé en Europe pour quatre maladies à éosinophiles.

Ces maladies sont des affections inflammatoires associées à des taux élevés de polynucléaires éosinophiles, un type de globule blanc². La PNS est une affection de la sphère ORL au cours de laquelle les patients développent des excroissances des tissus mous appelées polypes nasaux, qui peuvent provoquer des symptômes chroniques tels qu'une obstruction nasale, une perte d'odorat et des écoulements nasaux³. Le SHE et la GEPA sont des maladies rares potentiellement mortelles, causées par des phénomènes inflammatoires pouvant affecter de nombreux organes^{4,5} et donnant lieu à des manifestations cliniques très variées et souvent sévères^{2,4,5}.

« Les maladies liées aux éosinophiles concernent plusieurs millions de patients en Europe et le mépolizumab, est la première biothérapie ciblée à être indiquée pour quatre de ces maladies. Ces nouvelles indications du mépolizumab devraient améliorer la vie des patients atteints de ces maladies graves et invalidantes » a commenté Sophie Muller, Directeur Médical de GSK France

Mepolizumab est le premier traitement ciblé de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) et la première biothérapie anti-IL-5 indiquée dans le cadre du syndrome hyperéosinophilique (SHE) et de la polypose naso-sinusienne (PNS), approuvé en Europe.

Des données provenant de différents pays européens suggèrent que jusqu'à 22 millions de personnes présentent une PNS en Europe^{6,7}. Ces patients, et en particulier ceux atteints d'une forme sévère, ont souvent recours à des corticostéroïdes oraux pour contrôler l'inflammation et à des interventions chirurgicales répétées pour réséquer les polypes. Les biothérapies constituent des avancées significatives pour ces patients^{2,3}. Le mépolizumab est désormais indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne (PNS) sévère insuffisamment contrôlé par des corticoïdes systémiques et/ou la chirurgie¹.

Des données disponibles suggèrent également qu'environ 7000 personnes sont atteints de GEPA en Europe^{6,8}. La GEPA se caractérise par une inflammation généralisée des parois des petits vaisseaux sanguins (vascularite)^{2,5}. La maladie peut toucher de nombreux organes et se manifester de ce fait par des symptômes très variés, souvent associés à de la fatigue, à des douleurs musculaires et

articulaires et à une perte de poids^{2,5}. Le fardeau de la maladie peut être important, marqué par des rechutes et des atteintes d'organes souvent irréversibles. La plupart des patients atteints de GEPA sont traités avec des corticostéroïdes ou par des médicaments immunosuppresseurs (c'est-à-dire des médicaments qui réduisent l'activité du système immunitaire) pourvoyeurs de nombreux effets indésirables à court et à long terme^{2,5}. Le mépolizumab est désormais indiqué chez les patients âgés de 6 ans et plus, en traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA).

Jusqu'à 5 000 adultes en Europe sont atteints de SHE^{6,9}. Au cours de cette maladie, les éosinophiles infiltrent certains tissus et provoquent une inflammation et des dommages d'organe irréversibles qui peuvent impacter fortement le pronostic fonctionnel des patients, ainsi que leur qualité de vie^{2,4}. Les symptômes peuvent aller de la fièvre et de la fatigue à des complications respiratoires et cardiaques^{2,4}. Les symptômes du SHE peuvent s'aggraver progressivement et menacer le pronostic vital^{2,4}. Le diagnostic du SHE peut prendre de nombreuses années et la plupart des patients souffrent de poussées invalidantes de leur maladie en raison d'options thérapeutiques limitées^{2,4}. Le mépolizumab est désormais indiqué, en traitement additionnel, chez les patients adultes qui présentent un syndrome hyperéosinophilique insuffisamment contrôlé et sans cause secondaire non hématologique identifiable¹. (Voir rubrique « propriétés pharmacodynamiques » du RCP)

La GEPA et le SHE sont des maladies rares et du fait du peu de données épidémiologiques disponibles, les chiffres exacts de prévalence sont inconnus. Il est probable que le nombre de patients atteints de GEPA et de SHE est sous-estimé en raison de la rareté de ces affections et des retards au diagnostic¹⁰.

« La vie des patients touchés par une maladie liée aux éosinophiles est souvent affectée par des symptômes pouvant être graves ou potentiellement mortels. Les patients doivent souvent recourir aux corticostéroïdes oraux. Ils ont souvent le sentiment qu'ils n'ont d'autre choix que de subir leur maladie. Le mépolizumab est une thérapie biologique ciblée qui offre aux patients et aux professionnels de santé une nouvelle option thérapeutique pour la Polypose naso-sinusienne, la GEPA et le SHE » a commenté Tonya Winders, CEO & President, Allergy and Asthma Network (AAN) and President of Global Allergy and Airways Patient Platform (GAAPP).

