RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fasenra 30 mg, solution injectable en seringue préremplie
Fasenra 30 mg, solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 30 mg de benralizumab* dans 1 mL.

Stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 30 mg de benralizumab* dans 1 mL.

*Le benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection) en seringue préremplie
Solution injectable (injection) en stylo prérempli (Fasenra Pen)

Solution limpide à opalescente, incolore à jaune, pouvant contenir des particules translucides ou blanches à presque blanches.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Asthme

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 (voir rubrique 5.1).

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)

Fasenra est indiqué chez l'adulte en traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (voir rubrique 5.1).

Syndrome hyperéosinophilique (SHE)

Fasenra est indiqué en traitement additionnel chez les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 35 kg avec un syndrome hyperéosinophilique insuffisamment contrôlé sans cause secondaire non hématologique identifiable (voir rubriques 4.2 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Fasenra doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles le benralizumab est indiqué (voir rubrique 4.1).

Si le médecin prescripteur le juge adapté, les patients sans antécédent connu d'anaphylaxie ou leurs soignants peuvent administrer Fasenra eux-mêmes après qu'ils aient reçu une formation suffisante leur expliquant la technique d'injection sous-cutanée et les signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.4) qui doit les alerter sur la nécessité d'un suivi médical. L'auto-administration ne doit être envisagée que chez les patients qui ont déjà expérimenté le traitement par Fasenra.

Posologie

Fasenra est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, en fonction de la sévérité de la maladie, du niveau de contrôle de la maladie et du taux des éosinophiles sanguins.

Asthme
La dose recommandée de benralizumab est de 30 mg par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis toutes les 8 semaines par la suite.

GEPA
La dose recommandée de benralizumab est de 30 mg par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines.

Les patients qui développent des manifestations de GEPA avec mise en jeu du pronostic vital doivent être évalués quant à la nécessité de poursuivre le traitement, car Fasenra n'a pas été étudié dans cette population.

SHE
La dose recommandée de benralizumab pour les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 35 kg est de 30 mg par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines.

Les patients qui développent des manifestations du SHE avec mise en jeu du pronostic vital doivent être évalués quant à la nécessité de poursuivre le traitement, car Fasenra n'a pas été étudié dans cette population.

Oubli de dose
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. Ne pas administrer de double dose.

Sujets âgés
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale et hépatique
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Fasenra chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'asthme n'ont pas été établies. Les données actuellement limitées chez les enfants âgés de 6 à 11 ans et les données chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais, à ce jour, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

La sécurité et l'efficacité de Fasenra n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 6 ans atteints d'asthme. Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité et l'efficacité de Fasenra chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans atteints de GEPA n'ont pas été établies.

La sécurité et l'efficacité de Fasenra chez les enfants de moins de 12 ans atteints de SHE n'ont pas été établies. La sécurité de Fasenra chez les patients adolescents (âgés de 12 à 17 ans) pesant moins de 35 kg n'a pas été établie. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée pour ce sous-groupe.

Mode d'administration

Ce médicament est administré par injection sous-cutanée.

Fasenra doit être injecté dans la cuisse ou dans l'abdomen, à l'exception de la zone de 5 cm autour du nombril. Si c'est le professionnel de la santé ou le soignant qui réalise l'injection, l'injection pourra également être faite dans la partie supérieure du bras. Le produit ne doit pas être injecté dans les zones où la peau est sensible, contusionnée, érythémateuse ou durcie.

Des instructions détaillées concernant l'administration à l'aide de la seringue préremplie/du stylo prérempli sont fournies dans les « Instructions pour l'administration ».

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Exacerbations d'asthme

Fasenra ne doit pas être utilisé pour traiter les exacerbations aiguës de l'asthme.

Les patients doivent prendre un avis médical si les symptômes d'asthme restent non contrôlés ou s'aggravent après l'instauration du traitement.

Corticostéroïdes

Il est déconseillé d'arrêter brutalement les corticoïdes après l'instauration du traitement par Fasenra. Si une réduction des doses de corticoïdes est envisagée, celle-ci doit être progressive et réalisée sous le contrôle d'un médecin.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions systémiques aiguës, incluant des réactions anaphylactiques et des réactions d'hypersensibilité (par exemple, urticaire, urticaire papuleuse, éruption cutanée) ont été observées à la suite de l'administration de benralizumab (voir rubrique 4.8). Ces réactions peuvent apparaître dans les heures qui suivent l'administration, mais elles peuvent également survenir plus tardivement (c'est-à-dire après quelques jours).

Un antécédent de réaction anaphylactique non liée à l'administration de benralizumab peut être un facteur de risque de réaction anaphylactique induit par l'administration de Fasenra (voir rubrique 4.3).
Dans la pratique clinique, les patients doivent être surveillés pendant une période suffisante après l'administration de Fasenra.

En cas de réaction d'hypersensibilité, Fasenra doit être arrêté définitivement et un traitement adapté doit être initié.

Infections parasitaires (helminthiques)

Les éosinophiles peuvent être impliqués dans la réponse immunitaire à certaines infections par les helminthes. Les patients présentant des infestations helminthiques préexistantes ont été exclus des études cliniques. L'impact du traitement par le benralizumab sur la réponse du patient aux infections helminthiques n'est pas connu.

Il convient de traiter les patients présentant des infestations helminthiques préexistantes avant l'instauration du traitement par le benralizumab. Si le patient contracte l'infection au cours du traitement et s'il ne répond pas au traitement antihelminthique, il est recommandé d'interrompre le traitement par le benralizumab jusqu'à la résolution de l'infection.

GEPA menaçant un organe ou le pronostic vital

Fasenra n'a pas été étudié chez les patients présentant des manifestations actives de GEPA menaçant un organe ou le pronostic vital (voir rubrique 4.2).

SHE menaçant le pronostic vital

Fasenra n'a pas été étudié chez les patients présentant des manifestations actives de SHE menaçant le pronostic vital (voir rubrique 4.2).

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 0,06 mg de polysorbate 20 par dose de 30 mg (1 mL). Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles ayant inclus 103 patients âgés de 12 à 21 ans atteints d'asthme sévère, la réponse humorale induite par la vaccination contre le virus de la grippe saisonnière ne semble pas avoir été affectée par le traitement par benralizumab. Il n'est pas attendu d'effet du benralizumab sur la pharmacocinétique des médicaments administrés de façon concomitante (voir rubrique 5.2).

Les enzymes du cytochrome P450, les pompes d'efflux et le taux de liaison aux protéines ne sont pas impliqués dans la clairance du benralizumab. Aucune expression du récepteur α de l'IL-5 n'a été mise en évidence au niveau des hépatocytes. La réduction des éosinophiles n'entraîne pas d'altérations systémiques chroniques des cytokines pro-inflammatoires.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données concernant l'utilisation du benralizumab chez la femme enceinte sont limitées (moins de 300 issues de grossesses).

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les anticorps monoclonaux, tels que le benralizumab, passent la barrière placentaire selon une cinétique linéaire au cours de l'évolution de la grossesse. L'exposition potentielle sur le fœtus sera donc probablement plus importante au cours des deux derniers trimestres de la grossesse.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Fasenra au cours de la grossesse. Son administration chez la femme enceinte ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque éventuel pour le fœtus.

