

Avis favorable au remboursement pour FASENRA® (benralizumab) chez le patient avec un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/ μL dans l'asthme sévère à éosinophiles

Courbevoie, le 16 mars 2023 – La HAS délivre un avis favorable au remboursement pour FASENRA® (benralizumab) en traitement de fond additionnel dans l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β -agonistes de longue durée d'action, uniquement chez les adultes répondant aux critères suivants¹ :

– un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{L}$ à l'instauration du traitement ;

ET

– au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 mois précédents malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (stade 4/5 du GINA) ;

– OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 mois précédents.

FASENRA® a obtenu son autorisation de mise sur le marché dans l'Union Européenne le 8 janvier 2018 basée sur les résultats de deux études pivots de phase III, **CALIMA** et **SIROCCO**, et sur l'étude de phase III **ZONDA**.

En novembre 2019, les résultats de l'étude d'extension de phase III **BORA** publiés dans le Lancet, sont venus confirmer le profil de tolérance et l'efficacité à 2 ans.

En mai 2021, les résultats d'une nouvelle analyse intégrée incluant les données de l'essai d'extension en ouvert de Phase III **MELTEMI** ont montré que FASENRA® était bien toléré, avec un profil de tolérance sur le long terme, et ce jusqu'à 5 ans.

Une réévaluation qui repose sur de nouvelles données issues des études suivantes :

– **L'étude de phase III ANDHI²**, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, ayant étudié l'efficacité du benralizumab en termes de **réduction des exacerbations de l'asthme et d'amélioration de la qualité de vie** (à l'aide du Saint George Respiratory Questionnaire, SGRQ) chez des patients ayant un asthme sévère à éosinophiles (taux sanguin d'éosinophiles ≥ 300 cellules/ μL à l'inclusion ou un taux compris entre 150 et 300 cellules/ μL à l'inclusion dans des conditions prévues par le protocole), et non contrôlés malgré un traitement par CSI à forte dose associé à un autre traitement d'entretien de l'asthme.

– **L'étude ouverte de phase IIIb PONENTE³**, le plus large essai dédié à l'épargne en corticoïdes dans l'asthme sévère chez des patients ayant un asthme sévère à éosinophiles (taux sanguin d'éosinophiles ≥ 150 cellules/ μL à l'inclusion ou un dosage d'éosinophiles ≥ 300 cellules/ μL pendant l'année précédant l'inclusion), non contrôlés malgré un traitement par CSI à forte dose, par LABA et par corticoïdes administrés par voie orale (CSO). Les résultats ont montré que FASENRA® (benralizumab) permettait **l'élimination ou la réduction de l'utilisation des corticostéroïdes oraux (CSO) en traitement de fond chez les patients cortico-dépendants**

souffrant d'asthme sévère. Concernant le premier critère principal d'évaluation, 62 % des patients traités par FASENRA® ont été complètement sevrés de CSO. En ce qui concerne le deuxième critère principal d'évaluation, 81 % des patients ont pu soit être sevrés totalement de CSO soit réduire leur dose de CSO à 5 mg ou moins lorsqu'un sevrage total n'était pas possible en raison d'une insuffisance surrénalienne. Les deux critères d'évaluation principaux ont été maintenus pendant au moins quatre semaines tout en maintenant le contrôle de l'asthme et il a été observé une réduction similaire de la corticothérapie orale quelque soit le taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion. Le profil de tolérance de FASENRA® était acceptable dans l'étude PONENTE qui a inclus près de 600 patients en Europe, en Amérique du Nord, en Amérique du Sud et à Taiwan.

FASENRA® est remboursé chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/ μL , en attente du remboursement chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/ μL et < 300 cellules/ μL . Lors de son évaluation, la Commission a octroyé un Service Médical Rendu (SMR) important. La réévaluation de l'ASMR ne faisait pas partie de la demande d'AstraZeneca, l'ASMR IV dans cette indication obtenue en 2018 n'est donc pas modifiée.

Le point de vue du Professeur Patrick Berger

Pneumologue, Responsable du Service d'Explorations fonctionnelles respiratoires
Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Pourquoi, selon vous, ce changement de seuil a-t-il du sens ?