Les trois indications récemment approuvées en Europe pour le mepolizumab reposent sur des données issues d'études cliniques de phase 3 évaluant le rôle de l'inhibition ciblée de l'IL-5 par le mépolizumab dans ces maladies à éosinophiles. Les études ont démontré :

- que chez les patients adultes atteints de Polypose naso-sinusienne et ayant bénéficié d'au moins une chirurgie antérieure, Nucala a montré des améliorations significatives par rapport au placebo à la fois de la taille des polypes nasaux et de l'obstruction nasale ainsi qu'une réduction du nombre d'interventions chirurgicales ;
- que chez les patients adultes souffrant de GEPA, Nucala a augmenté la durée de la rémission clinique et la proportion de patients en rémission par rapport au placebo⁴ ;
- que chez les patients présentant un SHE, les patients traités par Nucala ont réduit la proportion de patients ayant eu des poussées de SHE par rapport au placebo sur une période de 32 semaines.

Le mépolizumab était déjà approuvé en Europe depuis 2015 comme traitement additionnel pour les patients âgés de 6 ans et plus atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles¹. Des études épidémiologiques, cliniques et physiopathologiques montrent que la polypose naso-sinusienne (PNS) et l'asthme sont étroitement liés et coexistent souvent. En outre, les patients atteints de GEPA souffrent généralement aussi d'asthme souvent sévère^{10,11}. Ce chevauchement entre les maladies à éosinophiles génère de nombreux questionnements qui renforcent la recherche dans ce domaine. Grâce aux recherches en cours, GSK s'engage à améliorer la vie des patients atteints de maladies liées aux éosinophiles, en innovant en permanence, afin de répondre aux besoins non couverts de cette large population de patients.

A propos de GSK

GSK est un leader pharmaceutique mondial dans la recherche, le développement, la fabrication et la mise à disposition de médicament, vaccins et produits de santé grand public innovants. Près de 98 000 collaborateurs, dans plus de 150 pays, s'y consacrent au quotidien.

En France, avec près de 3 600 collaborateurs, GSK est un laboratoire international de premier plan en termes d'emploi, d'investissements industriels et de R&D. Il est présent tout au long de la vie du médicament avec notamment trois sites de production et un centre de développement clinique, au niveau du siège social à Rueil-Malmaison. Pour en savoir plus : www.gsk.fr

Contact Presse :

Victoria MOREL
Responsable Communication, GSK France
Tél : 06 87 19 58 60
Mail : victoria.v.morel@gsk.com

Références :

1. Nucala (mepolizumab) Summary of Product Characteristics available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf (last accessed November 2021)
2. Pavord ID, Bel EH, Bourdin A, et al. From DREAM to REALITI-A and beyond: Mepolizumab for the treatment of eosinophil-driven diseases. et al *Allergy*. 2021. doi: 10.1111/all.15056. available at <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.15056> (last accessed November 2021)
3. Han,JK, Bachert C, Fokkens W, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial *Lancet Respir Med* 2021; 9(10):1141-1153
4. Roufosse F, Kahn J-E, Rothenberg ME, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial *Allergy Clin Immunol*. 2020 Dec;146(6):1397-1405
5. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*, 2017 376;20 nejm.org May 18, 2017
6. EUROSTAT 111/2020 - 10 July 2020 available at [d2f799bf-4412-05cc-a357-7b49b93615f1 \(europa.eu\)](https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&code=sdg-11.1.1&plugin=1) last accessed November 2021
7. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, *Allergy* 2005; 60:233-23;
8. Jakes RW, Kwon N, Nordstrom B, et al Burden of illness associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34159493/> last accessed November 2021
9. Requena G, Logie J, Gibbons DC, et al The increasing incidence and prevalence of hypereosinophilic syndrome in the United Kingdom *Immun Inflamm Dis*. 2021;1-5.
10. M Groh , C P and L Guillevin. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg–Strauss syndrome): where are we now? *Eur Respir J* 2015; 46: 1255–1258
11. Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, et al. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma Allergy. *Clin Immunol Pract* 2021; 9; (3) 1133-1141

SOMMAIRE

Nucala, réponse anti-éosinophiles

p.7	GSK : les maladies à éosinophiles en ligne de mire
p.7	Nucala, une biothérapie qui a du souffle
p.8	L'asthme sévère, en bref
p.8	3 nouvelles indications
p.9	Présentations pharmaceutiques
p.10	Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
p.10	Les effets indésirables
p.10	Les contre-indications

Fiche Polypose naso-sinusienne

p.11	Polypose naso-sinusienne : une rhinosinusite chronique envahissante
p.11	Principaux symptômes
p.11	Quelle prise en charge ?
p.11	Nucala en pratique
p.11	Une efficacité cliniquement démontrée

Fiche SHE

p.12	Syndrome hyperéosinophilique : les organes menacés
p.12	Principales manifestations
p.13	Quelle prise en charge ?
p.13	Nucala en pratique
p.13	Une efficacité cliniquement démontrée

Fiche GEPA

p.14	La Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
p.14	Principales manifestations
p.15	Quelle prise en charge ?
p.15	Nucala en pratique
p.15	Une efficacité cliniquement démontrée

À propos de GSK

p.16	GSK, un laboratoire inspiré et engagé pour redonner du souffle aux patients
p.16	Leader dans le domaine respiratoire

Références

p.17



Innovation du laboratoire GSK, Nucala est une biothérapie ciblant les maladies liées à des taux anormalement élevés d'éosinophiles*.

