

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 septembre 2018

*Date d'examen par la Commission : 25 juillet 2018****benralizumab*****FASENRA 30 mg, solution injectable**

Boite de 1 seringue pré-remplie de 1ml (CIP : 34009 301 329 4 4)

Laboratoire AstraZeneca

Code ATC	R03DX10
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« FASENRA est indiqué chez l'adulte en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β-agonistes de longue durée d'action »

SMR	<p>Important chez l'adulte dans le traitement de fond additionnel de 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 patients répondant aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/μL à l'instauration du traitement ; <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 GINA) ; • OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 mois précédents. <p>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.</p> <p>et Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.</p>
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la démonstration dans deux études versus placebo d'une réduction des exacerbations d'asthme chez des patients ayant un asthme sévère à éosinophiles non contrôlé ; • la démonstration d'une réduction significative des doses quotidiennes de corticoïdes oraux versus placebo chez des patients nécessitant une corticothérapie orale en continu ; • l'effet modeste sur la qualité de vie et le contrôle de l'asthme ; • l'absence de différence d'efficacité entre benralizumab et mepolizumab sur la réduction du taux d'exacerbations dans le cadre d'une comparaison indirecte ; • le besoin médical partiellement couvert chez les patients ayant un asthme sévère non contrôlé et les risques associés aux exacerbations, <p>FASENRA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), comme NUCALA et CINQAERO, dans la prise en charge de l'asthme sévère à éosinophiles insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond.</p>
ISP	FASENRA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Recommandation de la Commission	<p>► Demande de données</p> <p>La commission de la Transparence souhaite la mise en place d'un recueil de données descriptives sur les patients débutant un traitement par benralizumab. L'objectif de cette étude sera notamment de décrire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients, leurs antécédents d'asthme et leurs antécédents de traitement (incluant le recours à la corticothérapie orale et à un traitement antérieur par une autre biothérapie) ; - l'évolution à 12 mois du niveau de sévérité de l'asthme, des traitements concomitants au benralizumab (dont la corticothérapie orale) et les éventuels motifs d'arrêt du benralizumab. <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>Médicament d'exception</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	08/01/2018 (procédure centralisée)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie.	
Classification ATC	R R03 R03DX R03DX10	Système respiratoire Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes Autres médicaments systémiques pour les syndromes obstructifs des voies aériennes Benralizumab

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités de FASENRA (benralizumab), un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur α de l'IL-5 (IL-5R α).

FASENRA a obtenu une AMM chez l'adulte, en traitement d'entretien additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β 2-agonistes de longue durée d'action. La dose recommandée de benralizumab est de 30 mg par injection sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis une fois toutes les 8 semaines par la suite.

Il s'agit du troisième médicament biologique évalué par la commission de la Transparence dans le traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé à éosinophiles. Le mécanisme d'action de benralizumab est différent de celui des deux anticorps monoclonaux précédemment évalués, les antagonistes de l'IL-5, mepolizumab (NUCALA) et reslizumab (CINQAERO). La particularité de benralizumab est de cibler les cellules effectrices de l'IL-5 (éosinophiles et basophiles), plutôt que l'IL-5 elle-même comme mepolizumab et reslizumab.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« FASENRA est indiqué chez l'adulte en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β -agonistes de longue durée d'action »

04 POSOLOGIE

« FASENRA doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de l'asthme sévère.

La dose recommandée de benralizumab est de 30 mg par injection sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis une fois toutes les 8 semaines par la suite. En cas d'oubli d'une injection à la date prévue, l'administration doit reprendre dès que possible à la dose et selon le schéma indiqué. Une double dose ne doit pas être administrée.

FASENRA est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre le traitement doit être prise au moins annuellement, en fonction de la sévérité de la maladie, du niveau de contrôle des exacerbations et de la numération des éosinophiles sanguins. »

05 BESOIN MEDICAL

L'asthme sévère :

Selon l'ERS/ATS¹ et la SPLF², l'asthme sévère est un asthme qui a nécessité un traitement de fond correspondant aux stades 4 et 5 de l'escalade thérapeutique de la classification GINA³ (c'est-à-dire une association de corticostéroïdes inhalés à forte dose et de bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action +/- un autre traitement de fond) sur les 12 mois précédents ou des corticostéroïdes *per os* plus de 50 % des 12 mois précédents et qui demeure non contrôlé malgré ce traitement ou s'aggrave en cas de réduction de ce traitement.

L'asthme non contrôlé ou réfractaire est défini par au moins l'un des critères suivants :

- 1) Un mauvais contrôle des symptômes : ACQ > 1,5, ACT < 20 ;
- 2) Des exacerbations fréquentes sévères : au moins deux cures de corticostéroïdes systémiques (d'au moins 3 jours chacune) au cours de l'année précédente ;
- 3) Des exacerbations graves : au moins une hospitalisation, séjour en soins intensifs ou une ventilation mécanique au cours de l'année précédente ;
- 4) Une obstruction bronchique : un VEMS (Volume Maximal Expiré en 1 Seconde) pré-bronchodilatateur < 80% de la valeur théorique.

Cette définition exclut les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance ou de comorbidités/facteurs aggravants tels qu'une obésité ou une rhinosinusite chronique.

Les phénotypes asthmatiques :

Wenzel⁴ propose de regrouper les phénotypes d'asthme en trois principaux groupes : les phénotypes basés sur la clinique, ceux fondés sur les facteurs déclenchants et ceux fondés sur les mécanismes inflammatoires (cf. tableau 1).

Tableau 1. Potentielles catégories phénotypiques d'asthme par Wenzel⁴

- **selon la clinique** : en fonction de la sévérité, de la propension aux exacerbations, du degré d'obstruction bronchique, de la résistance au traitement, de l'âge de début de la maladie ;
- **selon les facteurs déclenchants** : par l'aspirine ou les AINS, par des allergènes environnementaux, par des irritants ou des allergènes professionnels, par les menstruations, par l'exercice physique ;
- **selon les mécanismes inflammatoires mis en jeu** : éosinophilique, neutrophilique, ou pauci-granulocytaire.

Le rôle des éosinophiles dans l'inflammation des voies aériennes chez les patients asthmatiques est démontré^{5,6,7}. La présence d'éosinophiles dans l'expectoration, dans les fluides bronchiques par une bronchoscopie ou dans le sang, permet de définir un « phénotype éosinophilique ».

¹ Chung et al. International ERS/ATS [European Respiratory Society/American Thoracic Society] guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43: 343–73.

² Raherison C, Bourdin A, Bonniaud P, Deslee G, Garcia G, Leroyer C, et al. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Societe de Pneumologie de Langue Francaise (SPLF) (Full length text). Rev Mal Respir. 2016;33:279-325.

³ Global initiative for asthma : <https://ginasthma.org/>

⁴ Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. Lancet 2006;368, 804-813.

Il n'existe pas de seuil déterminé de polynucléaires éosinophiles sanguins qui définisse en soi un asthme à éosinophiles. Une étude a montré qu'un seuil d'éosinophiles sanguins $\geq 270/\mu\text{l}$ a une sensibilité de 78 % et une spécificité de 91 % et une valeur prédictive positive de 79 % pour détecter une inflammation éosinophilique significative des voies aériennes (taux d'éosinophiles $\geq 3\%$ dans l'expectoration)⁸.

Le besoin médical :

L'asthme sévère est responsable d'un handicap important pour le patient, d'un retentissement majeur sur la qualité de vie, de complications parfois sévères de la corticothérapie.

La stratégie thérapeutique de l'asthme repose sur une escalade des moyens thérapeutiques. L'escalade thérapeutique pour obtenir le contrôle de la maladie fait notamment appel en dernier recours à la corticothérapie par voie orale et aux biothérapies.

Trois biothérapies sont disponibles en France : l'omalizumab (XOLAIR), un anticorps anti-IgE indiqué dans l'asthme allergique persistant sévère chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE a été établie sur des critères probants et deux anticorps anti-IL5 indiqués dans le traitement de l'asthme à éosinophiles, mepolizumab (NUCALA administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines) et reslizumab (CINQAERO administré par voie IV toutes les 4 semaines⁹). Un enjeu important du développement des traitements dans l'asthme sévère est de pouvoir diminuer la nécessité du recours aux corticoïdes oraux à l'origine de comorbidités et d'effets indésirables invalidants (troubles digestifs, endocriniens, neuropsychiques, ostéoporose, troubles cardiovasculaires...).

Il persiste un besoin médical chez les patients atteints d'un asthme sévère non contrôlé à disposer de traitements permettant un contrôle de la maladie et en particulier un moindre recours aux corticoïdes oraux.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs disposant d'une AMM dans le traitement de l'asthme sévère éosinophilique non contrôlé chez l'adulte sont deux anticorps monoclonaux, anti-IL5 : NUCALA (mepolizumab) et CINQAERO (reslizumab).

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
NUCALA (mepolizumab) GlaxoSmithKline	Chez l'adulte, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles	21/09/2016	Important*	IV dans la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.	Oui (coll. et SS)
CINQAERO (reslizumab) TEVA	Chez l'adulte, traitement additionnel de l'asthme éosinophilique sévère insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond	19/07/2017	Important*	IV dans la prise en charge de l'asthme à éosinophiles sévère insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au	Oui (coll.)