Allaitement

L'excrétion du benralizumab ou de ses métabolites dans le lait maternel humain ou animal n'a pas été étudié. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir d'utiliser Fasenra en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été conduite chez les humains. Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable du traitement par le benralizumab sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Fasenra n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le profil de sécurité du benralizumab dans l'asthme,la GEPA et le SHE sont similaires.
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement de l'asthme sont les céphalées (8 %) et les pharyngites (3 %). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement de la GEPA (17%) et du SHE (16%) sont les céphalées. Des cas de réaction anaphylactique de sévérité variables ont été rapportés pour le benralizumab.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le benralizumab au cours des études cliniques sur l'asthme, la GEPA et le SHE, et par l'expérience acquise depuis la commercialisation.
La fréquence des effets indésirables a été définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent

(≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Pharyngite[a]	Fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité[b] Réaction anaphylactique	Fréquent Indéterminé
Affections du système nerveux	Céphalées[c]	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre Réaction au site d'injection[d]	Fréquent

a. La pharyngite notamment: « Pharyngite », « Pharyngite bactérienne », « Pharyngite virale », « Pharyngite à streptocoques ».

b. Les réactions d'hypersensibilité notamment: « Urticaire », « Urticaire papuleuse » et « Éruption cutanée ». Voir rubrique 4.4, exemples des manifestations associées ayant été rapportées et leur délai de survenue.

c. Très fréquent dans lesétudes cliniques GEPA et SHE

d. Voir « Description des effets indésirables particuliers ».

Description des effets indésirables particuliers

Réactions au site d'injection
Dans les études contrôlées contre placebo dans l'asthme, des réactions au site d'injection (par exemple, douleur, érythème, prurit, papule) sont survenues avec une incidence de 2,2 % chez les patients traités par la dose recommandée de benralizumab contre 1,9 % chez les patients ayant reçu le placebo. Les évènements étaient transitoires.

Tolérance à long terme

Au cours d'une étude d'extension de 56 semaines (étude 4) des études 1, 2 et 3 chez des patients asthmatiques, 842 patients ont été traités par Fasenra à la dose recommandée et sont restés dans l'étude. Globalement, le profil de sécurité était similaire à celui observé dans les études cliniques dans l'asthme tel que décrit ci-dessus. De plus, dans une étude d'extension de tolérance en ouvert (étude 5) chez des patients asthmatiques des précédents essais cliniques, 226 patients ont été traités par Fasenra à la dose recommandée jusqu'à 43 mois. Associé à la durée de traitement des études précédentes, cela correspond à un suivi médian de 3,4 ans (intervalle 8,5 mois – 5,3 ans). Le profil de sécurité durant la période de suivi était cohérent avec le profil de sécurité connu de Fasenra.

Population pédiatrique
Asthme
Les données sont limitées chez les patients pédiatriques. Il y a eu 108 adolescents asthmatiques âgés de 12 à 17 ans inclus dans les études de phase 3 (Etude 1 : n = 53, Etude 2 : n = 55). Parmi ceux-ci, 46 ont reçu le placebo, 40 ont reçu le benralizumab une fois toutes les 4 semaines pour 3 doses, puis une fois toutes les 8 semaines, et 22 ont reçu le benralizumab toutes les 4 semaines. Les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 86) des Etudes 1 et 2 ont poursuivi le traitement par benralizumab dans l'Etude 4 pendant une durée maximale de 108 semaines. La fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables observés chez l'adolescent ont été similaires à ce qui a été observé chez l'adulte.

Dans une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique en ouvert, non contrôlée d'une durée de 48 semaines chez un nombre limité de patients pédiatriques (n = 28) présentant un asthme sévère non contrôlé, le profil de tolérance pour les patients âgés de 6 à 11 ans était similaire à celui de la population adulte et adolescente (voir rubrique 4.2).

SHE
Quatre adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de SHE ont été inclus dans l'essai clinique de phase 3. Parmi eux, 3 ont reçu le benralizumab et 1 a reçu le placebo toutes les 4 semaines. Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié chez les trois adolescents traités par benralizumab dans le cadre de l'étude SHE par rapport au profil de sécurité établi.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

4.9 Surdosage

Au cours des études cliniques, des doses jusqu'à 200 mg ont été administrées par voie sous-cutanée à des patients présentant un asthme à éosinophiles sans que soient mises en évidence une toxicité dose-dépendante.

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage en benralizumab. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique et être placé sous surveillance si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires, autres médicaments systémiques pour les maladies obstructives des voies respiratoires, Code ATC : R03DX10

Mécanisme d'action

Le benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG1, kappa), afucosylé, anti-éosinophiles. Il se lie spécifiquement à la sous-unité alpha du récepteur humain de l'interleukine 5 (IL-5Rα). Le récepteur de l'IL-5 est spécifiquement exprimé à la surface des éosinophiles et des basophiles. L'absence de fucose dans le fragment Fc du benralizumab se traduit par une affinité élevée pour les récepteurs FcγRIII présents à la surface des cellules immunitaires effectrices, telles que les cellules tueuses naturelles (NK). Cela provoque l'apoptose des éosinophiles et des basophiles par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) accrue, qui réduit l'inflammation éosinophilique.

Effets pharmacodynamiques

Effet sur les éosinophiles sanguins
Chez les patients asthmatiques, le traitement par le benralizumab entraîne une déplétion presque complète des éosinophiles sanguins dans les 24 heures suivant la première dose, se maintenant tout au long du traitement. La déplétion des éosinophiles sanguins s'accompagne d'une réduction des taux sériques de la neurotoxine dérivée de l'éosinophile (EDN) et de la protéine cationique de l'éosinophile (ECP) et d'une réduction des basophiles sanguins.

Chez les patients atteints de GEPA, la déplétion des éosinophiles sanguins était concordante avec l'effet observé dans les essais sur l'asthme. Une déplétion éosinophilique sanguine a été observée dès la première analyse, après 1 semaine de traitement, et s'est maintenue tout au long des 52 semaines de traitement.

Chez les patients atteints de SHE, la déplétion des éosinophiles sanguins était concordante avec l'effet observé dans les essais sur l'asthme et la GEPA. Une déplétion des éosinophiles sanguins a été observée dès la première analyse (semaine 4) et s'est maintenue tout au long des 24 semaines de traitement.

Effet sur les éosinophiles dans les muqueuses des voies aériennes
L'effet du benralizumab sur les éosinophiles dans les muqueuses des voies aériennes chez les patients asthmatiques ayant un taux élevé d'éosinophiles dans les expectorations (au moins 2,5 %) a été évalué dans une étude clinique de phase 1, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, sur 12 semaines, menée avec le benralizumab 100 ou 200 mg administrés par voie sous-cutanée. Dans cette étude, une réduction médiane par rapport à l'inclusion des éosinophiles de la muqueuse des voies aériennes de 96 % a été observée dans le groupe traité par le benralizumab contre 47 % dans le groupe placebo (p = 0,039).

Efficacité clinique

Asthme

L'efficacité du benralizumab a été évaluée dans trois études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, en groupes parallèles, d'une durée allant de 28 à 56 semaines, conduites chez des patients âgés de 12 à 75 ans.

Dans ces études, le 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 ou 8 semaines par la suite en traitement additionnel au traitement de fond, et a été évalué comparativement au placebo.