La confirmation de l'efficacité et du bon profil de tolérance de Nucala dans sa première indication, l'asthme sévère à éosinophiles, s'appuie sur un large programme de développement clinique et sur 5 années de retour d'expérience post commercialisation.

Son potentiel thérapeutique s'exprime également dans l'octroi d'une l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par la Commission Européenne pour 3 extensions d'indication, depuis le 12 novembre 2021 : la polypose naso-sinusienne, le syndrome hyperéosinophilique et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite, trois maladies qui impactent la qualité de vie ainsi que le pronostic vital dans le cas des patients atteints des 2 dernières indications.

* Les éosinophiles sont un type de globules blancs qui jouent un rôle important dans la réponse de l'organisme aux réactions allergiques, à l'asthme et aux infections parasitaires.



Nucala, réponse anti-éosinophiles



Les maladies à éosinophiles
en ligne de mire

GSK est engagé depuis plus de 50 ans dans la lutte contre les maladies respiratoires et développe de multiples solutions thérapeutiques et technologiques adaptées aux besoins des patients, en collaboration avec la communauté scientifique et médicale.

Ses travaux se focalisent notamment sur la prise en charge des maladies à éosinophiles, globules blancs dont des concentrations trop élevées peut causer l'inflammation de certains organes et le développement de pathologies chroniques.

Ses avancées en R&D ont ainsi permis au laboratoire GSK d'élaborer sa première thérapie ciblée anti-IL5 qui diminue le taux des éosinophiles dans le sang : **Nucala**.

Nucala, une biothérapie qui a du souffle

Nucala (mépilizumab) est un anticorps monoclonal dont le mode d'action consiste à bloquer l'action de l'interleukine 5 (IL-5), une protéine qui stimule la production et favorise la survie des éosinophiles. Cette inhibition a pour conséquence une réduction des niveaux d'éosinophiles dans le sang, les tissus et les expectorations¹.

Les données cliniques robustes de Nucala ont mené au remboursement en France de Nucala en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes (2018), les adolescents et les enfants de 6 ans et plus (2020) répondant aux critères suivants : un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{L}$ dans les douze derniers mois et au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA)

(stade 4/5 GINA), ou un traitement par corticothérapie orale sur une période prolongée (pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois chez l'adulte)².



Nucala permet de réduire le nombre d'exacerbations et la consommation de corticoïdes oraux, ainsi que d'améliorer le contrôle de l'asthme et la qualité de vie des patients.

Son efficacité est maintenue à long terme ainsi que l'ont confirmé deux études récentes, dédiées au suivi du traitement jusqu'à 4,5 ans^{3,4}. (Profil d'efficacité à long-terme du mépolizumab chez les patients traités pendant un temps médian de 2,8 ans (durée de traitement comprise entre 4 semaines et 4,5 ans) dans les études d'extension en ouvert était généralement cohérent par rapport à celui observé dans les 3 études contrôlées contre placebo).

L'asthme sévère, en bref

L'asthme est une maladie respiratoire inflammatoire, chronique, fréquente et hétérogène, dont la prévalence est estimée en France entre 6,7 et 7,5 % de la population âgée de 15 ans et plus, soit de 3,5 à plus de 4 millions de patients^{5,6}.

Le phénomène inflammatoire provoque une hyperréactivité des voies respiratoires qui conduit à des épisodes récidivants de spasmes bronchiques avec sibilants, de dyspnée, d'oppression thoracique et de toux survenant essentiellement au cours de la nuit et au petit matin. Ces symptômes sont associés généralement à un trouble ventilatoire obstructif d'intensité variable, qui est réversible, spontanément ou sous traitement par bronchodilatateur⁷.

Pathologie évolutive, l'asthme peut exposer à des événements cliniques graves (exacerbations) s'il n'est pas contrôlé⁷.

3 nouvelles indications¹

Le potentiel thérapeutique de Nucala contre les maladies à éosinophiles a incité GSK à poursuivre ses travaux de recherche, afin d'enrichir son spectre d'indications. Un engagement aujourd'hui concrétisé par une extension d'AMM accordée par la Commission Européenne le 12 novembre 2021. Les pathologies concernées par ces trois nouvelles indications sont : la polypose naso-sinusienne, le syndrome hyperéosinophilique et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite¹.

Ces pathologies chroniques sont toutes trois reconnues pour fortement impacter la qualité de vie des patients, voire à engager leur pronostic vital pour les deux dernières. Dans le contexte de ces maladies, Nucala offre une réponse aux besoins médicaux non couverts, liés aux problématiques d'efficacité et/ou d'effets indésirables des traitements actuels.