⁵ Schleich et al. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. BMC Pulm Med. 2013 ;13:11

⁶ Schleich FN et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. Eur Respir J 2014;44:97-108

⁷ Louis R et al. The relationship between airways inflammation and asthma severity. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:9-16

⁸ Wagener AH et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. Thorax 2015;70(2):115-20

⁹ Reslizumab est seulement disponible aux collectivités

* uniquement chez les adultes ayant un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/ μl dans les 12 derniers mois (NUCALA) ou ≥ 400 cellules/ μl sous corticostéroïde à l'instauration du traitement (CINQAERO) ET au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

XOLAIR (omalizumab), anticorps monoclonal ciblant les IgE indiqué en traitement additionnel dans l'asthme allergique persistant sévère n'est pas un comparateur puisqu'il ne cible pas le même phénotype d'asthme (cependant, les populations atteintes d'asthme allergique et d'asthme à éosinophiles se recouvrent partiellement).

► Conclusion

NUCALA et CINQAERO sont les comparateurs cliniquement pertinents de FASENRA.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

FASENRA est commercialisé aux Etats-Unis (novembre 2017), en Allemagne (approbation par l'iQWIG en janvier 2018) et au Pays-Bas (mars 2018).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité clinique de FASENRA repose sur trois études de phase III :

- deux études versus placebo (SIROCCO¹⁰ et CALIMA¹¹) ayant évalué l'efficacité du benralizumab 30 mg SC sur la réduction des exacerbations d'asthme chez des patients atteints d'asthme sévère (âgés de 12 à 75 ans) non contrôlés sous des doses moyennes (uniquement dans CALIMA) ou fortes de CSI + LABA, sur une durée de 48 semaines (SIROCCO) et 56 semaines (CALIMA). Les patients inclus devaient avoir présenté au moins deux exacerbations d'asthme l'année précédente. Ces deux études, aux méthodologies superposables, ont fait l'objet d'une analyse groupée, pré-spécifiée. La population d'analyse principale pour ces deux études se compose des patients sous fortes doses de CSI + LABA avec un taux d'éosinophiles $\geq 300/\mu\text{l}$;
- une étude versus placebo (ZONDA¹²), ayant évalué l'efficacité du benralizumab 30 mg SC sur l'épargne en corticoïdes oraux chez des patients adultes asthmatiques sévères (âgés de 18 à 75 ans) non contrôlés par de fortes doses de CSI + LABA, dépendants d'une corticothérapie orale chronique (dose quotidienne comprise entre 7,5 mg et 40 mg d'équivalent prednisone) et ayant une éosinophilie sanguine $\geq 150/\mu\text{l}$ sur une durée de 28 semaines. Les patients inclus devaient avoir présenté au moins une exacerbation d'asthme l'année précédente.

¹⁰ Bleeker et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016;388:2115-2

¹¹ FitzGerald et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016;388: 2128-41

¹² Nair P1 et al.. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. N Engl J Med. 2017 Jun 22;376:2448-2458

8.1.1 Etudes sur la réduction des exacerbations d'asthme

Les études SIROCCO et CALIMA avaient un objectif et une méthodologie très similaires. Les deux principales différences étaient la durée de l'étude (48 semaines pour SIROCCO et 56 semaines pour CALIMA) et la possibilité d'inclure des patients non contrôlés par une dose moyenne de CSI dans l'étude CALIMA.

Une analyse groupée des deux études, pré-spécifiée, a été réalisée.

8.1.1.1 Méthodes

Etudes	SIROCCO ¹³	CALIMA ¹⁴
Type d'étude	Etudes multicentriques internationales, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo	
Durée de l'étude	48 semaines	56 semaines
Objectif de l'étude	Evaluation de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de benralizumab 30 mg SC versus placebo chez des patients asthmatiques sévères non contrôlés sous doses moyennes ou fortes ¹⁵ de CSI + LABA avec éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{l}$	
Population étudiée	Patients âgés de 12 à 75 ans présentant un asthme sévère non contrôlé sous doses moyennes (uniquement CALIMA) ou fortes de CSI + LABA, associés ou non à un autre traitement de fond pour le contrôle de l'asthme, ayant présenté ≥ 2 exacerbations l'année précédente	
Critères de sélection	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic d'asthme nécessitant un traitement par CSI + LABA moyenne ou forte dose (dose quotidienne totale $\geq 250 \mu\text{g}$ d'équivalent fluticasone poudre sèche) depuis ≥ 12 mois avant l'inclusion - Traitement documenté par un CSI à forte dose (dose quotidienne totale $\geq 500 \mu\text{g}$ d'équivalent fluticasone poudre sèche) + LABA depuis ≥ 3 mois. (Si association fixe de CSI + LABA, dose la plus élevée localement approuvée dans l'étude SIROCCO, ou dose moyenne ou forte dans l'étude CALIMA) - VEMS matinal pré-bronchodilatateur $< 80 \%$ ou $< 90\%$ chez les patients de 15 à 17 ans de la valeur prédite à la 2ème visite ("semaine moins 3"=S-3) et le jour de la visite de randomisation - ≥ 2 exacerbations d'asthme documentées ayant nécessité une corticothérapie systémique au cours des 12 mois précédant la date de la signature du consentement éclairé - ACQ-6 $\geq 1,5$ à la première visite (S-4) - Réversibilité documentée du VEMS après bronchodilatateur (augmentation $\geq 12 \%$ ou $\geq 200 \text{ ml}$) au cours des 12 mois précédant la date de la randomisation 	
Cadre et lieu des études	374 centres dans 17 pays (Australie, Brésil, Bulgarie, République Tchèque, France, Italie, Mexique, Pérou, Pologne, Russie, Afrique du Sud, Corée du Sud, Espagne, Turquie, Royaume-Uni, Etats-Unis, Vietnam)	303 centres dans 11 pays (Argentine, Canada, Chili, Allemagne, Japon, Philippines, Pologne, Roumanie, Suède, Ukraine, Etats-Unis)
Déroulement de l'étude et traitements administrés	<ul style="list-style-type: none"> - Randomisation 1 :1 :1 : - Groupe placebo - Groupe Q4W (posologie non retenue par l'AMM) : benralizumab 30 mg SC toutes les 4 semaines - Groupe Q8W (posologie de l'AMM) : benralizumab 30 mg SC, toutes les 8 semaines, avec dose de charge à l'instauration d'une injection toutes les 4 semaines pour les 3 premières injections et placebo à l'interdose ensuite Stratification selon le dosage de CSI à la sélection, doses moyennes (seulement CALIMA) ou fortes Stratification selon : l'âge (adolescents ou adultes) et le pays/région Stratification 2 :1 selon le taux d'éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{l}$ ou $< 300/\mu\text{l}$	
Critère de jugement principal	Taux annualisé d'exacerbations d'asthme ¹⁶ (= nombre total d'exacerbations x 365,25 / durée totale du suivi en jours dans le groupe de traitement) chez les patients avec éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{l}$, sous fortes doses de CSI + LABA	

¹³ Bleeker ER et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016;388:2115-27

¹⁴ FitzGerald JM et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016;388: 2128-41

¹⁵ Dose moyenne de CSI : dose quotidienne totale $\geq 250 \mu\text{g}$ d'équivalent fluticasone poudre sèche Dose forte de CSI : dose quotidienne totale $\geq 500 \mu\text{g}$ d'équivalent fluticasone poudre sèche

¹⁶ Une exacerbation d'asthme était définie par une aggravation de l'asthme nécessitant :
 - des corticostéroïdes systémiques pendant au moins trois jours (ou une augmentation temporaire d'une dose chronique de CSO). Une injection de corticoïde à libération prolongée était considérée comme équivalente à trois jours de corticoïdes systémiques ;

Critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement secondaires avec une procédure d'analyse hiérarchisée, chez les patients avec éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{l}$, sous fortes doses de CSI + LABA, changement à 48 semaines (SIROCCO) ou 56 semaines (CALIMA) par rapport à la randomisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du VEMS pré-bronchodilatateur (BD) - du score total de symptômes de l'asthme¹⁷ <p>Autres critères de jugement secondaires exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Délai de survenue de la 1^{ère} exacerbation - Taux annualisé d'exacerbations associées à une consultation aux urgences ou une hospitalisation - VEMS post-bronchodilatateur - Score ACQ-6¹⁸ - Score AQLQ(S)+12¹⁹ - Tolérance 			
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<ul style="list-style-type: none"> - Puissance = 90% pour la détection d'une diminution des exacerbations de 40% dans chaque groupe traité par benralizumab versus placebo. Risque α bilatéral = 4% - Hypothèse : 0,88 exacerbation/patient/an dans le groupe placebo <table border="1" data-bbox="343 604 1474 772"> <tr> <td data-bbox="343 604 909 772">252 patients avec éosinophiles $\geq 300/\mu\text{l}$ dans chaque groupe de traitement ; 126 patients avec éosinophiles $< 300/\mu\text{l}$ dans chaque groupe de traitement ; Total = 1 134 patients</td> <td data-bbox="909 604 1474 772">228 patients avec éosinophiles $\geq 300/\mu\text{l}$ sous CSI forte dose avec éosinophiles $\geq 300/\mu\text{l}$ dans chaque groupe de traitement ; Nombre de patients avec éosinophiles $\geq 300/\mu\text{l}$ sous CSI doses moyenne : 270 au total ; Total = 1 296 patients</td> </tr> </table>		252 patients avec éosinophiles $\geq 300/\mu\text{l}$ dans chaque groupe de traitement ; 126 patients avec éosinophiles $< 300/\mu\text{l}$ dans chaque groupe de traitement ; Total = 1 134 patients	228 patients avec éosinophiles $\geq 300/\mu\text{l}$ sous CSI forte dose avec éosinophiles $\geq 300/\mu\text{l}$ dans chaque groupe de traitement ; Nombre de patients avec éosinophiles $\geq 300/\mu\text{l}$ sous CSI doses moyenne : 270 au total ; Total = 1 296 patients
252 patients avec éosinophiles $\geq 300/\mu\text{l}$ dans chaque groupe de traitement ; 126 patients avec éosinophiles $< 300/\mu\text{l}$ dans chaque groupe de traitement ; Total = 1 134 patients	228 patients avec éosinophiles $\geq 300/\mu\text{l}$ sous CSI forte dose avec éosinophiles $\geq 300/\mu\text{l}$ dans chaque groupe de traitement ; Nombre de patients avec éosinophiles $\geq 300/\mu\text{l}$ sous CSI doses moyenne : 270 au total ; Total = 1 296 patients			
Méthode d'analyse des résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse des critères d'efficacité en intention de traiter (ITT) - Analyse principale sur la population avec éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{l}$ sous fortes doses de CSI + LABA - Analyse du critère de jugement principal selon modèle de régression binomiale négatif, avec ajustement sur le traitement, la région, le nombre d'exacerbations l'année précédente, le traitement par CSO à la randomisation - Procédure de contrôle du risque α, pour l'analyse des critères de jugement principal et secondaires clés, avec procédure de tests hiérarchisés, procédure de Hochberg pour le critère de jugement principal et procédure de Holm pour les critères de jugement secondaires clés : • Etape 1 : critère de jugement principal d'efficacité pour Q4W et Q8W, risque $\alpha = 0,04$; si $p < 0,04$ pour chacun, passage à l'étape 2 ; si $p < 0,02$ pour l'un des tests, passage à l'étape 2a • Etape 2 : test des deux critères de jugement secondaires clés avec risque $\alpha = 0,05$, selon procédure de Holm • Etape 2a : test des deux critères de jugement secondaires clés pour le plus petit p, avec risque $\alpha = 0,01$, selon procédure de Holm - Délai jusqu'à la première exacerbation selon modèle de Cox - Analyses pré-spécifiées du taux d'exacerbations dans des sous-groupes cliniquement pertinents : <ul style="list-style-type: none"> *âge : < 18, $18 \text{ à } < 65$, ≥ 65 ans *traitement chronique par CSO *nombre d'exacerbations l'année précédente (2, 3, ≥ 4) 			

* Dose moyenne de CSI : dose quotidienne totale $\geq 250 \mu\text{g}$ d'équivalent fluticasone poudre sèche

- une consultation dans un service d'urgences due à l'asthme et nécessitant un traitement par corticostéroïdes systémiques pendant au moins trois jours.

- une hospitalisation due à l'asthme d'une durée d'au moins 24 heures.

¹⁷ Le score total de symptômes de l'asthme visait à évaluer quotidiennement les symptômes d'asthme. Ils étaient évalués matin (pour les symptômes de la nuit écoulée) et soir (pour les symptômes survenus au cours de la journée) sur une échelle de 4 points (0 - Aucun symptôme d'asthme à 3 - maximum). Le score total des symptômes était la somme des réponses du matin et du soir variant de 0 (aucun symptôme) à 6 (maximum).

¹⁸ Le questionnaire ACQ-6 (Asthma Control Questionnaire) qui permettait l'auto-évaluation du niveau de contrôle des symptômes d'asthme sur la semaine écoulée (réveils nocturnes, symptômes diurnes, limitation des activités, essoufflement, utilisation de bronchodilatateurs de courte durée d'action...). Chaque item du questionnaire a un score variant de 0 à 6, le score le plus élevé indiquant un contrôle insuffisant de l'asthme. Le score total est la moyenne de tous les items. Un score $> 1,5$ indique un asthme non contrôlé et une variation individuelle de 0,5 est considérée comme cliniquement significative

¹⁹ Le questionnaire de qualité de vie AQLQ(S)+12 (Asthma Quality of Life Questionnaire) qui comporte 32 questions réparties en 4 domaines (les symptômes [11 items], les limitations d'activité de la vie courante [12 items], le retentissement psycho-affectif [5 items], les facteurs déclenchants environnementaux [4 items]). Les patients doivent se souvenir de leurs 2 dernières semaines pour répondre à chaque question sur une échelle de 1 à 7. Le score total de 1 à 7 correspond à la moyenne de l'ensemble des réponses (7 - aucune dégradation, 1 - dégradation importante). Une variation individuelle de 0,5 est considérée comme cliniquement significative.

8.1.1.2 Résultats

La population d'analyse principale des études SIROCCO et CALIMA correspondait aux patients avec une forte dose de CSI et des éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{l}$. Ce sont les résultats issus de cette population d'analyse principale qui sont détaillés ci-après. Par ailleurs, seuls les résultats correspondant au schéma posologique retenu dans l'AMM de benralizumab (dose d'entretien toutes les 8 semaines) seront présentés.

► Caractéristiques des patients

Etude SIROCCO

Dans l'étude SIROCCO, 1 205 patients ont été randomisés et répartis en trois groupes :

- 407 patients dans le groupe placebo (dont 267 avec éosinophiles $\geq 300/\mu\text{l}$),
- 400 patients dans le groupe traité par benralizumab 30 mg Q4W (dont 276 avec éosinophiles $\geq 300/\mu\text{l}$), posologie hors AMM
- 398 patients dans le groupe traité par benralizumab 30 mg Q8W (dont 267 avec éosinophiles $\geq 300/\mu\text{l}$), posologie AMM

Parmi eux, 1 069 (88,7 %) ont et ont reçu la totalité du traitement expérimental et 135 (11,2 %) ont arrêté le traitement.

Au total, 809 patients ont été inclus dans l'analyse principale. Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes (cf. tableau 2).

Etude CALIMA

Dans l'étude CALIMA, 1 306 patients ont été randomisés et répartis en trois groupes :

- 440 patients dans le groupe placebo (dont 248 avec forte dose de CSI et éosinophiles $\geq 300/\mu\text{l}$),
- 425 patients dans le groupe traité par benralizumab 30 mg Q4W (dont 241 avec forte dose de CSI et éosinophiles $\geq 300/\mu\text{l}$), posologie hors AMM
- et 441 patients dans le groupe traité par benralizumab 30 mg Q8W (dont 239 avec forte dose de CSI et éosinophiles $\geq 300/\mu\text{l}$), posologie AMM

Au total, 728 patients ont été inclus dans l'analyse principale. Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes (cf. tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients des études SIROCCO et CALIMA

Caractéristiques démographiques Population d'analyse principale	SIROCCO		CALIMA	
	benralizumab (N=267)	placebo (N=267)	benralizumab (N=239)	placebo (N=248)
Âge en années, moyenne (DS)	47,6 (14,6)	48,6 (14,7)	49,6 (13,0)	48,5 (14,1)
Sexe : hommes, n (%)	93 (34,8)	87 (32,6)	101 (42,3)	103 (41,5)
Origine : caucasienne, n (%)	192 (71,9)	191 (71,5)	203 (84,9)	213 (85,9)
Poids en kg, moyenne (DS)	75,35 (18,022)	77,96 (21,872)	79,47 (18,526)	80,63 (18,406)
IMC en kg/m ² , moyenne (DS)	27,70 (6,099)	28,72 (7,041)	28,57 (6,060)	29,04 (6,087)
Nb d'éosinophiles sanguins/ μl , moyenne (DS)	620 (397,6)	621 (351,4)	621 (336,7)	642 (485,5)
VEMS pré-BD (L), moyenne (DS)	1,660 (0,574)	1,654 (0,580)	1,758 (0,622)	1,815 (0,648)
VEMS pré-BD (% PN), moyenne (DS)	55,5 (14,6)	56,4 (14,6)	57,0 (14,2)	58,2 (13,9)
Réversibilité en pourcentage, moyenne (DS)	27,4 (25,0)	25,5 (22,8)	24,9 (22,3)	25,6 (22,5)

Score ACQ-6, moyenne (DS)	2,81 (0,89)	2,90 (0,95)	2,80 (0,95)	2,75 (0,94)
Nb d'exacerbations dans les 12 derniers mois, moyenne (DS)	2,8 (1,52)	3,1 (1,95)	2,7 (1,32)	2,8 (1,66)
Nb d'exacerbations dans les 12 derniers mois nécessitant une hospitalisation, moyenne (DS)	0,4 (0,85)	0,4 (0,81)	0,3 (0,61)	0,3 (0,70)
Traitement antérieur par <i>omalizumab</i> , n (%)	18 (6,7)	22 (8,2)	7 (2,9)	9 (3,6)
Traitement par CSO en continu (%)	52 (19,5)	37 (13,9)	25 (10,5)	28 (11,3)