Les deux études ayant évalué l'effet du traitement sur les exacerbations, SIROCCO (étude 1) et CALIMA (étude 2), ont inclus un total de 2 510 patients présentant un asthme non contrôlé sévère, avec 64 % de femmes et un âge moyen de 49 ans. A l'inclusion, les patients avaient un antécédent d'au moins 2 épisodes d'exacerbation de l'asthme (moyenne de 3) au cours des 12 derniers mois nécessitant de recourir à un traitement par corticoïdes oraux ou systémiques, un score du questionnaire de contrôle de l'asthme (ACQ-6) de 1,5 ou plus lors de la sélection et une fonction pulmonaire altérée (volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] théorique moyen pré-bronchodilatateur de 57,5 %) malgré un traitement

régulier par corticoïdes inhalés (CI) à fortes doses (étude 1) ou par CI à doses moyennes ou fortes (étude 2) et un β-agoniste de longue durée d'action (LABA). Au moins un traitement de fond additionnel était administré à respectivement 51 % et 41 % de ces patients.

L'étude ayant évalué la réduction des doses de corticoïdes oraux (CO), ZONDA (étude 3), a inclus un total de 220 patients asthmatiques (61 % de femmes, âge moyen 51 ans). Ils étaient traités quotidiennement par des CO (8 à 40 mg par jour ; médiane de 10 mg) en plus de l'utilisation régulière de CI à fortes doses et de LABA avec au moins un traitement de fond additionnel afin de maintenir le contrôle de leur asthme dans 53 % des cas. L'étude a inclus une période préliminaire de 8 semaines au cours de laquelle le CO a été diminué jusqu'à la dose minimale efficace sans perdre le contrôle de l'asthme. Les patients avaient un nombre d'éosinophiles dans le sang ≥150 cellules/µL et un antécédent d'au moins une exacerbation au cours des 12 mois précédents.

Si deux schémas posologiques ont été étudiés dans les essais 1, 2 et 3, le schéma posologique recommandé pour le benralizumab est une administration une fois toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis une fois toutes les 8 semaines par la suite (voir rubrique 4.2) car aucun bénéfice additionnel n'était observé avec une administration plus fréquente. Les résultats résumés ci-dessous sont ceux retenus pour le schéma posologique recommandé.

Études sur les exacerbations
Le critère d'évaluation principal était le taux annuel d'exacerbations de l'asthme cliniquement significatives chez les patients avec un nombre d'éosinophiles sanguins à l'inclusion ≥ 300 cellules/µL, traités par CI à fortes doses et LABA. Une exacerbation de l'asthme cliniquement significative a été définie comme une aggravation de l'asthme imposant l'utilisation de corticoïdes oraux/systémiques pendant au moins 3 jours et/ou une hospitalisation et/ou une consultation aux urgences imposant l'utilisation de corticoïdes oraux/systémiques. Pour les patients recevant une corticothérapie orale d'entretien par corticoïdes oraux, elle a été définie comme une augmentation temporaire des corticoïdes oraux/systémiques stables pendant au moins 3 jours ou l'injection d'une dose unique de corticoïdes retard.

Dans les deux études, les patients recevant le benralizumab ont présenté des réductions significatives des taux annuels d'exacerbations comparativement au placebo chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/µL. De plus, un bénéfice était observé en termes de variation du VEMS moyen par rapport à l'inclusion dès 4 semaines, et s'est maintenu jusqu'à la fin du traitement (Tableau 2).

Des réductions des taux d'exacerbations ont été observées quel que soit le taux initial d'éosinophiles. Toutefois, l'augmentation du taux d'éosinophiles à l'inclusion a été identifiée comme un facteur prédictif potentiel d'amélioration de la réponse au traitement, en particulier pour le VEMS.

Tableau 2. Résultats des taux annuels d'exacerbations et de fonction pulmonaire à la fin du traitement de l'étude 1 et 2 en fonction du taux d'éosinophiles

	Étude 1		Étude 2	
	Benralizumab	**Placebo**	**Benralizumab**	**Placebo**
Taux sanguin d'éosinophiles ≥300 cellules/µL[a]	n =267	n =267	n =239	n =248
Exacerbations cliniquement significatives				
Taux	0,74	1,52	0,73	1,01
Différence	-0,78		-0,29	
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	
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	
Taux sanguin d'éosinophiles <300 cellules/µL[b]	n =131	n =140	n =125	n =122
Exacerbations cliniquement significatives				
Taux	1,11	1,34	0,83	1,38
Différence	-0,23		-0,55	
Ratio de taux (IC à 95 %)	0,83 (0,59, 1,16)		0,60 (0,42, 0,86)	
VEMS pré-bronchodilatateur (L)				
Variation moyenne	0,248	0,145	0,140	0,156
Différence (IC à 95 %)	0,102 (-0,003, 0,208)		-0,015 (-0,127, 0,096)	

a. Population en intention de traiter (patients sous CI à forte dose et éosinophiles sanguins ≥300 cellules/µL).

b. Puissance insuffisante pour détecter une différence de traitement chez les patients présentant un taux sanguin d'éosinophiles <300 cellules/µL.

Le regroupement des données issues des études 1 et 2 a montré une réduction numériquement supérieure du taux d'exacerbations et des améliorations supérieures du VEMS lorsque le taux sanguin d'éosinophiles à l'inclusion était augmenté.

Le taux d'exacerbations imposant une hospitalisation et/ou une consultation aux urgences pour les patients recevant le benralizumab comparativement au placebo dans l'étude 1 était de 0,09 contre 0,25 (ratio de taux 0,37, IC à 95 % : 0,20, 0,67, p≤0,001) et dans l'étude 2 était de 0,12 contre 0,10 (ratio de taux 1,23, IC à 95 % : 0,64, 2,35, p = 0,538). Dans l'étude 2, le nombre d'événements dans le bras de traitement par placebo était trop faible pour permettre des conclusions concernant les exacerbations imposant une hospitalisation ou une consultation aux urgences.

Dans les études 1 et 2, les patients recevant le benralizumab ont présenté des réductions statistiquement significatives des symptômes d'asthme (score d'asthme total) comparativement aux patients recevant le placebo. Une amélioration similaire en faveur du benralizumab a été observée pour l'ACQ-6 et le questionnaire standardisé de qualité de vie dans l'asthme pour les 12 ans et plus (AQLQ(S)+12) (Tableau 3).

Tableau 3. Différence entre traitement de variation moyenne du score total de symptômes d'asthme, ACQ-6 et AQLQ(S)+12 à la fin du traitement, par rapport à l'inclusion - Patients sous CI à forte dose et éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/µL

	Étude 1		Étude 2	
	Benralizumab (n[a]=267)	**Placebo (n[a]=267)**	**Benralizumab (n[a]=239)**	**Placebo (n[a]=248)**
Score total des symptômes d'asthme[b]				
Valeur moyenne à l'inclusion	2,68	2,74	2,76	2,71
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	
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)	
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)	

a. Le nombre de patients (n) varie légèrement en raison du nombre de patients pour qui des données étaient disponibles pour chaque variable. Résultats fournis basés sur les dernières données disponibles pour chaque variable.

b. Échelle des symptômes d'asthme : score total de 0 (minimum) à 6 (maximum) ; scores de symptômes d'asthme diurnes et nocturnes de 0 (minimum) à 3 (maximum). Les scores diurnes et nocturnes individuels étaient similaires.