Le Dr Hal Barron, directeur scientifique et Président R&D de GSK insiste sur les enjeux de cette avancée médicale :

« Des millions de patients à travers l'Europe sont affectés par des maladies provoquées par les éosinophiles. Il était urgent d'apporter des solutions innovantes, à l'instar de Nucala, première thérapie ciblée à être autorisée dans 4 pathologies à éosinophiles différentes. Cette reconnaissance souligne le rôle majeur que les traitements tels que le mépolizumab peuvent jouer pour aider à améliorer la vie des patients atteints de ces maladies invalidantes ».

Présentations pharmaceutiques

**NUCALA
EST DISPONIBLE EN
FRANCE SOUS TROIS
PRÉSENTATIONS¹ :**

- poudre pour solution injectable en flacon (verre) - 100 mg
- solution injectable en stylo prérempli - 1 ml (100 mg/ml)
- solution injectable en seringue préremplie - 1 ml (100 mg/ml)



Le stylo et la seringue préremplis pouvant être utilisés par le patient lui-même, administré par un aidant, sauf avis contraire du médecin prescripteur et sous réserve que le patient ou l'aidant soient formés aux techniques d'injection, ou par un professionnel de santé.

Chez les enfants âgés de 6 ans à 11 ans, le stylo et la seringue ne sont pas indiqués.

La présentation sous forme de poudre pour solution injectable est appropriée pour l'administration dans cette population (dose recommandée de 40 mg administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines).

Des instructions détaillées concernant l'administration par voie sous-cutanée de Nucala en stylo prérempli ou seringue préremplie sont disponibles dans les instructions d'utilisation de la notice.

Médicament de liste I, Nucala est soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en pneumologie, en pédiatrie, ou en allergologie (demande de remboursement en cours pour les allergologues). Agréé aux Collectivités.

Dans l'indication asthme sévère à éosinophiles, Nucala est un médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

¹NUCALA (mepolizumab) n'est toutefois pas inscrit à ce jour sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, ni sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités pour ces 3 nouvelles indications (dossier d'admission à l'étude).

Remboursement Sécurité Sociale à 65% : en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes, les adolescents et les enfants de 6 ans et plus répondant aux critères suivants :

- un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{L}$ dans les douze derniers mois ; ET au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA).
- ou des patients traités par corticothérapie sur une période prolongée (pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois chez l'adulte).

Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.

Dans les indications polypose naso-sinusienne, granulomatose éosinophilique avec polyangéite et syndrome hyperéosinophilique, Nucala est non remboursé à ce jour (demande d'admission à l'étude).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Nucala ne doit pas être utilisé pour traiter les exacerbations aiguës de l'asthme.
- Les patients doivent consulter leur médecin si leur asthme reste non contrôlé ou s'aggrave après l'instauration du traitement.
- Les corticoïdes ne doivent pas être arrêtés brutalement après l'instauration du traitement par Nucala.
- La réduction des doses de corticoïdes, si elle est envisagée, doit être progressive et réalisée sous le contrôle d'un médecin.
- Les patients présentant une infection à helminthes doivent être traités avant l'initiation du traitement par Nucala. En cas d'infestation au cours du traitement et d'échec d'un traitement antiparasitaire adapté, un arrêt temporaire de Nucala doit être envisagé.

- Des réactions systémiques immédiates et retardées, incluant des réactions d'hypersensibilité (telles qu'anaphylaxie, urticaire, angio-oedème, éruption cutanée, bronchospasme, hypotension), ont été observées à la suite de l'administration de Nucala. Ces réactions apparaissent généralement dans les heures qui suivent l'administration, mais elles peuvent également survenir plus tardivement (en général après quelques jours). Ces réactions peuvent apparaître pour la première fois alors que le traitement a été initié depuis longtemps. En cas de réaction d'hypersensibilité, un traitement approprié adapté au contexte clinique doit être initié.
- Nucala n'a pas été étudié chez les patients avec des manifestations de GEPA menaçant un organe ou le pronostic ainsi que chez les patients avec des manifestations de SHE menaçant le pronostic vital.

Les effets indésirables

- **Très fréquents** : céphalées.
- **Fréquents** : infection pulmonaire, infection urinaire, pharyngite, réactions d'hypersensibilité (systémiques allergiques), congestion nasale, douleur abdominale haute, eczéma, dorsalgies, réactions liées à l'administration (systémiques non allergiques), réactions locales au site d'injection, fièvre.

Les contre-indications

- **Hypersensibilité au mépolizumab** ou à l'un de ses excipients
- **Grossesse et allaitement** :
Grossesse : par mesure de précaution, éviter l'utilisation au cours de la grossesse et n'envisagez l'administration chez la femme enceinte que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque éventuel pour le fœtus.
Allaitement : interrompre l'allaitement, ou interrompre le traitement par Nucala, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme qui allaite.



Pour une information complète, consulter le RCP de Nucala.

La polypose naso-sinusienne

Polypose naso-sinusienne : une rhinosinusite chronique envahissante

La polypose naso-sinusienne (PNS) est une forme de rhinosinusite chronique aux origines encore mal définies. Elle se caractérise par le développement de multiples polypes dans les cavités nasales et sinusiennes, pouvant provoquer jusqu'à leur obstruction complète⁸.