► Critère de jugement principal

Tableau 3 : Critère de jugement principal des études SIROCCO et CALIMA

	SIROCCO [§]		CALIMA [§]	
	benralizumab Q8W	placebo	benralizumab Q8W	Placebo
	n = 267	n =267	n =239	n =248
Exacerbations cliniquement significatives				
Taux estimé (IC à 95 %)	0,65 (0,53 ; 0,80)	1,33 (1,12 ; 1,58)	0,66 (0,54 ; 0,82)	0,93 (0,77 ; 1,12)
Différence (IC à 95 %)	-0,68 (-0,95 ; -0,41)		-0,26 (-0,48 ; -0,04)	
Ratio des taux (IC à 95 %)	0,49 (0,37 ; 0,64)		0,72 (0,54 ; 0,95)	
Valeur de p	<0,001*		0,019*	

* seuil de significativité p < 0,04

§ le taux d'exacerbations était également significativement diminué dans le bras benralizumab Q4W comparativement au placebo au seuil de 0,04

► Critères de jugement secondaires

Tableau 4 : Critères de jugement secondaires des études SIROCCO et CALIMA

	SIROCCO		CALIMA	
	benralizumab Q8W (n=267)	placebo (n=267)	benralizumab Q8W (n=239)	placebo (n=248)
Critères de jugement secondaires hiérarchisés				
VEMS pré-bronchodilatateur (L)				
Valeur moyenne à l'inclusion	1,660	1,654	1,758	1,815
Amélioration par rapport à l'inclusion	0,398	0,239	0,330	0,215
Différence (IC à 95 %)	0,159 (0,068, 0,249)		0,116 (0,028, 0,204)	
Valeur p	0,001		0,010	
Score total des symptômes d'asthme				
Valeur moyenne à l'inclusion	2,68	2,74	2,76	2,71

	SIROCCO		CALIMA	
Amélioration par rapport à l'inclusion	-1,30	-1,04	-1,40	-1,16
Différence (IC à 95 %)	-0,25 (-0,45, -0,06)		-0,23 (-0,43, -0,04)	
Valeur p	0,012		0,019	
Critères secondaires exploratoires				
ACQ-6				
Valeur moyenne à l'inclusion	2,81	2,90	2,80	2,75
Amélioration par rapport à l'inclusion	-1,46	-1,17	-1,44	-1,19
Différence (IC à 95 %)	-0,29 (-0,48, -0,10)		-0,25 (-0,44, -0,07)	
Valeur de p	0,003		0,008	
AQLQ(S)+12				
Valeur moyenne à l'inclusion	3,93	3,87	3,87	3,93
Amélioration par rapport à l'inclusion	1,56	1,26	1,56	1,31
Différence (IC à 95 %)	0,30 (0,10, 0,50)		0,24 (0,04, 0,45)	
Valeur de p	0,004		0,019	
Exacerbations associées à une hospitalisation ou une consultation aux urgences				
Taux	0,06	0,18	0,05	0,04
Ratio des taux (IC à 95 %)	0,37 (0,20, 0,67)		1,23 (0,64, 2,35)	
Valeur de p	<0,001		NS	

► **Sous-groupe des patients avec des éosinophiles sanguins < 300/µl éosinophiles**

Dans l'étude SIROCCO, 131 patients du groupe benralizumab Q8W et 140 patients du groupe placebo avaient un taux d'éosinophiles sanguins < 300/µl. Dans ce sous-groupe, il n'a pas été observé de différence entre benralizumab Q8W et le placebo sur la fréquence des exacerbations (Ratio des taux : 0,83 ; IC 95 % : [0,59 ; 1,16] ; p = 0,268).

Dans l'étude CALIMA, 125 patients du groupe benralizumab Q8W et 122 patients du groupe placebo avaient un taux d'éosinophiles sanguins < 300/µl. Il a été observé une réduction significative des exacerbations dans le groupe benralizumab Q8W comparativement au placebo (ratio des taux : 0,60 ; IC 95 % : [0,42 ; 0,86] ; p = 0,0048).

8.1.1.3 Analyse groupée des études SIROCCO et CALIMA

Une analyse groupée pré-spécifiée du sous-groupe de patients des études SIROCCO et CALIMA ayant un taux d'éosinophiles sanguins \geq 300/µl et non contrôlés par une forte dose de CSI a été réalisée. Un total de 512 patients de l'étude SIROCCO (257 traités par benralizumab Q8W et 255 par placebo), et 474 patients de l'étude CALIMA (233 traités par benralizumab Q8W et 241 par placebo) a été inclus.

► **Critère de jugement principal**

L'analyse groupée des deux études montre une diminution des exacerbations sous benralizumab Q8W versus placebo avec un taux annualisé d'exacerbations de 0,65 pour les patients du groupe benralizumab Q8W et de 1,14 pour les patients du groupe placebo correspondant à une diminution relative de 43 % (RR = 0,57 ; IC 95 % [0,47 ; 0,69] ; p<0,001) et absolue de 0,49 exacerbations/an.

► Critères de jugement secondaires

- benralizumab Q8W a été supérieur au placebo sur le VEMS pré-bronchodilatateur avec une différence de + 0,149 L (IC 95 % [0,08 ; 0,214] ; p < 0,001) ;
- benralizumab Q8W a été supérieur au placebo sur la diminution du score total de symptômes avec une différence de - 0,25 (IC 95 % [-0,39 ; -0,12]) ;
- benralizumab Q8W a été supérieur au placebo sur l'amélioration du contrôle de l'asthme évalué par le score ACQ-6 avec une différence de - 0,29 (IC 95 % [-0,43 ; -0,16] ; p < 0,001) ; Cette différence statistiquement significative n'atteint pas le seuil considéré comme cliniquement pertinent à l'échelle individuelle ;
- benralizumab Q8W a été supérieur au placebo sur l'amélioration de la qualité de vie évaluée par le score AQLQ(S)+12 avec une différence de 0,31 (IC 95 % [0,17 ; 0,46] ; p<0,001) ; Cette différence statistiquement significative n'atteint pas le seuil considéré comme cliniquement pertinent à l'échelle individuelle.

► Sous-groupe des moins de 18 ans

Un total de 108 adolescents âgés entre 12 et 17 ans (moyenne d'âge 14 ans) a été inclus dans l'analyse combinée des études SIROCCO et CALIMA. Seuls 68 avaient un taux d'éosinophiles $\geq 300/\mu$. Il n'a pas été observé de différence entre les groupes benralizumab et placebo sur la réduction des exacerbations (ratio des taux : 2,54 ; IC 95 % : [0,91 ; 7,03] ; p = 0,074). L'AMM de benralizumab a été restreinte à la population adulte.

8.1.2 Etude sur l'épargne cortisonique

8.1.2.1 Méthodes

Etude	ZONDA ²⁰
Type d'étude	Etude multicentrique internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo - Période d'optimisation de la dose de CSO - Période interventionnelle post-randomisation = 28 semaines.
Objectif de l'étude	Evaluer versus placebo l'efficacité et la tolérance de benralizumab sur la réduction de la dose de CSO, tout en maintenant le contrôle de l'asthme, pendant 28 semaines, chez des patients adultes asthmatiques sévères ayant une éosinophilie plasmatique persistante (éosinophiles $\geq 150/\mu$) malgré un traitement de fond associant de fortes doses de CSI + LABA et des CSO chroniques (≥ 6 mois)
Population de l'étude	Patients âgés de 18 ans à 75 ans présentant un asthme sévère : - sous fortes doses de CSI+LABA - avec un traitement continu par CSO (≥ 6 mois avant l'inclusion) pour le contrôle de l'asthme, à une dose entre 7,5 et 40 mg/j équivalent prednisone/prednisolone - et ayant une éosinophilie sanguine $\geq 150/\mu$ à l'inclusion
Critères de sélection	- Diagnostic d'asthme nécessitant un traitement par CSI + LABA moyenne ou forte dose (dose quotidienne totale $\geq 250 \mu$ g d'équivalent fluticasone poudre sèche) depuis ≥ 12 mois avant l'inclusion - Traitement par un CSI à forte dose (dose quotidienne totale $\geq 500 \mu$ g d'équivalent fluticasone poudre sèche) + LABA depuis ≥ 6 mois. (Si associations fixes CSI/LABA dose la plus élevée localement approuvée) - Corticothérapie orale en continu depuis ≥ 6 mois avant la sélection, avec une dose entre 7,5 et 40 mg/j équivalent prednisone/prednisolone à la Visite 1, et à dose stable depuis ≥ 2 semaines avant la randomisation ; les patients doivent avoir accepté l'éventuel remplacement de leur CSO pour de la prednisone ou de la prednisolone avant le début de l'étude - VEMS matinal pré-BD < 80 % de la théorique à la visite 2 - Réversibilité aux $\beta 2$ agonistes : documentée à la visite 1, 2 ou 3 ou dans les 24 mois avant la sélection ou hyper réactivité bronchique ou variabilité $\geq 20\%$ du VEMS entre deux visites dans les 12 mois avant la randomisation - ≥ 1 exacerbation d'asthme documentée au cours des 12 mois précédant la date de la signature du consentement éclairé
Cadre et lieu de l'étude	Entre Avril 2014 et Novembre 2015, 369 patients ont été sélectionnés, dans 64 centres, répartis sur 12 pays dont la France, ont randomisé au moins un patient. La dernière visite du dernier patient a eu lieu en Août 2016.
Déroulement de l'étude et	- Randomisation 1 :1 :1 - Groupe placebo