« En fait, la notion de seuil d'éosinophilie sanguine a fortement varié au cours des dernières années. De plus, la caractérisation de l'asthme à éosinophiles a évolué selon une étude du registre international ISAR : on considère maintenant le seuil de 150 cellules/mm³ si le patient a un asthme à début tardif et/ou s'il présente une polypose naso-sinusienne associée et/ou s'il nécessite une corticothérapie orale continue et/ou si sa fraction expirée du NO est égale ou supérieure à 25 ppb ».

En quoi ce nouveau seuil va-t-il impacter la prise en charge des patients AS ?

« Pour rappel, l'efficacité de FASENRA[®] est supérieure significativement à celle du placebo chez les patients dont l'éosinophilie sanguine est égale ou supérieure à 150 cellules/mm³, comme le montrent les analyses post-hoc des études pivots de phase III.

Au-delà de l'efficacité, ce nouveau seuil nous permet d'optimiser la prise en charge des patients. Les patients sous corticothérapie orale peuvent, du fait du traitement, avoir un taux artificiellement bas, et donc être non éligibles au traitement alors qu'ils présentent un phénotype à éosinophiles. Pour les patients asthmatiques sévères dont l'éosinophilie sanguine fluctue autour des 300 cellules/mm³, nous devons jusque-là les reconstrôler à plusieurs reprises pour confirmer leur taux d'éosinophilie réelle. Cela ne sera plus le cas dorénavant ».

L'abaissement de ce seuil exempte-t-il pour autant du phénotypage des patients ?

« Non bien entendu, le phénotypage doit rester systématique avant toute prescription de biothérapie dans l'asthme sévère pour mieux caractériser le profil de l'asthme (cortico-sensibilité, présence de polypose naso-sinusienne...) et mieux orienter le choix thérapeutique. Les questions clés à se poser demeurent : Est-ce bien de l'asthme ? Est-il sévère ? Quel est son phénotype ? »

À propos de FASENRA[®]

FASENRA[®] est un anticorps monoclonal qui se lie directement au récepteur IL-5α des éosinophiles et attire les cellules NK (natural killer) pour induire une déplétion rapide et presque complète des éosinophiles via l'apoptose (mort programmée des cellules)^{4,5}. FASENRA[®] est en développement dans d'autres pathologies liées à l'éosinophile et dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). La Food and Drug Administration a accordé à FASENRA[®] la désignation de médicament orphelin pour le traitement de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite en 2018, et du syndrome hyperéosinophilique en 2019. FASENRA[®] est administré par injection sous-cutanée une fois toutes les quatre semaines pour les trois premières doses, puis une fois toutes les huit semaines.

Depuis mars 2020, il est disponible sous deux formes :

- la seringue pré-remplie à usage unique,
- le stylo pré-rempli à usage unique.

À propos de l'asthme sévère

L'asthme touche environ 339 millions de personnes dans le monde^{6,7}. Jusqu'à 10% des patients asthmatiques souffrent d'asthme sévère^{7,8}. Malgré l'utilisation de traitements inhalés pour contrôler l'asthme, les traitements biologiques

actuellement disponibles et les corticostéroïdes oraux (OCS), de nombreux patients ne sont pas contrôlés⁷⁻⁹. En raison de la complexité de l'asthme sévère, de nombreux patients présentent des facteurs d'inflammation multiples ou peu clairs et peuvent ne pas être éligibles à un médicament biologique actuel ou ne pas bien y répondre^{8,9,10,11}. L'asthme sévère non contrôlé est invalidant, les patients souffrant d'exacerbations fréquentes, et peut être associé à des altérations importantes de la fonction pulmonaire mais aussi de la qualité de vie^{7,8,12}. Les patients souffrant d'asthme sévère présentent un risque accru de mortalité et ont deux fois plus de risques d'hospitalisations liées à l'asthme^{13,14,15}. Il existe également un fardeau socio-économique important, ces patients représentant 50 % des coûts liés à l'asthme¹⁶.

À propos d'AstraZeneca dans le domaine Respiratoire & Immunologie

L'aire thérapeutique Respiratoire & Immunologie est l'un des trois domaines prioritaires d'AstraZeneca et un moteur de croissance essentiel pour la société.