Analyses en sous-groupes par antécédents d'exacerbation
Les analyses en sous-groupes des études 1 et 2 ont identifié les antécédents d'exacerbations comme prédicteurs potentiels du bénéfice du traitement. Considérés seuls ou en association avec les taux sanguins d'éosinophiles à l'inclusion, ces facteurs peuvent en outre identifier les patients susceptibles d'obtenir une meilleure réponse au traitement par benralizumab (Tableau 4).

Tableau 4. Taux d'exacerbations et fonction pulmonaire (VEMS) à la fin du traitement en fonction du nombre d'exacerbations au cours de l'année précédente - Patients sous CI à forte dose et éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/µL

	Étude 1		Étude 2	
	Benralizumab (N=267)	**Placebo (N=267)**	**Benralizumab (N=239)**	**Placebo (N=248)**
2 exacerbations à l'inclusion				
n	164	149	144	151
Taux d'exacerbations	0,57	1,04	0,63	0,62
Différence	-0,47		0,01	
Ratio de taux (IC à 95 %)	0,55 (0,37, 0,80)		1,01 (0,70, 1,46)	
Variation moyenne du VEMS pré-bronchodilatateur	0,343	0,230	0,266	0,236
Différence (IC à 95 %)	0,113 (-0,002, 0,228)		0,029 (-0,079, 0,137)	
3 exacerbations ou plus à l'inclusion				
n	103	118	95	97
Taux d'exacerbations	0,95	2,23	0,82	1,65
Différence	-1,28		-0,84	
Ratio de taux (IC à 95 %)	0,43 (0,29, 0,63)		0,49 (0,33, 0,74)	
Variation moyenne du VEMS pré-bronchodilatateur	0,486	0,251	0,440	0,174
Différence (IC à 95 %)	0,235 (0,088, 0,382)		0,265 (0,115, 0,415)	

Études de réduction de la dose de corticoïdes oraux
ZONDA (Etude 3), une étude contrôlée contre placebo, et PONENTE (Etude 6), une étude en ouvert à un seul bras, ont évalué l'effet du benralizumab sur la réduction de la corticothérapie d'entretien.

Dans l'Etude 3, le critère d'évaluation principal était le pourcentage de réduction de la dose finale de CO au cours des semaines 24 à 28 par rapport à l'inclusion, tout en maintenant le contrôle de l'asthme. Le Tableau 5 résume les résultats de l'étude 3.

Tableau 5. Effet du benralizumab sur la réduction de la dose de CO, étude 3

	Benralizumab (n=73)	Placebo (n=75)
Test de la somme des rangs de Wilcoxon (méthode d'analyse principale)		
% 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 *p*	< 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)	
Réduction de la dose quotidienne de CO à 0 mg/jour*[a]	22 (52 %)	8 (19 %)
Odds ratio (IC à 95 %)	4,19 (1,58, 11,12)	
Réduction de la dose quotidienne de CO à ≤5 mg/jour	43 (59%)	25 (33%)
Odds ratio (IC à 95 %)	2,74 (1,41, 5,31)	
Taux d'exacerbations	0,54	1,83
Rate ratio (IC à 95%)	0,30 (0,17, 0,53)	
Taux d'exacerbations imposant une hospitalisation/consultation aux urgences	0,02	0,32
Ratio de taux (IC à 95 %)	0,07 (0,01, 0,63)	

[a] Seuls les patients ayant une dose de CO optimisée à l'inclusion de 12,5 mg ou moins étaient éligibles pour obtenir une réduction de 100 % de la dose de CO durant l'étude.

La fonction pulmonaire, le score des symptômes d'asthme, ACQ-6 et AQLQ(S)+12 ont également été évalués dans l'étude 3 et ont montré des résultats similaires à ceux des études 1 et 2.
L'étude 6 a inclus 598 patients adultes présentant un asthme sévère corticodépendant avec un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/µL à l'inclusion ou ≥ 300 cellules/µL au cours des 12 derniers mois si le taux à l'inclusion était < 150 cellules/µL. Les critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients ayant arrêté la corticothérapie orale tout en maintenant le contrôle de l'asthme et la proportion de patients dont la dose finale de corticoïdes oraux était inférieure ou égale à 5 mg tout en maintenant le contrôle de l'asthme et tenant compte de la fonction surrénalienne. La proportion de patients qui ont arrêté la corticothérapie orale d'entretien était de 62,9 %. La proportion de patients pour qui la dose de corticoïdes oraux était inférieure ou égale à 5 mg (tout en maintenant le contrôle de l'asthme et non limité par la fonction surrénalienne) était de 81,9 %. Les effets en termes de réduction de la corticothérapie orale étaient similaires quel que soit le taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion dans l'étude (y compris pour les patients avec des éosinophiles sanguins <150 cellules/µL) et ils étaient maintenus sur une période de 24 à 32 semaines. Le taux d'exacerbation annualisé dans l'Etude 6 était comparable à celui rapporté dans les essais précédents.

Etudes d'extension à long terme
L'efficacité et la tolérance à long terme du benralizumab ont été évaluées dans le cadre d'une étude d'extension de phase 3 de 56 semaines, BORA

(étude 4). L'étude a inclus 2 123 patients, 2 037 adultes et 86 adolescents (âgés de 12 ans et plus) préalablement inclus dans les études 1, 2 et 3. L'étude 4 a évalué l'effet à long terme du benralizumab sur le taux annuel d'exacerbations, la fonction pulmonaire, l'ACQ-6, l'AQLQ(S)+12 et le maintien de la réduction de la corticothérapie orale aux deux schémas posologiques étudiés dans les études précédentes.

Au schéma posologique recommandé, la réduction du taux annuel d'exacerbations observée dans les études 1 et 2 précédentes contrôlées versus placebo (chez les patients présentant un taux sanguin d'éosinophiles ≥ 300 cellules/µL à l'inclusion et traités par une dose élevée de corticostéroïdes par voie inhalée (CSI)) a été maintenue pendant la deuxième année du traitement (Tableau 6). Chez les patients ayant reçu le benralizumab au cours des études précédentes 1 et 2, 73 % n'ont présenté aucune exacerbation dans l'étude 4 d'extension.

Tableau 6. Exacerbations sur une période de traitement prolongée[a]

	Placebo[b] (N=338)	**Benralizumab (N=318)**		
	Etudes 1 & 2	**Etudes 1 & 2**	**Etude 4**	**Etudes 1, 2 & 4[c]**
Taux d'exacerbations	1,23	0,65	0,48	0,56

a. Patients entrés dans l'étude 4 à la suite des études précédentes 1 et 2 avec un taux sanguin d'éosinophiles ≥ 300 cellules/µL à l'inclusion traités par une dose élevée de CSI.

b. Les patients sous placebo des études 1 et 2 ont été maintenus sous placebo jusqu'à la fin de l'étude initiale (semaine 48 dans l'étude 1, semaine 56 dans l'étude 2).

c. Durée totale du traitement : 104 – 112 semaines

De même, il a été observé tout au long de l'étude 4 un maintien de l'effet sur la fonction pulmonaire, l'ACQ-6 et l'AQLQ(S)+12 (Tableau 7).