²⁰ Nair P et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. N Engl J Med 2017 ;376:2448-58

traitements administrés	<p>- Groupe Q4W : benralizumab 30 mg SC toutes les 4 semaines, posologie hors AMM</p> <p>- Groupe Q8W : benralizumab 30 mg SC toutes les 8 semaines, avec à l'initiation une injection toutes les 4 semaines pour les 3 premières injections et placebo à l'interdose ensuite, posologie AMM</p> <p>Stratification selon le pays et selon le taux d'éosinophiles sanguins (≥ 150 à $< 300/\mu\text{l}$ / $\geq 300/\mu\text{l}$)</p>
Déroulement de l'étude	<p>* Période de sélection de 10 semaines, incluant une période d'optimisation de la dose de CSO (selon un protocole prédéfini) : Visites toutes les 2 semaines V1 à S-10, V2 à S-8, V3 à S-6, V4 à S-4, V5 à S-2</p> <p>La période d'optimisation de la dose de CSO s'étend de la V1 à la V4, soit une durée de la période d'optimisation de 8 semaines ; en effet, les patients candidats à trois réductions successives de la dose de CSO aux visites 2 à 4 et continuant à remplir les critères de réduction de la dose de CSO à la visite 5 (S -2) étaient exclus de l'étude</p> <p>Les patients ayant eu un échec après tentative de réduction de dose de CSO dans les 6 mois précédant la sélection n'avaient pas à participer à la phase d'optimisation</p> <p>* Randomisation à la V6 (S0), marquant le début de la période interventionnelle de 28 semaines, pendant laquelle se sont succédées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une période d'induction de 4 semaines, pendant laquelle la dose de CSO établie précédemment était maintenue à l'identique. <p>Une période de réduction de dose de CSO de 20 semaines, de la Semaine 4 à la semaine 24, où la dose de CSO était diminuée toutes les 4 semaines de 2,5 à 5 mg, selon un protocole préétabli. Seuls les patients avec une dose de CSO $\leq 12,5$ mg/j à la fin de la période de run in étaient éligibles à un sevrage complet de CSO pendant l'étude.</p> <p>Pendant la période allant de la Semaine 4 à la Semaine 24, si les critères de diminution de la dose de CSO n'étaient pas remplis, la dose de CSO était prescrite à la dose précédente, et maintenue jusqu'à la fin de l'étude (pas d'autre tentative de réduction de dose).</p> <ul style="list-style-type: none"> • une période de stabilisation de dose de CSO de 4 semaines (de la S24 à la S28). Si une aggravation de l'asthme survenait pendant cette période de stabilisation, la dose de CSO était augmentée pour atteindre la dose précédant la dose à laquelle l'aggravation était survenue. • Critères de jugement évalués à 28 semaines. • Visite de suivi à la S36
Critère de jugement principal	<p>Pourcentage de réduction de la dose finale de CSO à la 28^{ème} semaine comparée à la dose de CSO à la randomisation, avec maintien du contrôle de l'asthme</p>
Principaux critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients avec plusieurs niveaux de réduction de la dose quotidienne moyenne de CSO ($\geq 25\%$, $\geq 50\%$, 100%, ≤ 5 mg/j) à la 28^{ème} semaine (V14), par rapport à la dose de CSO à la V6, en maintenant le contrôle de l'asthme - Exacerbations d'asthme - Exacerbations d'asthme associées à une consultation aux urgences ou une hospitalisation - Changement du VEMS pré-bronchodilatateur par rapport à la V6 - Changement du score total de l'asthme (total du score diurne et nocturne) par rapport à la V6 - Changement de la consommation des traitements de secours par rapport à la V6 - Changement du nombre de nuits avec réveil dû à l'asthme par rapport à la V6 - Changement de l'ACQ-6 par rapport à la V6 - Changement du score AQLQ(S)+12 par rapport à la V6 - Immunogénicité - Evénements indésirables, événements indésirables graves
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Le nombre de sujets nécessaires a été calculé selon des hypothèses tirées des données de l'étude de réduction des CSO sous mepolizumab (SIRIUS²¹), qui a montré une réduction médiane de la dose de CSO de 50% sous mepolizumab et de 0% sous placebo.</p> <p>70 patients par groupe de traitement, soit 210 patients, étaient nécessaires pour montrer une différence entre chaque groupe traité par benralizumab et le groupe placebo, avec une puissance de 86%, et un risque α bilatéral de 5%, avec un test de Wilcoxon-Mann-Whitney.</p> <p>Pour rappel, la randomisation était stratifiée selon le niveau des éosinophiles sanguins, ($\geq 150/\mu\text{l}$ et $< 300/\mu\text{l}$) et $\geq 300/\mu\text{l}$.</p> <p>Il était prévu de randomiser approximativement 60 patients dans la strate ($\geq 150/\mu\text{l}$ et $< 300/\mu\text{l}$) et environ 150 patients dans la strate $\geq 300/\mu\text{l}$.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse des critères d'efficacité en intention de traiter - Pour le critère de jugement principal, les groupes traités par benralizumab étaient comparés au groupe ayant reçu le placebo à l'aide d'un test de Wilcoxon-Mann-Whitney - Procédure de contrôle du risque α, pour tests multiples par une procédure de Hochberg - Une analyse de sensibilité a été conduite pour l'évaluation du critère de jugement principal avec un modèle de régression logistique, avec contrôles pour le groupe de traitement, la région géographique (Asie, Europe centrale et Europe de l'Est, Europe de l'Ouest et Turquie, Amérique du Nord, et reste du monde), et la dose de CSO à la V4 - Les critères de jugement secondaires relatifs à la réduction de dose de CSO ont été analysés avec un test de Cochran-Mantel-Haenszel, avec ajustement sur la région géographique - Le calcul du taux annuel d'exacerbations a été fait selon un modèle binomial négatif, avec ajustement

²¹ Elisabeth H. Bel et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma (SIRIUS). The New England Journal of Medicine.2014 ; vol. 371 : 1189-1197

sur le groupe de traitement, la région géographique et le nombre d'exacerbations l'année précédente dans les groupes de traitement
 - Les effets des traitements ont été décrits en utilisant des odds ratio.

8.1.2.2 Résultats

► Caractéristiques des patients

Dans cette étude, 369 patients ont été sélectionnés, 271 patients ont été inclus dans la période d'optimisation de la dose de CSO. Parmi eux, 220 patients ont été randomisés et répartis en trois groupes de traitement selon un ratio 1 :1 :1.

Tableau 5 : Caractéristiques des patients dans l'étude ZONDA

Caractéristiques démographiques Population d'analyse principale	benralizumab Q8W (N=73)	placebo (N=75)
Âge en années, moyenne (DS)	52,9 (10,1)	49,9 (11,7)
Sexe : hommes, n (%)	26 (35,6)	27 (36,0)
Origine : caucasienne, n (%)	66 (90,4)	70 (93,3)
Poids en kg, moyenne (DS)	83,91 (21,206)	81,00 (18,364)
IMC en kg/m ² , moyenne (DS)	30,24 (6,534)	28,73 (5,244)
Nb d'éosinophiles sanguins/µl, moyenne (DS)	509 (320,2)	656 (589,0)
VEMS pré-BD (L), moyenne (DS)	1,754 (0,635)	1,931 (0,662)
VEMS pré-BD (% PN), moyenne (DS)	59,0 (17,9)	62,0 (16,5)
Réversibilité en pourcentage, moyenne (DS)	25,1 (19,0)	23,2 (18,0)
Score ACQ-6, moyenne (DS)	2,42 (1,21)	2,68 (0,95)
Nb d'exacerbations dans les 12 derniers mois, moyenne (DS)	3,1 (2,83)	2,5 (1,77)
Nb d'exacerbations dans les 12 derniers mois nécessitant une hospitalisation, moyenne (DS)	0,5 (1,12)	0,5 (0,72)
Traitement antérieur par <i>omalizumab</i> , n (%)	9 (12,3)	8 (10,7)
Dose journalière de CSO à l'inclusion, moyenne (DS)	14,589 (7,8397)	15,080 (6,7314)
Dose journalière de CSO optimisée au début de l'étude, moyenne (DS)	14,281 (7,7558)	14,147 (6,3527)

► Critère de jugement principal

Tableau 6 : Critère de jugement principal dans l'étude ZONDA

	Benralizumab Q8W (N=73)	placebo (N=75)
Test de la somme des rangs de Wilcoxon (méthode d'analyse principale)		

	Benralizumab Q8W (N=73)	placebo (N=75)
% médian de réduction de la dose quotidienne de CO par rapport à l'inclusion (IC à 95 %)	75 (60, 88)	25 (0, 33)
Test de la somme des rangs de Wilcoxon, valeur de <i>p</i>	< 0,001	
Modèle des risques proportionnels (analyse de sensibilité)		
Pourcentage de réduction de la dose de CO à la semaine 28 par rapport à l'inclusion		
Réduction ≥ 90 %	27 (37 %)	9 (12 %)
Réduction ≥ 75 %	37 (51 %)	15 (20 %)
Réduction ≥ 50 %	48 (66 %)	28 (37 %)
Réduction >0 %	58 (79 %)	40 (53 %)
Pas de variation ou de diminution de la dose de CO	15 (21 %)	35 (47 %)
Odds ratio (IC à 95 %)	4,12 (2,22, 7,63)	
Valeur de <i>p</i>	< 0,001	

► Critères de jugement secondaires

L'ensemble des critères de jugement secondaires présenté est exploratoire (il n'y a pas eu d'ajustement pour prendre en compte la multiplicité des tests).