En France, la prévalence de la PNS est estimée à 2,1% dans la population générale soit environ 1 millions de patients⁹. Les symptômes de la maladie sont chroniques, invalidants et entraînent une altération majeure de la qualité de vie^{10,11,12}.



Principaux symptômes¹¹

- **obstruction nasale,**
- **rhinorrhée,**
- **perte partielle ou complète de l'odorat** (respectivement hyposmie et anosmie),
- **perte du goût,**
- **douleur faciale.**

Quelle prise en charge ?

La prise en charge actuelle de la polypose naso-sinusienne repose sur des corticoïdes par voie nasale associés à un lavage par solution saline, pour les symptômes légers à modérés. En cas d'échec ou de symptômes d'emblée sévères, le traitement est complété par des corticostéroïdes oraux. Des symptômes récurrents ou sévères peuvent également requérir une chirurgie¹³. Autant de traitements sources de complications potentielles^{12,14}.

De surcroît, environ 40% des patients présentent une récurrence de PNS et ne sont pas contrôlés malgré un traitement médicamenteux optimal et une chirurgie^{15,16,17}. Nucala vient dans ce cadre répondre au besoin de thérapies innovantes et d'optimisation de la prise en charge pour prévenir des séquelles de la maladie et limiter les effets indésirables liés aux traitements standards.

Nucala en pratique¹

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

Nucala est destiné à un traitement au long cours. La dose recommandée est de 100 mg administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines. Des traitements alternatifs peuvent être envisagés chez les patients chez qui aucune réponse au traitement n'est observé après 24 semaines de traitement. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 24 semaines.

Nucala n'est toutefois pas inscrit à ce jour sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux ni sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités, (dossier d'admission à l'étude).

Une efficacité cliniquement démontrée



L'efficacité de Nucala dans la polypose naso-sinusienne a été démontrée par une étude de phase III menée sur 52 semaines (SYNAPSE¹⁸).

Elle a comparé l'efficacité et la tolérance du mépolizumab versus placebo, chez 407 patients présentant une PNS bilatérale sévère, insuffisamment contrôlés par une corticothérapie intranasale et ayant déjà reçu au moins une chirurgie des polypes.

Les résultats ont souligné la supériorité significative du mépolizumab par rapport au placebo en matière de : réduction de l'extension des polypes ; diminution de l'obstruction nasale ; diminution du recours à la chirurgie ; diminution du nombre de cures de corticostéroïdes systémiques et amélioration des symptômes de la polypose naso-sinusienne.

L'étude a également démontré une plus grande amélioration de la qualité de vie, tout en confirmant le bon profil de tolérance connu du mépolizumab, similaire à celui du placebo.

Le syndrome hyperéosinophilique (SHE)

Syndrome hyperéosinophilique : les organes menacés

Le syndrome hyperéosinophilique (SHE) est un groupe d'affections rares et hétérogènes, définis par une surproduction d'éosinophiles s'infiltrant dans les tissus pouvant provoquer l'atteinte d'un ou plusieurs organes^{19,20}. Le SHE s'exprime soit par des poussées récurrentes de fréquence et d'intensité variables, soit de façon permanente pour les cas les plus sévères. Les manifestations sont

variables en termes de localisations comme d'intensité, mais peuvent engager le pronostic vital, notamment en cas d'atteinte cardiaque^{21,22,23}.

La maladie se déclare le plus souvent chez des patients jeunes ou d'âge moyen, avec un pic de fréquence entre 30 et 50 ans²⁴. Il existe peu de données épidémiologiques pour la France, mais le site de référence des maladies rares Orphanet estime la prévalence du SHE entre 1 et 9 individus pour 100 000 personnes²⁵.



Principales manifestations

21,22,23,26



• **Dermatologiques (70% des cas) :** prurit, éruptions cutanées, urticaire, nodules... ;



• **Respiratoires (44% des cas) :** toux, asthme parfois sévère, essoufflement... ;



• **Digestives (38% des cas) :** douleurs abdominales, diarrhée, ascite... ;



• **Atteintes du système nerveux central (20% des cas) :** céphalées intenses et persistantes, troubles de la mémoire ou de l'humeur, confusion et accident vasculaire cérébral ischémique... ;



• **Manifestations cardiaques (20% des cas) :** myocardite aiguë, fibrose endomyocardique, péricardite...



Quelle prise en charge ?

La prise en charge doit être adaptée pour chaque patient à la localisation, la sévérité et la cause éventuellement retrouvée de chaque maladie²⁷. Certains SHE, dits réactionnels car liés à un événement ponctuel (parasitose, prise médicamenteuse, etc.), requièrent avant tout une gestion de leur étiologie. Pour les autres types de SHE, chroniques, l'objectif est de réduire les symptômes et de contrôler le taux d'éosinophiles tout en limitant les effets indésirables des médicaments utilisés : corticostéroïdes oraux en première intention^{28,29} et molécules immunosuppressives ou cytotoxiques en 2^{ème} intention³⁰.