Tableau 7. Changement par rapport aux valeurs initiales de la fonction pulmonaire, l'ACQ-6 et l'AQLQ(S)+12[a]

	Etudes 1 & 2 Inclusion[b]	**Etudes 1 & 2 Fin du traitement[c]**	**Etude 4 Fin du traitement[d]**
VEMS pré-bronchodilatateur (L)			
n	318	305	290
Valeur moyenne à l'inclusion (DS)	1,741 (0,621)	--	--
Différence par rapport à l'inclusion (DS) [e]	--	0,343 (0,507)	0,404 (0,555)
ACQ-6			
n	318	315	296
Valeur moyenne à l'inclusion (DS)	2,74 (0,90)	--	--
Différence par rapport à l'inclusion (DS) [e]	--	-1,44 (1,13)	-1,47 (1,05)
AQLQ(S)+12			
n	307	306	287
Valeur moyenne à l'inclusion (DS)	3,90 (0,99)	--	--
Différence par rapport à l'inclusion (DS) [e]	--	1,58 (1,23)	1,61 (1,21)

n= nombre de patients pour lesquels les données sont disponibles à un moment donné. DS = déviation standard

a. Taux d'éosinophiles à l'inclusion ≥ 300 cellules/µL et corticothérapie inhalée à dose élevée : administration du benralizumab au schéma posologique recommandé.

b. L'analyse intégrant les données de référence des études 1 et 2 comprend les adultes et les adolescents.

c. Analyse intégrant les données à la fin du traitement de l'étude 1 (semaine 48) et de l'étude 2 (semaine 56).

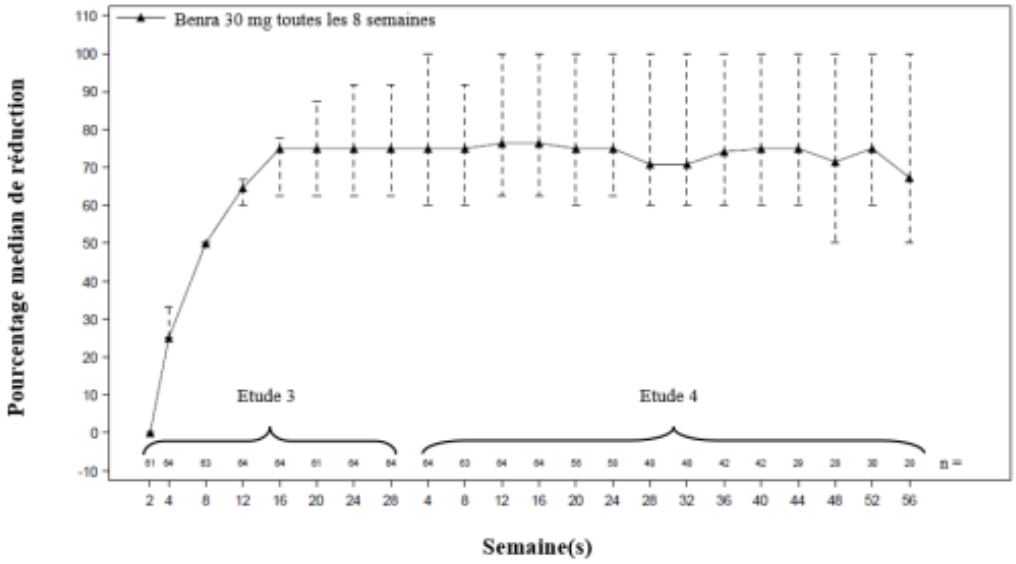
d. La fin du traitement pour l'étude 4 était la semaine 48 (dernier point pour les données chez les adultes et les adolescents).

e. L'inclusion est la période avant le traitement par le benralizumab dans les études 1 et 2.

L'efficacité dans l'étude 4 a également été évaluée chez des patients présentant un taux sanguin d'éosinophiles < 300 cellules/µL à l'inclusion dans les études 1 et 2. Elle était du même ordre que celle observée dans les études 1 et 2.

Le maintien de la réduction de la dose quotidienne de la corticothérapie orale (CSO) a également été observé au cours de l'étude d'extension chez les patients préalablement inclus dans l'étude 3 (Figure 1).

Figure 1. Pourcentage médian de réduction de la dose quotidienne de la corticothérapie orale au cours du temps (Etudes 3 et 4)[a]



a. Les patients de l'étude 3 initiale ayant poursuivi le traitement par le benralizumab dans l'étude 4. Les patients ont été autorisés à participer à une deuxième étude d'extension après un minimum de 8 semaines dans l'étude 4 sans avoir terminé la période d'extension préalable de 56 semaines.

Dans l'étude 5, une deuxième étude d'extension de tolérance à long terme (voir rubrique 4.8), le taux annualisé d'exacerbations (0,47) chez les patients recevant le schéma posologique approuvé était comparable à celui rapporté dans les précédentes études 1, 2 (0,65) et 4 (0,48).

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)

L'efficacité du benralizumab a été évaluée dans un essai clinique randomisé de non-infériorité, en double aveugle, contrôlée contre substance active, d'une durée de traitement de 52 semaines, chez des patients âgés de 18 ans et plus atteints de GEPA. Un total de 140 patients a été randomisé pour recevoir soit 30 mg de benralizumab, soit 300 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les patients inclus avaient des antécédents de forme récidivante ou réfractaire de la maladie et recevaient une dose stable de corticostéroïdes oraux (CSO ; ≥ 7,5 à ≤ 50 mg/jour de prednisolone/prednisone), avec ou sans traitement immunosuppresseur à une dose stable (à l'exclusion du cyclophosphamide). La médiane de la dose quotidienne de CSO était de 10 mg et 36% des patients recevaient un traitement immunosuppresseur. Les doses de CSO ont été réduites selon l'appréciation de l'investigateur. Les patients atteints de GEPA active menaçant un organe ou mettant en jeu le pronostic vital ont été exclus de l'essai.

Rémission
Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients en rémission, définie par un BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) = 0 (pas de vascularite active) et une dose de prednisolone/prednisone ≤ 4 mg/jour, aux semaines 36 et 48. Comme le montre le Tableau 8, le benralizumab a démontré sa non-infériorité par rapport au mépolizumab pour le critère d'évaluation principal. Les résultats pour la durée cumulée en rémission et les composantes de la rémission sont également présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8. Rémission et composantes de la rémission dans la GEPA

	Rémission (CSO≤4 mg/jour + BVAS=0)		CSO≤4 mg/jour		BVAS=0	
	Benra[a] N=70	**Mépo[b] N=70**	**Benra[a] N=70**	**Mépo[b] N=70**	**Benra[a] N=70**	**Mépo[b] N=70**
Patients en rémission aux Semaines 36 et 48						
Patients, n (%)[c]	40 (58)	40 (57)	42 (61)	41 (58)	58 (83)	59 (84)
Différences de taux de rémission (%)[c] (IC à 95 %) (valeur de p)	1,21 (-14,12 ; 16,53) (0,88)[d]		2,64 (-12,67 ; 17,95) (0,74)[d, e]		-1,17 (-13,27 ; 10,94) (0,85)[d, e]	
Durée cumulée sur 52 semaines, n (%)						
0 semaines[f] > 0 à < 12 semaines De 12 à < 24 semaines De 24 à < 36 semaines ≥ 36 semaines	9 (13) 13 (19) 8 (11) 20 (29) 20 (29)	15 (21) 10 (14) 8 (11) 19 (27) 18 (26)	9 (13) 11 (16) 9 (13) 19 (27) 22 (31)	12 (17) 12 (17) 8 (11) 18 (26) 20 (29)	0 0 2 (3) 6 (9) 62 (89)	0 2 (3) 2 (3) 7 (10) 59 (84)

N = nombre de patients dans l'analyse.

a. Benralizumab (Benra) 30 mg administrés toutes les 4 semaines.

b. Mépolizumab (Mépo) 300 mg administrés toutes les 4 semaines.

c. Pourcentages ajustés du modèle.

d. Utilisé pour les tests de supériorité.

e. Non formellement testé dans une procédure de test de multiplicité prédéfinie.

f. N'a obtenu aucune rémission à aucun moment.