Tableau 7 : Critères de jugement secondaires sur la réduction des doses de CSO dans l'étude ZONDA

Evolution des doses journalières de corticoïdes oraux		benralizumab Q8W (N=73)	placebo (N=75)
Dose de CO au début de l'étude en mg	Moyenne (DS)	14,28 (7,756)	14,15 (6,353)
Dose de CO à la fin de l'étude en mg	Moyenne (DS)	6,36 (6,877)	11,25 (8,473)
Proportion de patients avec une réduction ≥ 50%	n (%)	48 (65,8)	28 (37,3)
	OR (Benra vs. Placebo) [IC _{95%}] - <i>p</i>	3,03 [1,57 ; 5,86] <i>p</i> <0,001	-
Proportion de patients avec une réduction de 100%	n (%)	22 (30,1)	8 (10,7)
	OR (Benra vs. Placebo) [IC _{95%}] - <i>p</i>	3,63 [1,47 ; 9,00] <i>p</i> =0,004	-
Proportion de patients avec une réduction de 100% et une dose de CO ≤ 12,5 mg au début de l'étude	n (%)	22 (52,4)	8 (19,0)
	OR (Benra vs. Placebo) [IC _{95%}] - <i>p</i>	4,19 [1,58 ; 11,12] <i>p</i> =0,002	-
Proportion de patients avec une dose moyenne de CO à la fin du traitement (S28) ≤ 5,0 mg par jour	n (%)	43 (58,9)	25 (33,3)
	OR (Benra vs. Placebo) [IC _{95%}] - <i>p</i>	2,74 [1,41 ; 5,31] <i>p</i> =0,002	-

Tableau 8 : Autres critères de jugement secondaires dans l'étude ZONDA

		benralizumab Q8W (N=73)	placebo (N=75)
Exacerbations cliniquement significatives	Ratio des taux benra vs. Placebo [IC _{95%}] Valeur de p	0,54 0,30 [0,17 ; 0,53] < 0,001	1,80 - -
Exacerbations associées à une hospitalisation ou une consultation aux urgences	Ratio des taux benra vs. Placebo [IC _{95%}] Valeur de p	0,01 0,07 [0,01 ; 0,63] 0,018	0,12 - -
Patients avec ≥ 1 exacerbation	n (%) Benra vs. Placebo [IC _{95%}] Valeur de p	17 (23,3) 0,28 [0,14 ; 0,56] < 0,001	39 (52,0) - -
Délai jusqu'à la première exacerbation	n (%) de patients ≥ 1 exacerbation Benra vs. Placebo [IC _{95%}] Valeur de p	17 (23,3) 0,32 [0,17 ; 0,57] < 0,01	39 (52,0) -
VEMS pré-bronchodilatateur	Evolution, moyenne Benra vs. placebo [IC _{95%}] Valeur de p	0,239 0,112 [-0,033 ; 0,258] 0,129	0,126 - -
Score total des symptômes de l'asthme	Evolution du score, moyenne Benra vs. placebo [IC _{95%}] Valeur de p	-0,71 -0,18 [-0,51 ; 0,16] 0,291	-0,53 - -
Score ACQ-6	Evolution du score, moyenne Benra vs. placebo [IC _{95%}] Valeur de p	-1,12 -0,55 [-0,86 ; -0,23] 0,001	-0,57 - -
Score AQLQ(S)+12	Evolution du score, moyenne Benra vs. placebo [IC _{95%}] Valeur de p	1,08 0,45 [0,14 ; 0,76] 0,004	0,63 - -

8.1.3 Comparaison indirecte

Une comparaison indirecte de l'efficacité de benralizumab à celle des autres biothérapies mépolizumab, et omalizumab a été réalisée par le laboratoire (étude non publiée). La faisabilité d'une méta-analyse en réseau a été évaluée et n'a pas été retenue compte-tenu des différences observées dans la méthodologie des études cliniques. C'est donc une comparaison indirecte ajustée par appariement (Matched Adjusted Indirect Comparison) qui a été réalisée.

8.1.3.1 Méthodes

La MAIC permet d'utiliser une approche de standardisation en pondérant par l'inverse du score de propension en utilisant les données individuelles pour un traitement (benralizumab) et les données agrégées rapportées dans les études cliniques des comparateurs (mepolizumab, omalizumab). Les données ne permettaient pas une comparaison de benralizumab à reslizumab.

Au total, 9 études cliniques de phase III ont été incluses dans la MAIC :

- *Benralizumab* : SIROCCO, CALIMA, ZONDA
- *Mepolizumab* : MENSA, DREAM, SIRIUS
- *Omalizumab* : INNOVATE, EXTRA, EXALT

Les essais cliniques dont l'objectif était d'évaluer les exacerbations et les essais cliniques dont l'objectif était d'évaluer l'épargne cortisonique ont été analysés séparément.

Seuls les résultats concernant le taux d'exacerbations seront présentés dans cet avis.

8.1.3.2 Résultats

► Versus mepolizumab

Il n'a pas été observé de différence sur la réduction du taux d'exacerbations entre benralizumab et mepolizumab (RR = 0,94 ; IC 95 % [0,78 ; 1,13]).

Tableau 9 : Benralizumab versus mepolizumab sur les exacerbations cliniques significatives (patients avec FP ≥880 µg/jour)

	RR	LCI	UCI		RR (95% CI)	p-value
BENRA Q8W vs. Placebo (SIROCCO/CALIMA), non ajustée	0,54	0,47	0,61			
MEPO vs. Placebo (MENSA/DREAM)	0,51	0,44	0,58			
BENRA Q8W vs. Placebo (ajusté pour MENSA/DREAM)	0,48	0,43	0,55			

Les taux estimés non ajustés pour *benralizumab* vs placebo ont été calculés à partir des données individuelles patients des études SIROCCO et CALIMA. Les taux estimés non ajustés pour *mepolizumab* vs placebo ont été calculés à partir des données des rapports des études cliniques MENSA et DREAM
 BENRA : *benralizumab* ; FP : propionate de fluticasone ; MEPO : *mepolizumab* ; Q8W : toutes les 8 semaines ; SC : sous-cutanée
 CI : Intervalle de confiance ; LCI : limite basse de l'intervalle de confiance, RR : Rate ratio ; UCI : limite haute de l'intervalle de confiance

► Versus omalizumab

Il n'a pas été observé de différence sur la réduction du taux d'exacerbations entre benralizumab et omalizumab (RR = 0,81 ; IC 95 % [0,65 ; 1,02]).

Tableau 10 : Benralizumab versus omalizumab sur les exacerbations cliniques significatives (patients avec FP ≥880 µg/jour)

Comparaison	RR	LCI	UCI	Comparaison	RR (95% CrI)	P-value
BENRA Q8W vs. Placebo (SIROCCO/CALIMA), non ajusté	0.57	0.51	0.63			
OMALI vs. Placebo (INNOVATE/EXTRA), non ajusté	0.75	0.63	0.88			
BENRA Q8W vs. Placebo (ajusté for INNOVATE/EXTRA)	0.61	0.52	0.70			

Les estimations pour *benralizumab* vs placebo ont été poolées à partir des données individuelles patients des études SIROCCO et CALIMA. Les estimations pour *omalizumab* vs placebo ont été poolées à partir des publications respectives.
 BENRA : *benralizumab* ; FP : propionate de fluticasone ; OMALI : *omalizumab* ; Q8W : toutes les 8 semaines ; SC : sous-cutanée
 CrI : Intervalle crédible ; LCI : limite basse de l'intervalle de confiance, RR : Rate ratio ; UCI : limite haute de l'intervalle de confiance

08.2 Qualité de vie

Dans les études SIROCCO et CALIMA, benralizumab a été supérieur au placebo sur le score de qualité de vie AQLQ(S)+12 avec, dans l'analyse groupée des deux études, une différence de 0,31 (IC 95 % [0,17 ; 0,46] ; p < 0,001).

Dans l'étude ZONDA, benralizumab a été supérieur au placebo sur le score de qualité de vie AQLQ(S)+12 avec une différence de 0,45 (IC 95 % [0,14 ; 0,76] ; p = 0,004).

Ces différences statistiquement significatives n'atteignent pas le seuil de 0,5 considéré comme cliniquement pertinent à l'échelle individuelle.