Un nombre non négligeable de patients (40%, d'après certains d'experts) n'obtient pas de réponse complète. Il existe donc un besoin de molécules à la fois plus efficaces et mieux tolérées, afin de réduire le nombre de poussées et limiter les effets indésirables liés aux traitements actuels. Besoin médical auquel vient répondre Nucala.

Nucala en pratique¹

Nucala est indiqué en traitement additionnel, chez les patients adultes qui présentent un syndrome hyperéosinophilique insuffisamment contrôlé et sans cause secondaire non hématologique identifiable.

➤ Voir rubrique *Propriétés pharmacodynamiques du RCP*

Nucala est destiné à un traitement au long cours.

La dose recommandée est de 300 mg administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée par le médecin au minimum une fois par an, selon un rythme déterminé en fonction de la gravité de la maladie du patient et du niveau de contrôle des symptômes.

La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée chez les patients qui développent des manifestations de SHE menaçant le pronostic vital compte tenu du fait que, Nucala n'a pas été étudié dans cette population.

Nucala n'est toutefois pas inscrit à ce jour sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux ni sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités, (dossier d'admission à l'étude).

Une efficacité cliniquement démontrée



L'efficacité de Nucala dans le SHE a été établie via une étude de phase III et son extension, menée sur 52 semaines (« FLARE »³¹ et son étude d'extension³²).

L'étude « FLARE » a comparé l'efficacité et la tolérance du mépolizumab versus placebo, chez 108 patients présentant au moins deux poussées de SHE dans les 12 derniers mois.

Les résultats ont mis en exergue une réduction de moitié du nombre de patients expérimentant une poussée par comparaison avec les patients sous placebo (26%) tout au long du traitement.

Nucala a également significativement diminué la fatigue ressentie par les patients.

L'étude a de surcroît confirmé le bon profil de tolérance du mépolizumab, similaire à celui du placebo.

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)

La Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) est une vascularite systémique entraînant une nécrose des vaisseaux de petit et moyen calibre. Elle survient quasi-systématiquement chez des patients présentant un asthme sévère ou s'aggravant rapidement et se caractérise par des manifestations systémiques diverses (voir encadré³³).

La GEPA touche majoritairement des adultes, mais peut survenir entre l'âge de 15 et 70 ans³⁴ et très rarement chez l'enfant³⁵.

Elle évolue habituellement en 3 phases d'intensités croissantes³⁶, dont les symptômes les plus graves sont susceptibles d'entraîner des séquelles invalidantes, altérant considérablement la qualité de vie³⁷, voire se révéler mortelles (la survie globale à 10 ans est de l'ordre de 85%³⁸).

Maladie rare, la GEPA a une prévalence estimée entre 7,3 et 17,8 cas par million d'habitants et une incidence entre 0,9 et 2,4 de nouveaux cas annuels par million d'habitants en Europe^{39,40,41}.



Principales manifestations

36,42,43



• **Système respiratoire** : asthme quasi-systématique et manifestations pulmonaires et ORL dans environ 80% des cas ;



• **Système nerveux** : neuropathies périphériques distales des membres inférieurs chez 50-75% des patients et plus rarement atteinte système nerveux central ;



• **Reins** : glomérulonéphrite dans environ 20% des cas, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale ;



• **Cœur** : péricardite ou myocardite dans 25 à 45% des cas et principale cause de décès lié à la maladie ;



• **Appareil digestif** : douleurs abdominales, perforations et hémorragies digestives chez environ 20% des patients.

Quelle prise en charge ?

La prise en charge actuelle de la GEPA repose sur l'utilisation de corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs, qui permettent d'obtenir fréquemment une rémission initiale³⁴. La poursuite d'un traitement au long cours par les corticostéroïdes oraux reste toutefois nécessaire chez 85% des patients du fait des récurrences de vascularite et /ou d'un asthme persistant⁴⁴.

Au-delà de l'obtention d'une rémission clinique, les objectifs thérapeutiques sont donc de maintenir les patients en rémissions, de prévenir les rechutes et de limiter les effets indésirables liés aux corticostéroïdes et les séquelles de la maladie. Il existe donc un besoin médical pour des molécules à la fois plus efficaces et mieux tolérées, auquel vient répondre Nucala.

Nucala en pratique¹

Nucala est indiqué chez les patients âgés de 6 ans et plus, en traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

Nucala est destiné à un traitement au long cours :

- **Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus :**
 - La dose recommandée est de 300 mg, administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines.
- **Enfants âgés de 6 à 11 ans :**
 - Enfants pesant \geq 40 kg : la dose recommandée est de 200 mg, administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines.
 - Enfants pesant $<$ 40 kg : la dose recommandée est de 100 mg, administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines.

La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée par le médecin au minimum une fois par an, selon un rythme déterminé en fonction de la gravité de la maladie et de l'amélioration du contrôle des symptômes.

La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée chez les patients qui développent des manifestations de GEPA menaçant le pronostic vital compte tenu du fait que, Nucala n'a pas été étudié dans cette population.