La proportion de patients en rémission au cours des 24 premières semaines de traitement et qui restaient en rémission jusqu'à la semaine 52 était de 42 % pour le benralizumab et de 37 % pour le mépolizumab (différence de taux de réponse de 5,54 %, IC à 95 % : -9,30 ; 20,37, valeur de p 0,46).

En utilisant une définition alternative de rémission avec un BVAS=0 et une dose de prednisolone/prednisone ≤ 7,5 mg/jour, une efficacité identique entre les groupes a été observée pour ces critères d'évaluation.

Les patients ont atteint le critère principal de rémission dans tous les sous-groupes démographiques et ce quelques soient les caractéristiques des patients à l'inclusion.

Rechute
Le rapport de risque pour le délai avant la première rechute (vascularite, asthme ou naso-sinusienne) était de 0,98 (IC à 95 % : 0,53 ; 1,82, valeur de p nominale 0,95). Une rechute a été observée chez 30 % des patients sous benralizumab et 30 % des patients sous mépolizumab. Le taux de rechutes annualisé était de 0,50 pour les patients recevant du benralizumab *versus* 0,49 pour les patients recevant du mépolizumab (ratio de taux 1,03 ; IC à 95 % : 0,56 ; 1,90, valeur de p nominale 0,93). Les types de rechute étaient similaires pour les patients recevant du benralizumab ou du mépolizumab.

Corticostéroïdes oraux
La dose quotidienne moyenne de CSO au cours des semaines 48 à 52 est présentée dans le tableau 9. Une réduction de 100 % de la dose de CSO a été observée chez 41 % des patients recevant du benralizumab par rapport à 26 % de ceux recevant du mépolizumab (différence de 15,69 %, IC à 95 % : 0,67, 30,71, valeur de p nominale 0,04).

Tableau 9. Dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes oraux au cours des semaines 48 à 52 dans la GEPA

	Nombre (%) de patients	
	Benralizumab[a] (N=70)	**Mépolizumab[b] (N=70)**
0 mg >0 to ≤4,0 mg >4,0 to ≤7,5 mg >7,5 mg	29 (41) 19 (27) 15 (21) 7 (10)	19 (27) 30 (43) 13 (19) 8 (11)

N = nombre de patients dans l'analyse.
[a.] Benralizumab 30 mg administrés toutes les 4 semaines.
[b.] Mépolizumab 300 mg administrés toutes les 4 semaines.

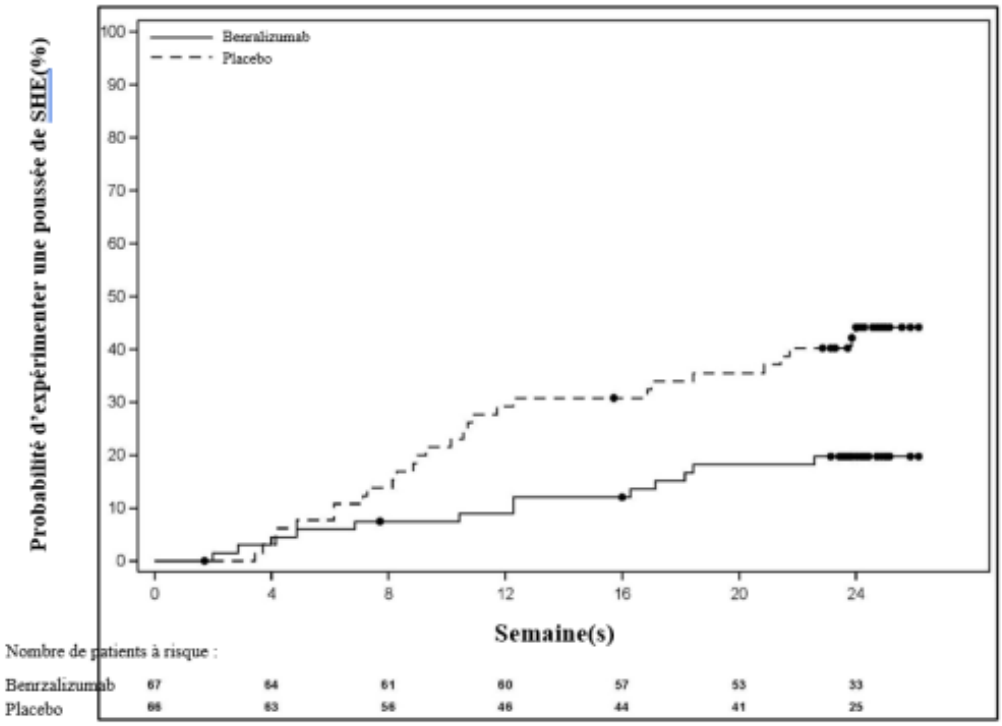
Questionnaire de contrôle de l'asthme-6 (ACQ-6)
La variation moyenne du ACQ-6 par rapport à la valeur initiale était de -0,57 pour le benralizumab contre -0,61 pour le mépolizumab (différence 0,05, IC à 95 % : -0,18, 0,27, valeur de p nominale 0,67).

Syndrome Hyperéosinophilique (SHE)

L'efficacité du benralizumab a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles et contrôlé par placebo, d'une durée de 24 semaines, chez des patients âgés de 12 ans et plus atteints de SHE (sans cause secondaire non hématologique secondaire identifiable). Au total, 133 patients (129 adultes et 4 adolescents) présentant des signes ou des symptômes d'une poussée de SHE ou ayant connu au moins deux poussées de SHE au cours des 12 derniers mois ont reçu un traitement randomisé. À l'inclusion, les patients présentaient un nombre d'éosinophiles sanguins ≥ 1 000 cellules/µL et suivaient un traitement stable contre le SHE depuis au moins 4 semaines. Les traitements pour le SHE comprenaient des corticostéroïdes oraux (CSO), des traitements immunosuppresseurs/cytotoxiques ou d'autres traitements symptomatiques associés au SHE. Les patients présentant des manifestations actives du SHE mettant en jeu leur pronostic vital, ou qui étaient positifs pour le gène de fusion FIP1L1-PDGFRA, ont été exclus de l'étude. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit 30 mg de benralizumab, soit un placebo administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, tout en poursuivant leur traitement de fond pour le SHE. Tous les patients randomisés ont montré une réponse aux corticostéroïdes (numération des éosinophiles sanguins < 1 000 cellules/µL) au traitement de 2 jours par CSO lors de l'inclusion. Trois patients classés comme présentant un chevauchement GEPA/SHE ont été inclus dans l'essai.