08.3 Tolérance

8.3.1 Etudes cliniques SIROCCO et CALIMA et ZONDA

8.3.1.1 Population exposée

Dans les études SIROCCO et CALIMA, un total de 841 patients a reçu un traitement par benralizumab 30 mg Q4W, 822 patients un traitement par benralizumab 30 mg Q8W et 847 patients ont reçu du placebo. Au total, 1 556 patients (93,6%) ont été traités par benralizumab pendant au moins 24 semaines et 1 387 (83,4%) ont été traités par benralizumab pendant au moins 48 semaines.

Dans l'étude ZONDA, 72 patients ont reçu un traitement par benralizumab 30 mg Q4W et 73 patients un traitement par benralizumab 30 mg Q8W ; 75 patients ont reçu du placebo.

8.3.1.2 Evénements indésirables

Au cours des études SIROCCO et CALIMA, les principaux événements indésirables ayant une fréquence \geq à 3 % étaient par ordre décroissant : rhinopharyngite (16,0%), asthme (14,3%), infection des voies respiratoires supérieures (8,7%) et bronchites (8,3%). Il n'a pas été constaté de déséquilibre numérique concernant les événements indésirables fréquents entre les groupes benralizumab et les groupes placebo.

Les événements liés au traitement selon l'investigateur (fréquence $>$ 1 % des patients par bras de traitement) étaient les céphalées, la fièvre et la fatigue rapportés chez 40 (1,6 %), 26 (1 %) et 22 (0,9 %) patients. L'incidence de ces événements étaient faible et similaire entre les bras benralizumab et les bras placebo. Un total de 14 patients a eu une réaction d'hypersensibilité d'intensité légère ou modérée et spontanément résolutive dont 4 patients (0,5%) dans le groupe benralizumab 30 mg Q4W, 6 (0,7%) dans le groupe benralizumab 30 mg Q8W et 4 (0,5%) dans le groupe placebo.

Au total, 36 patients (2 %) ont interrompu le traitement par benralizumab (8 [0,9 %] avec le placebo). Les raisons principales d'arrêt étaient des aggravations d'asthme et des réactions de type allergique.

Compte-tenu du mécanisme d'action de benralizumab, les risques potentiels sont le risque infectieux, les infections helminthiques, les réactions d'hypersensibilité et les cancers. Au cours des études cliniques, il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence des infections sévères, des zoonoses, des infections helminthiques, des événements cardio-vasculaires et des cancers. Des données complémentaires à plus long terme sont cependant nécessaires pour évaluer ces risques potentiels.

8.3.2 Plan de gestion des risques

Benralizumab fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) européen.

Il n'y a pas de risques importants identifiés.

Les risques importants potentiels sont les suivants :

- Infections graves (définies comme les infections représentant une menace vitale, qui requièrent des antibiotiques en IV ou une hospitalisation) avec une attention particulière aux infections respiratoires,
- Infections à helminthe,
- Hypersensibilité/ réactions allergiques dont anaphylaxie/ réaction anaphylactique,
- Malignités,

- Perte/réduction de l'efficacité à long terme due à des anticorps anti-médicament neutralisants persistants.

08.4 Résumé & discussion

8.4.1 Efficacité

L'efficacité clinique de benralizumab a été évaluée au cours de trois études de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, en groupes parallèles conduites chez des patients atteints d'asthme sévère.

Benralizumab était administré à une dose de 30 mg une fois toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis une fois toutes les 4 semaines ou 8 semaines (schéma retenu par l'AMM) en traitement additionnel au traitement de fond. A la différence des études cliniques ayant évalué le mepolizumab et le reslizumab, le taux d'éosinophiles dans les études SIROCCO et CALIMA n'était pas un critère d'inclusion mais un critère de stratification.

Deux études (SIROCCO et CALIMA ; 2 510 patients) ont permis de démontrer sur une durée de 48 semaines (SIROCCO) et 56 semaines (CALIMA), une diminution des exacerbations sous benralizumab comparativement au placebo chez des patients adultes non contrôlés avec de fortes doses de CSI + LABA et ayant une éosinophilie sanguine $\geq 300/\mu\text{l}$ à l'inclusion. D'après l'analyse groupée des deux études, le taux annualisé d'exacerbations était de 0,65 pour les patients du groupe benralizumab Q8W et de 1,14 pour les patients du groupe placebo correspondant à une diminution relative de 43 % (RR = 0,57 ; IC 95 % [0,47 ; 0,69]) et absolue de 0,49 exacerbations/an (IC 95% [-0,67 ; -0,32]). Comme fréquemment observé dans les études cliniques dans l'asthme, alors que l'ensemble des patients inclus devait avoir eu au moins deux exacerbations au cours de l'année précédente, le taux d'exacerbations dans le bras placebo était inférieur à 2 pendant la période d'étude (1,33 dans l'étude SIROCCO et 0,93 dans l'étude CALIMA). Les symptômes, le contrôle de l'asthme et la qualité de vie évalués en tant que critères secondaires étaient améliorés dans le groupe benralizumab comparativement au placebo. Cependant, les différences observées sur le score de contrôle ACQ-6 et le score de qualité de vie AQLQ(S)+12 n'atteignaient pas les seuils considérés comme cliniquement pertinent à l'échelle individuelle ($\geq 0,5$).

Une étude (ZONDA ; 220 patients) a permis de démontrer sur une durée de 28 semaines une épargne en corticoïdes oraux avec benralizumab comparativement au placebo chez des patients adultes non contrôlés par de fortes doses de CSI + LABA, dépendants d'une corticothérapie orale chronique (dose quotidienne comprise entre 7,5 mg et 40 mg d'équivalent prednisone) et ayant une éosinophilie sanguine $\geq 150/\mu\text{l}$. La réduction médiane de la dose quotidienne de CSO à la 28^{ème} semaine était de 75 % (Q1 : 19 ; Q3 : 100) dans le groupe traité par benralizumab et de 25 % (Q1 : 0 ; Q3 : 50) dans le groupe placebo (différence de 33,3 % ; IC 95 % : [16,7 ; 50,0] ; $p < 0,001$). Au total, 37 % des patients du groupe benralizumab ont eu une réduction de plus de 90 % de leur dose de CSO contre 12 % des patients du groupe placebo. Les symptômes, le contrôle de l'asthme et la qualité de vie évalués en tant que critères secondaires étaient améliorés dans le groupe benralizumab comparativement au placebo. La différence observée sur le score de contrôle ACQ-6 atteignait le seuil considéré comme cliniquement pertinent à l'échelle individuelle ($\geq 0,5$).

8.4.2 Tolérance

Aucun risque important n'a été identifié avec benralizumab au cours du développement clinique. Les événements liés au traitement par l'investigateur les plus fréquemment rapportés étaient les céphalées (1,6 %), la fièvre (1 %) et la fatigue (0,9 %) mais leur incidence était similaire entre les bras benralizumab et les bras placebo.

Compte-tenu du mécanisme d'action de benralizumab, les risques potentiels sont le risque infectieux, les infections helminthiques, les réactions d'hypersensibilité et les cancers qui seront surveillés dans le cadre du Plan de Gestion des Risques.

8.4.3 Discussion

- Benralizumab a démontré une efficacité sur la réduction des exacerbations comparativement au placebo dans deux études cliniques (SIROCCO et CALIMA) randomisées en double aveugle d'une durée de 48 et 56 semaines chez des patients atteints d'asthme sévère sous fortes doses de CSI + LABA et ayant une éosinophilie sanguine $\geq 300/\mu\text{l}$. Le nombre d'exacerbations ayant donné lieu à une visite aux urgences ou une hospitalisation était faible dans les deux études et ne permet pas de conclure sur ce critère.
- Benralizumab a démontré une réduction significative des doses quotidiennes de CSO comparativement au placebo dans une étude clinique (ZONDA) randomisée en double aveugle de 28 semaines chez des patients atteints d'asthme sévère nécessitant une corticothérapie orale en continu.
- Les résultats sur le contrôle de l'asthme (score ACQ-6 et score total de symptômes) et la qualité de vie ressentie par les patients (AQLQ(S)+12) évalués en tant que critère de jugement secondaire dans les trois études cliniques étaient globalement en faveur des groupes benralizumab comparativement au placebo. Cependant, les variations moyennes observées étaient modestes et, dans les études SIROCCO et CALIMA n'atteignaient pas, pour le score ACQ-6 et le score AQLQ(S)+12, la variation minimale considérée comme cliniquement pertinente à l'échelle individuelle ($\geq 0,5$).
- Une comparaison indirecte qui visait à comparer l'efficacité de benralizumab à celle de mepolizumab et omalizumab n'a pas montré de différence sur la réduction du taux d'exacerbations.
- Compte tenu des données d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie disponibles, l'impact supplémentaire de FASENRA sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, FASENRA n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical identifié chez les patients atteints d'asthme sévère non contrôlé.