Nucala n'est toutefois pas inscrit à ce jour sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux ni sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités, (dossier d'admission à l'étude).

Une efficacité cliniquement démontrée



L'efficacité de Nucala dans la GEPA a été confirmée par une étude de phase III menée sur 52 semaines (MIRRA⁴⁵).

Elle a comparé sur 52 semaines l'efficacité et la tolérance du mépolizumab versus placebo, chez 136 patients présentant une GEPA réfractaire ou récidivante.

Les résultats ont démontré que le traitement par mépolizumab augmente significativement la durée de la rémission, réduit les rechutes et permet une réduction de la dose de corticostéroïdes oraux. L'étude a également confirmé le bon profil de tolérance du mépolizumab, similaire à celui du placebo.



À propos de GSK

GSK, un laboratoire inspiré et engagé pour redonner du souffle aux patients

Près de 50 ans d'investissement dans la recherche sur les maladies respiratoires ont permis à GSK de développer des médicaments qui ont transformé la prise en charge de ces maladies. Nos recherches ont également contribué à l'établissement de nouvelles normes thérapeutiques internationales.

En recherche fondamentale, les travaux des équipes des chercheurs de GSK ont permis de mieux comprendre le rôle joué par les éosinophiles – globules blancs polynucléaires – dans l'asthme sévère et de progresser vers une médecine personnalisée dans la prise en charge des maladies respiratoires.

Leader dans le domaine respiratoire

Grâce aux recherches scientifiques en cours dans de nouveaux domaines ou des domaines existants, et à nos partenariats, nous continuerons d'innover dans le développement de médicaments et de systèmes d'inhalation qui présentent une réelle valeur pour les patients et les médecins.

Ce n'est qu'en poursuivant ces efforts et ce leadership scientifique que nous pourrons contribuer à améliorer la qualité de vie pour que chaque être humain soit plus actif, se sente mieux et vive plus longtemps.



GSK possède la gamme la plus large de produits respiratoires inhalés de l'industrie pharmaceutique.

Soucieux d'être un acteur de santé responsable, le laboratoire a un devoir d'engagement et d'excellence, tant auprès des professionnels de santé que des patients.

GSK aide les patients à préserver leur capital respiratoire en mettant à leur disposition des outils permettant d'évaluer le niveau de contrôle de l'asthme tel que le Test de Contrôle de l'Asthme (ACT), mais également l'impact sur la vie du patient BPCO grâce au Test d'évaluation de la BPCO (CAT).

GSK met en place des partenariats durables auprès des principales associations de patients existant dans le domaine respiratoire telles que l'Association Asthme & Allergie, l'Association des asthmatiques sévères (ADAS) ou encore l'Association BPCO et la Fédération française des Associations et Amicales de malades, Insuffisants ou handicapés Respiratoires (FFAAIR).



Références

- ¹ RCP Nucala
- ² JO 2020. <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=2IVjcrPy2nrBklva4W8Kzct-LwN0K96F5mQLIWt1yovl=>
- ³ Khatri S et al. Assessment of the long term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019 ; 143 : 1742-51
- ⁴ Khurana S et al. Long term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with most severe eosinophilic asthma : the COSMEX study. *Clin Ther* 2019 ; 41 : 2041-56
- ⁵ Afrite A, et al. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Rapport 549. Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES) 2011
- ⁶ Rivière S, et al. Asthma and socioeconomic characteristics in France in 2012. *Rev Mal Respir* 2018 ; 35 : 287-294
- ⁷ Pocket guide for asthma management and prevention. Global Strategy for asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2019
- ⁸ Bonfils P, et al. Apport de la chirurgie dans le traitement de la polyposse naso-sinusienne. *Bull Acad Natl Med.* 2019 ; 203:44-51
- ⁹ Fokkens WJ, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy.* 2019 ; 74:2312–2319
- ¹⁰ Hall R, et al. Understanding the Patient Experience of Severe, Recurrent, Bilateral Nasal Polyps: A Qualitative Interview Study in the United States and Germany. *Value Health.* 2020 ; 23(5):632-641.
- ¹¹ Khan A, et al. The GALEN rhinosinusitis cohort: chronic rhinosinusitis with nasal polyps affects health-related quality of life. *Rhinology* 2019 ; 57:1-9
- ¹² Waljee AK et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ.* 2017 ; 357: j1415 9
- ¹³ Fokkens WJ, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2012 Mar ; 50(1) :1-12
- ¹⁴ Winblad L et al. The risk of osteoporosis in oral steroid treatment for nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology* 2017 ; 55:195-201
- ¹⁵ Van der Veen J, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy.* 2017 ; 72(2):282-290
- ¹⁶ Ren L, et al. Biologics for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps - state of the art. *World Allergy Organ J.* 2019 ; 12(8):100050
- ¹⁷ DeConde AS, et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope.* 2017 ; 127(3):550–555
- ¹⁸ Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, Smith SG, Martin N, Mayer B, Yancey SW, Sousa AR, Chan R, Hopkins C ; SYNAPSE study investigators. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Oct ; 9 (10):1141-1153. doi: 10.1016/S2213- 2600(21)00097-7. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33872587
- ¹⁹ Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, Hellmann A, Metzgeroth G, Leiferman KM, Arock M, Butterfield JH, Sperr WR, Sotlar K, Vandenberghe P, Haferlach T, Simon HU, Reiter A, Gleich GJ. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Sep ; 130(3):607-612