AstraZeneca est un leader reconnu dans la santé respiratoire basé sur un héritage de 50 ans. L'entreprise est déterminée à transformer le traitement de l'asthme et de la BPCO en s'appuyant sur la biologie, en supprimant les crises d'asthme

pouvant être évitées et en éliminant la BPCO des trois premières causes de décès. Les recherches en phase précoce de l'entreprise sont concentrées sur les sciences émergentes impliquant les mécanismes immunitaires, les lésions pulmonaires et les processus anormaux de réparation cellulaire dans les maladies et les dysfonctionnements neuronaux. Avec des mécanismes et des facteurs de développement sous-jacents communs aux affections respiratoires et immunologiques, AstraZeneca est attentif aux progrès de la science, des maladies pulmonaires chroniques aux pathologies d'origine immunologique. La présence croissante de l'entreprise en immunologie est axée sur cinq franchises de stade intermédiaire à tardif avec un potentiel couvrant de nombreuses maladies, dans des secteurs incluant la rhumatologie (y compris le lupus érythémateux disséminé), la dermatologie, la gastroentérologie et les maladies éosinophiliques systémiques.

L'ambition d'AstraZeneca dans le domaine Respiratoire & Immunologie est d'obtenir une modification de la maladie et une rémission durable pour des millions de patients à travers le monde.

À propos d'AstraZeneca

AstraZeneca est une entreprise biopharmaceutique internationale guidée par la science et axée sur la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments de prescription, principalement pour le traitement des maladies dans les grands domaines thérapeutiques suivants : l'oncologie, les maladies rares, les maladies cardiovasculaires, rénales et métaboliques, et les maladies respiratoires & l'immunologie. AstraZeneca opère dans plus de 100 pays et ses médicaments innovants sont utilisés par des millions de patients à travers le monde. Pour en savoir plus, consultez le site www.astrazeneca.com et suivez-nous sur Twitter : @AstraZeneca

CONTACTS PRESSE

Red Havas Health Paris

Eva Paquiry : eva.paquiry@havas.com

06 79 19 25 82

Juliette Arcos-Desloges : juliette.desloges@redhavas.com

06 07 38 35 35

AstraZeneca France

Anne Leroux, *Responsable communication*

Corporate et Respiratoire & Immunologie :

anne.leroux@astrazeneca.com

07 62 35 86 25

Références

1. Avis de la CT de la HAS du 1er février 2023
2. Harrison T.W., Chanez P., Menzella F *et al.* Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): A randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2021;9:260-274.
3. Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, *et al.* Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2022;10:47-58.
4. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, *et al.* MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor α mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: 1344-1353.
5. Pham T, Damera G, Newbold P, *et al.* Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med.* 2016; 111: 21-29.
6. The Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2018. [Online]. Available at: <http://www.globalasthmareport.org/Global%20Asthma%20Report%202018.pdf>. [Last accessed: April 2021].
7. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, *et al.* International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43:343-73.
8. Wenzel S. Severe Asthma in Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:149-60.
9. Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, *et al.* Uncontrolled asthma: a review of the prevalence, disease burden and options for treatment. *Respir Med.* 2006;100:1139-51.
10. Hyland ME, Masoli M, Lanario JW, *et al.* A Possible Explanation for Non-responders, Responders and Super-responders to Biologics in Severe Asthma. *Explor Res Hypothesis Med.* 2019;4:35-38.
11. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, *et al.* Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116:37-42.
12. Fernandes AG, Souza-Machado C, Coelho RC, *et al.* Risk factors for death in patients with severe asthma. *J Bras Pneumol.* 2014;40:364-372.
13. Chastek B, Korner S, Nagar SP, *et al.* Economic Burden of Illness Among Patients with Severe Asthma in a Managed Care Setting. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22:848-861.
14. Hartert TV, Speroff T, Toghias A, *et al.* Risk factors for recurrent asthma hospital visits and death among a population of indigent older adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89:467-73.
15. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2014;24:14009.
16. World Allergy Organization (WAO). The management of severe asthma: economic analysis of the cost of treatments for severe asthma. Available at: https://www.worldallergy.org/educational_programs/world_allergy_forum/anaheim2005/blaiss.php [Last accessed: April 2021].