Le critère d'évaluation principal était le délai jusqu'à la première poussée de SHE, définie comme une manifestation clinique de SHE ou une anomalie biologique entraînant une augmentation ou l'ajout d'un traitement par CSO de 10 mg/jour ou plus pendant au moins 2 jours, ou une augmentation ou l'ajout d'un nouveau traitement cytotoxique et/ou immunosuppresseur, ou une hospitalisation. Le traitement par benralizumab a retardé le délai avant la première poussée de SHE (Figure 2) et a entraîné une réduction significative de 65 % du risque de survenue de la première poussée au cours de la période de traitement par rapport au placebo (HR : 0,35 ; IC à 95 % : 0,18, 0,69 ; p = 0,0024). De plus, une plus grande proportion de patients sous benralizumab n'a pas présenté de poussée (81 % contre 58 % sous placebo) et moins de patients ont présenté des poussées de SHE entraînant une augmentation de la dose de CSO sous benralizumab (12 [18 %]) par rapport au placebo (28 [42 %]), au cours de la période de traitement de 24 semaines.

Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier du délai jusqu'à la première poussée d'HES versus placebo



Les critères d'évaluation secondaires étaient la proportion de patients ayant présenté une poussée de SHE pendant la période de traitement, le taux de poussées de SHE, le délai jusqu'à la première rechute hématologique et la variation par rapport à la valeur initiale de la fatigue (Tableau 10). Tous les critères d'évaluation secondaires ont été jugés statistiquement significatifs.

Tableau 10. Critères d'évaluation secondaires, essai SHE

	Benralizumab[a] (N=67)	Placebo (N=66)
Proportion de patients ayant présenté une poussée de SHE		
Patients ayant présenté ≥1 poussée de SHE ou ayant abandonné l'étude[b], n (%)	15 (22)	30 (45)
Odds ratio[c] (IC à 95%)	0,31 (0,14; 0,69)	
Valeur de *p*	0,003	
% Réduction relative (risque relatif (IC à 95%))	52% (0,48 [0,29; 0,80])	
Taux de poussées de SHE		
Taux/an	0,41	1,23
Rate ratio[c] (IC à 95%)	0,34 (0,18; 0,63)	
Valeur de *p*	0,0008	
Délai avant la première rechute hématologique[d]		
Patients ayant présenté une rechute hématologique, n (%)	5 (7)	39 (59)
Hazard ratio[c] (IC à 95%)	0,08 (0,03; 0,20)	
Valeur de *p*	<0,0001	
Variation par rapport à la valeur initiale de la fatigue selon le questionnaire PROMIS Fatigue [e]		
Variation absolue par rapport à la valeur initiale du score T standardisé à la semaine 24, moyenne LS (IC à 95 %)	-8,6 (-10,6; -6,6)	-3,9 (-6,0; -1,8)
Différence par rapport au placebo (IC à 95%)	-4,7 (-7,6; -1,8)	
Valeur de *p*	0,0017	

a 30 mg de Benralizumab administré toutes les 4 semaines.
b Tous les patients ayant abandonné l'étude sans avoir connu de poussée (placebo, n = 2 ; benralizumab, n = 2) sont inclus dans l'analyse comme s'ils avaient connu une poussée.
c Un odds, ratio ou hazard ratio < 1 est favorable au benralizumab.
d Une rechute hématologique est définie par un nombre d'éosinophiles ≥ 1 000 cellules/µL.
e Échelle PROMIS (Patient Reported Outcomes Measurement Information System) Fatigue Short Form 7a : score T standardisé (intervalle de 29,4 à 83,2). Une diminution du score indique une amélioration. Une différence de traitement nominalement significative en matière de fatigue entre le benralizumab et le placebo a été observée à la semaine 4 et s'est maintenue tout au long de l'étude.

Immunogénicité

Au total, une réponse d'anticorps anti-médicament (ADA) apparue sous traitement s'est développée chez 107 des 809 (13 %) patients asthmatiques traités par le benralizumab selon le schéma posologique recommandé, dans les essais cliniques de phase 3 contrôlés contre placebo ayant évalué l'efficacité sur la réduction des exacerbations, avec des durées de traitement de 48 à 56 semaines. La plupart des anticorps étaient neutralisants et persistants. Les anticorps anti-benralizumab ont été associés à une augmentation de la clairance du benralizumab et une augmentation des taux d'éosinophiles sanguins chez les patients ayant des titres élevés d'ADA comparativement aux patients négatifs pour les anticorps. Dans de rares cas, les taux d'éosinophiles sanguins sont revenus aux valeurs avant traitement. Selon les données de suivi actuellement disponibles, il n'existe pas d'argument pour l'existence d'une association entre les taux d'ADA et l'efficacité ou la tolérance.

Après une deuxième année de traitement de ces patients asthmatiques dans le cadre des études cliniques de phase 3 contrôlées contre placebo, 18 autres patients sur 510 (4 %) présentaient de nouveaux anticorps apparus au cours du traitement. Dans l'ensemble, les taux sont restés stables ou ont diminué au cours de la deuxième année de traitement chez les patients dont les ADA étaient positifs dans les études précédentes. Il n'existe pas d'argument pour l'existence d'une relation entre les taux d'ADA et l'efficacité ou la tolérance.

Chez les patients atteints de GEPA, une réponse ADA apparue au cours du traitement s'est développée chez 6 des 67 patients (9 %) traités par benralizumab au cours de la période de traitement de 52 semaines contrôlée par traitement actif de phase 3. Une activité d'anticorps neutralisants a été détectée chez l'un des patients positifs à l'ADA.

Chez les patients atteints de SHE, une réponse ADA apparue au cours du traitement s'est développée chez 7 des 66 patients (11 %) traités par benralizumab au cours de la période de traitement de 24 semaines contrôlée par placebo de la phase 3. Au total, 2 patients (3 %) du groupe benralizumab ont développé des anticorps neutralisants.

Population pédiatrique

Asthme
Cent-huit adolescents asthmatiques âgés de 12 à 17 ans ont été inclus dans les études de phase III (étude 1 : n=53, étude 2 : n=55). Parmi les 108 patients, 46 ont reçu le placebo, 40 ont reçu le benralizumab une fois toutes les 4 semaines pour 3 doses, puis une fois toutes les 8 semaines et 22 ont reçu le benralizumab une fois toutes les 4 semaines. Dans ces études, le taux d'exacerbations de l'asthme chez les adolescents traités par le benralizumab administré selon le schéma posologique recommandé était de 0,70 (n = 40, IC à 95 % : 0,42, 1,18) contre 0,41 pour le placebo (n = 46, IC à 95 % : 0,23, 0,73) [ratio de taux 1,70, IC à 95 % : 0,78, 3,69].

Les adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 86) issus des études 1 et 2 ont poursuivi le traitement par le benralizumab dans l'étude 4 jusqu'à 108 semaines. L'efficacité et la tolérance étaient similaires à celles des études précédentes.

Dans une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique en ouvert, non contrôlée d'une durée de 48 semaines chez un nombre limité de patients âgés de 6 à 11 ans (n = 28) présentant un asthme sévère non contrôlé, l'amplitude de la diminution des éosinophiles sanguins était similaire à celle des adultes et des adolescents.