- ²⁰ Kahn JE, Groh M, Lefèvre G. (A Critical Appraisal of) Classification of Hypereosinophilic Disorders. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Dec 5;4:216
- ²¹ Ogbogu et al. Hypereosinophilic syndrome: A multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* Volume 124, Issue 6, December 2009, Pages 1319-1325.e3
- ²² Kahn JE, Grandpeix-Guyodo C, Ackermann F, Charles P, Legrand F, Bléry O. Syndromes hyperéosinophiliques : actualités physiopathologiques et thérapeutiques. *Rev Med Interne* 2010 Apr ; 31(4):268-276
- ²³ Kahn.2014. Syndrome hyperéosinophilique. Disponible en ligne : <http://www.snfmi.org/content/hyper%C3%A9osinophiliquesyndrome>
- ²⁴ Aouba A, Amir-Moazami O. Eosinophilie. *Rev Prat* 2014 ; 64 : 847-854
- ²⁵ Les cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques- Janvier 2021-Numéro 2. www.orpha.net
- ²⁶ Kang et al. Pulmonary involvement of idiopathic hypereosinophilic syndrome: CT findings in five patients. *J Comput Assist Tomogr*. Jul-Aug 1997 ; 21(4):612-5. doi: 10.1097/00004728-199707000-00016
- ²⁷ Orphanet. Hypereosinophilic syndrome. Disponible en ligne ; https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=17805
- ²⁸ Klion. Hypereosinophilic syndrome: current approach to diagnosis and treatment. *Annu Rev Med*. 2009 ; 60:293-306. doi: 10.1146/annurev.med.60.062107.090340.
- ²⁹ Helbig et al. Heterogeneity among characteristics of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jun ; 125(6):1399-1401.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.024. Epub 2010 Apr 14.
- ³⁰ MSD Manuals. Syndrome hyperéosinophilique. Disponible en ligne : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/pathologies-%C3%A9osinophiliques/syndromehyper%C3%A9osinophilique>
- ³¹ Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, et al. HES Mepolizumab study group. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Dec ; 146(6):1397-1405. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.037. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32956756
- ³² Gleich GJ, Roufosse F, Chupp G, et al. HES Mepolizumab Study Group. Safety and Efficacy of Mepolizumab in Hypereosinophilic Syndrome: An Open-Label Extension Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Aug 10 ; S2213-2198(21)00891-6. doi: 10.1016/j.jaip.2021.07.050. Epub ahead of print. PMID: 34389506.
- ³³ B.Terrier. Particularités de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (ex-syndrome de Churg-Strauss). *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2020), 12, 2S441-2S451
- ³⁴ Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, et al. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum* 2003 ; 49 (03) 388-393.
- ³⁵ Chung et al. 2021 American college of rheumatology/vasculitis foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis & Rheumatology* 2021 10.1002/art.41773
- ³⁶ Lhote F, Cohen P, et al. Syndrome de Churg et Strauss. *Rev Prat* 2008 ; 58 (15 juin) : 1165-1174
- ³⁷ Latorre M, Baldini C, Seccia V et al.:Asthma Control and Airway Inflammation in Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016 ; 4: 512-9

- ³⁸ Kim MY, Sohn KH, Song WJ, et al. Clinical features and prognostic factors of Churg-Strauss syndrome. *Korean J Intern Med.* 2014 ; 29(1): 85-95
- ³⁹ Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004 ; 51 (01) 92-99
- ⁴⁰ Watts RA, Lane SE, Scott DG, et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 (12) 1156-1157
- ⁴¹ Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, Rodriguez-Ledo P, Llorca J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum* 2003 ; 49 (03) 388-393
- ⁴² Wu EY, Hernandez ML, Jennette JC, Falk RJ. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Clinical Pathology Conference and Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Sep - Oct ; 6(5):1496-1504
- ⁴³ GFEV. Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss), disponible en ligne : <https://www.vascularites.org/vascularites-des-petits-vaisseaux/granulomatose-eosinophilique-avec-polyangeite-churg-strauss/>
- ⁴⁴ Immunosuppresseurs : les points essentiels. Disponible en ligne : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/parspecialites/item/immunosuppresseurs-les-points-essentiels#:~:text=Les%20immunosuppresseurs%20pr%C3%A9sentent%20des%20effets,et%20Fou%20neurotoxicit%C3%A9%20selon%20les>
- ⁴⁵ Wechsler ME, Akuthota P, et al. EGPA Mepolizumab Study Team. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017 May 18 ; 376(20):1921-1932. doi: 10.1056/NEJMoa1702079. PMID: 28514601; PMCID: PMC5548295