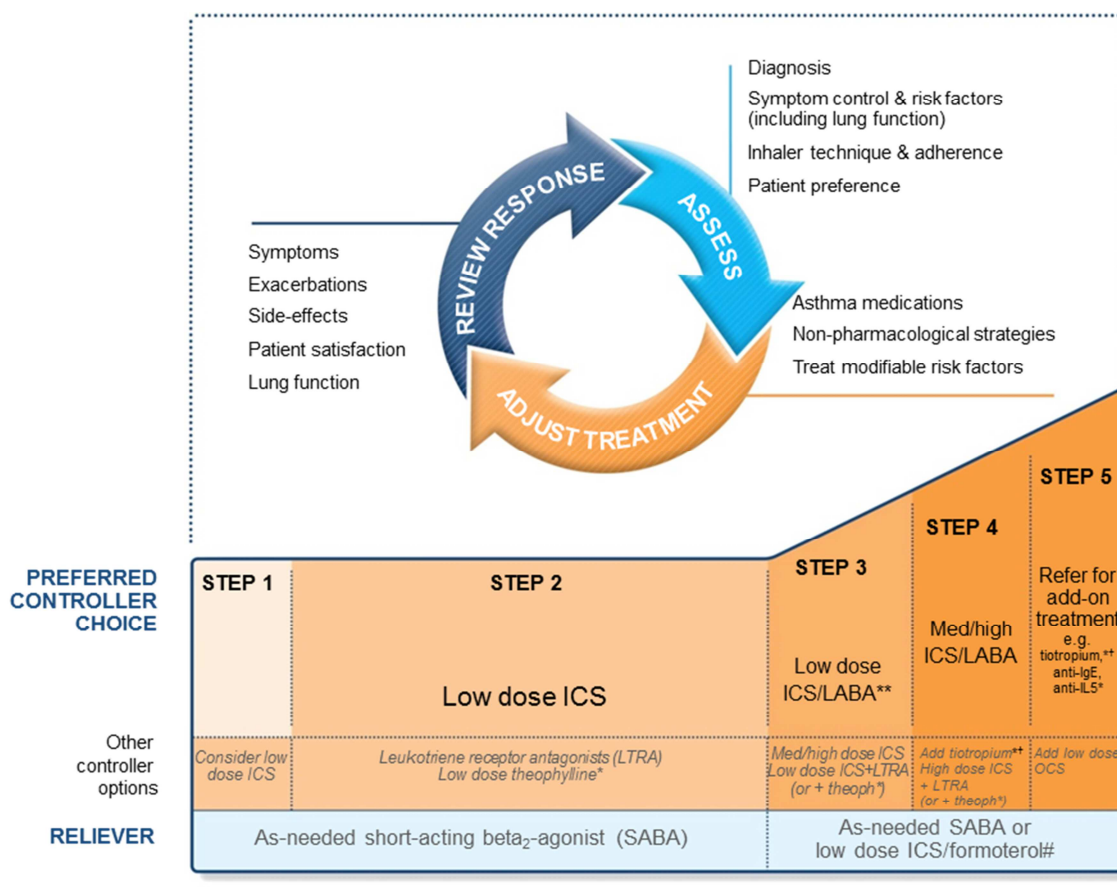
09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif principal de la prise en charge pharmacologique de l'asthme chez les adultes et les adolescents réside dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant la réduction des symptômes, la prévention des exacerbations, la réduction des limitations dans la vie quotidienne et la limitation des effets secondaires dus aux traitements pharmacologiques.

Le GINA³ définit cinq stades de traitement, l'asthme sévère correspondant aux stades 4 et 5 (voir Figure 1) :

- Stade 4 : maladie nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à doses modérées ou fortes et de LABA, éventuellement complété par d'autre(s) bronchodilatateur(s) ou anti-inflammatoire(s) ;
- Stade 5 : maladie de stade 4 non contrôlée nécessitant en traitement de fond, l'adjonction de corticostéroïdes par voie orale ou injectable ou d'un anticorps monoclonal anti-IgE (omalizumab) en cas d'asthme allergique ou anti-IL5 (mépilizumab, reslizumab) en cas d'asthme à éosinophiles.

Figure 1. Stratégie thérapeutique de l'asthme (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2018*)³



Place de benralizumab dans la stratégie thérapeutique :

Benralizumab est une nouvelle alternative thérapeutique chez les patients atteints d'un asthme sévère non contrôlé à éosinophiles.

La Commission définit les patients susceptibles de bénéficier de benralizumab comme suit :

- des patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/ μ l à l'instauration du traitement ;
- ET
 - ayant eu 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 GINA) ;
 - OU traités par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 mois précédents.

Dans les autres situations cliniques et tout particulièrement chez 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, FASENRA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Une comparaison indirecte n'a pas montré de différence d'efficacité sur la réduction des exacerbations entre benralizumab et les biothérapies mepolizumab et omalizumab. Compte-tenu des limites de la comparaison indirecte et en l'absence de comparaison directe, la place de benralizumab parmi les autres biothérapies disponibles dans l'asthme sévère reste à préciser.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'asthme sévère non contrôlé a un retentissement majeur sur la qualité de vie et est associé à un risque d'exacerbations sévères qui peuvent engager le pronostic vital.
- ▶ FASENRA entre dans le cadre d'un traitement de fond à visée symptomatique chez les patients adultes atteints d'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β 2-agonistes de longue durée d'action.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important uniquement chez :
 - des patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/ μ l à l'instauration du traitement
 - ET
 - ayant eu 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 GINA) ;
 - OU traités par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 mois précédents.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de seconde intention chez les patients atteints d'un asthme sévère non contrôlé à éosinophiles. La Commission définit les patients susceptibles de bénéficier de benralizumab comme suit :
 - des patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/ μ l à l'instauration du traitement ;
 - ET
 - ayant eu 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 GINA) ;
 - OU traités par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 mois précédents.

Dans les autres situations cliniques, FASENRA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

- ▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de l'asthme sévère,
 - du besoin médical partiellement couvert chez les patients atteints d'asthme sévère non contrôlé,
 - de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des patients,
 - de l'absence d'impact attendu sur l'organisation du système de soins,
- FASENRA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FASENRA est important chez l'adulte dans le traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β 2-agonistes de longue durée d'action, uniquement chez les patients répondant aux critères suivants :

- un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/ μ 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 GINA) ;
 - OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 mois précédents.

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.

Le service médical rendu par FASENRA est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des $\beta 2$ -agonistes de longue durée d'action, uniquement chez les patients répondant aux critères suivants :

- un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/ μ 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 GINA) ;
 - OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 mois précédents.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration dans deux études versus placebo d'une réduction des exacerbations d'asthme chez des patients ayant un asthme sévère à éosinophiles non contrôlé ;
- la démonstration d'une réduction significative des doses quotidiennes de corticoïdes oraux versus placebo chez des patients nécessitant une corticothérapie orale en continu ;
- l'effet modeste sur la qualité de vie et le contrôle de l'asthme ;
- l'absence de différence d'efficacité entre benralizumab et mepolizumab sur la réduction du taux d'exacerbations dans le cadre d'une comparaison indirecte ;
- le besoin médical partiellement couvert chez les patients ayant un asthme sévère non contrôlé et les risques associés aux exacerbations ;

FASENRA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), comme NUCALA et CINQAERO, dans la prise en charge de l'asthme sévère à éosinophiles insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond.

010.3 Population cible

La population cible de FASENRA correspond aux patients adultes ayant un asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β 2-agonistes de longue durée d'action et :

- un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/ μ 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 GINA) ;
 - OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 mois précédents.

Une étude réalisée à partir de l'Enquête Santé et Protection Sociale (ESPS) de 2006 par l'IRDES a estimé la prévalence de l'asthme dans la population générale comprise entre 5,0 % et 6,7 %, soit 2,9 à 3,8 millions d'adultes et adolescents asthmatiques. Dans cette même étude, 3,4 % avaient un asthme sévère (paliers de traitement 4 et 5 de la classification GINA) et avaient un asthme non contrôlé soit environ 99 000 à 129 000 patients. Dans une étude d'intervention²², il a été conclu que seuls 50 % des patients avaient effectivement un asthme réfractaire après recherche et prise en charge des facteurs évitables de non contrôle (mauvaise technique d'inhalation, un traitement de fond inadapté, manque d'observance, comorbidités ou facteurs de risque non pris en charge). En appliquant ce pourcentage, entre 50 et 65 000 adultes auraient un asthme sévère réfractaire en France.

Sur l'ensemble de la population asthmatique de la cohorte française COBRA (Cohorte prospective française clinico-biologique de patients adultes atteints d'asthme ou de BPCO), 44 % des patients GINA 4 et 47,2 % des patients GINA 5 présentaient des éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu$ l²³ soit entre 22 et 31 000 patients.

Au total, la population cible susceptible de bénéficier de FASENRA est estimée entre 22 000 et 31 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

► Demande de données

La commission de la Transparence souhaite la mise en place d'un recueil de données descriptives sur les patients débutant un traitement par benralizumab. L'objectif de cette étude sera notamment de décrire :

- les caractéristiques des patients, leurs antécédents d'asthme et leurs antécédents de traitement (incluant le recours à la corticothérapie orale et à un traitement antérieur par une autre biothérapie) ;
- l'évolution à 12 mois du niveau de sévérité de l'asthme, des traitements concomitants au benralizumab (dont la corticothérapie orale) et les éventuels motifs d'arrêt du benralizumab.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception

²² Heaney LG, Conway E, Kelly C, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax* 2003; 58: 561–566.

²³ Pretolani M, Soussan D, Poirier I, Thabut G, Aubier M, on behalf of the COBRA Study Group. Clinical and biological characteristics of the French COBRA cohort of adult subjects with asthma. *Eur Respir J* 2017;50:1700019