Aucune conclusion ne peut être tirée concernant l'efficacité sur l'asthme dans la population pédiatrique (voir rubrique 4.2).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le benralizumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'asthme (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le benralizumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la GEPA (voir la rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Syndrome Hyperéosinophilique (SHE)
4 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de SHE ont été inclus dans l'essai de phase 3 ; 3 d'entre eux ont reçu du benralizumab et 1 a reçu un placebo toutes les 4 semaines pendant 24 semaines. Un patient adolescent dans chaque groupe de traitement a présenté une poussée de SHE au cours de la période de traitement de 24 semaines.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le benralizumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le SHE (voir la rubrique 4.2 pour les d'informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du benralizumab ci-dessous sont basées sur les analyses pharmacocinétiques de population issues des essais sur l'asthme. La pharmacocinétique du benralizumab administré par voie sous-cutanée à des patients asthmatiques a été proportionnelle à la dose pour des doses comprises entre 2 mg et 200 mg.

Absorption

Après administration sous-cutanée à des patients asthmatiques, la demi-vie d'absorption était de 3,5 jours. Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population, la biodisponibilité absolue a été estimée à environ 59 % et il n'a pas été noté de différence cliniquement pertinente de biodisponibilité relative avec l'administration dans l'abdomen, la cuisse ou le bras.

Distribution

Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population, le volume de distribution central et périphérique du benralizumab est estimé à respectivement 3,1 L et 2,5 L chez un individu de 70 kg.

Biotransformation

Le benralizumab est un anticorps monoclonal de type IgG1 humanisé qui est dégradé par des enzymes protéolytiques largement distribuées dans l'organisme et non limitées au tissu hépatique.

Élimination

D'après l'analyse de pharmacocinétique de population, le benralizumab a montré une pharmacocinétique linéaire et il ne semble pas y avoir de voie de clairance médiée par un récepteur cible. La clairance (Cl) systémique estimée du benralizumab a été de 0,29 L/j. Chez les patients atteints de GEPA et de SHE, le modèle a estimé que la clairance systémique était approximativement de 0,22 L/j. Après l'administration sous-cutanée, la demi-vie d'élimination était d'environ 15,5 jours.

Populations particulières

Personnes âgées (≥ 65 ans)
L'analyse de pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence de différence de clairance du benralizumab entre les patients âgés par rapport à la population générale. Toutefois, aucune donnée n'est disponible chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Population pédiatrique
D'après l'analyse pharmacocinétique de population et les données des études cliniques, la pharmacocinétique du benralizumab chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'asthme était cohérente avec celle des adultes après prise en compte du poids corporel le cas échéant (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique du benralizumab chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de SHE (n=3), complétée par une modélisation et une simulation, était en général cohérente avec celle des adultes (voir rubrique 4.2)

Sexe, origine ethnique
L'analyse pharmacocinétique de population a indiqué l'absence d'effet significatif du sexe et de l'origine ethnique sur la clairance du benralizumab.

Insuffisance rénale
Aucune étude clinique spécifique visant à évaluer l'effet d'une insuffisance rénale sur le benralizumab n'a été conduite. Au vu des résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, la clairance du benralizumab était comparable chez les sujets ayant des valeurs de clairance de la créatinine comprises entre 30 et 80 mL/min et les patients ayant une fonction rénale normale. Les données disponibles chez les sujets dont les valeurs de clairance de la créatinine sont inférieures à 30 mL/min sont limitées. Toutefois, le benralizumab ne subit pas de clairance rénale.

Insuffisance hépatique
Il n'a pas été conduit d'étude clinique spécifique chez l'insuffisant hépatique. Les anticorps monoclonaux IgG ne sont en majorité pas éliminés par voie hépatique. Une modification de la fonction hépatique ne devrait donc pas influencer la clairance du benralizumab. Au vu des résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, les biomarqueurs de la fonction hépatique (ALAT, ASAT et bilirubine) à l'inclusion n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la clairance du benralizumab.

Interaction
Au vu des résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, les médicaments couramment administrés de façon concomitante (montelukast, paracétamol, inhibiteurs de la pompe à protons, macrolides et théophylline/aminophylline) n'ont eu aucun effet sur la clairance du benralizumab chez les patients asthmatiques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le benralizumab étant un anticorps monoclonal, aucune étude de génotoxicité ou de carcinogénicité n'a été menée.

Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité ou de toxicologie en administration répétée chez le singe n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. L'administration intraveineuse et sous-cutanée de benralizumab à des singes Cynomolgus a été associée à une réduction des nombres d'éosinophiles dans le sang périphérique et la moelle osseuse, sans effet toxique.

Grossesse

Dans une étude de développement pré et postnatal chez le singe Cynomolgus, le benralizumab n'a eu aucun effet sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal ou le développement postnatal.

Fertilité

Il n'a pas été mené d'étude spécifique chez les animaux. Aucune altération liée au benralizumab n'a été observée en ce qui concerne les paramètres de la reproduction du singe Cynomolgus mâle et femelle. L'examen de paramètres de substitution pour la fertilité (notamment le poids des organes et l'histopathologie des tissus reproducteurs) chez les animaux traités par le benralizumab n'a suggéré aucune altération de la fertilité. Cependant, dans les progénitures des singes ayant reçu une dose pendant la grossesse, il y avait une réduction des éosinophiles plasmatiques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine (pour ajuster le pH)
Chlorhydrate d'histidine monohydraté (pour ajuster le pH)
Tréhalose dihydraté
Polysorbate 20 (E 432)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Fasenra peut être conservé à température ambiante jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 14 jours. Après sa sortie du réfrigérateur, Fasenra doit être utilisé dans les 14 jours ou jeté.
Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler. Ne pas agiter. Ne pas exposer à la chaleur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie

Un mL de solution dans une seringue à usage unique en verre de type I avec une aiguille sertie en acier inoxydable de calibre 29 gauge (12,7 mm), un protège-aiguille rigide et un bouchon-piston recouvert d'un film de FluroTec. La seringue préremplie est équipée d'un protège-aiguille, d'une collerette de préhension et d'une tige de piston.

Boîte contenant 1 seringue préremplie.

Stylo prérempli

Un mL de solution dans une seringue à usage unique en verre de type I avec une aiguille sertie en acier inoxydable de calibre 29 gauge (12,7 mm), un protège-aiguille rigide et un bouchon-piston recouvert d'un film de FluroTec. Le stylo prérempli se compose de la seringue et d'un dispositif d'injection mécanique portatif (à ressort).

Boîte contenant 1 stylo prérempli.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant l'administration, laissez la seringue préremplie ou le stylo prérempli atteindre la température ambiante de 20 °C à 25 °C en laissant la boîte en dehors du réfrigérateur pendant environ 30 minutes.

Inspecter visuellement Fasenra à la recherche de particules ou d'un changement de coloration avant l'administration. Fasenra est une solution claire à opalescente, incolore à jaune, et peut contenir quelques particules translucides ou blanches à presque blanches.
Ne pas utiliser Fasenra si le liquide est trouble, décoloré ou s'il contient de grosses particules ou des particules étrangères.

Des informations et instructions supplémentaires pour la préparation et l'administration de Fasenra à l'aide de la seringue préremplie ou du stylo prérempli sont données dans la notice et dans la rubrique « Instructions pour l'administration ».

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1252/0011 seringue préremplie
EU/1/17/1252/002 1 stylo prérempli

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 08 Janvier 2018
Date du dernier renouvellement : 15 Septembre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.