

Direction Europe et Innovation

Pôle accès précoces et accès compassionnels

CIS 6 356 213 4

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

« FASENRA 30 mg, solution injectable en seringue préremplie »

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 03/05/2024 complétée le 14/05/2024

Nom du demandeur : ASTRAZENECA

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : FASENRA 30 mg, solution injectable en seringue préremplie

DCI/nom de code : benralizumab

Indication thérapeutique revendiquée :

FASENRA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de granulomatose éosinophilique avec polyangéite et non répondeurs à mépolizumab.

Avis de l'ANSM :

L'ANSM ne peut attester d'une forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «FASENRA 30 mg, solution injectable en seringue préremplie » dans l'indication thérapeutique revendiquée en l'état des données disponibles.

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe.

Fait à Saint-Denis,

Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Annexe : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce (AAP) est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

La spécialité FASENRA 30 mg, solution injectable en seringue préremplie bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne, depuis le 8 janvier 2018 dans l'indication thérapeutique suivante : « 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 »

La présente demande d'AAP concerne l'utilisation de cette spécialité dans l'indication : « FASENRA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de granulomatose éosinophilique avec polyangéite et non répondeurs à mépolizumab. »

Parallèlement à la soumission de cette demande d'AAP, FASENRA fait également l'objet d'une demande d'extension d'indication dans l'indication : «traitement additionnel chez les patients adultes, des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) ». Cette demande est en cours d'évaluation coordonnée par l'agence européenne du médicament.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique et préclinique :

Le médicament disposant déjà d'une AMM, la qualité pharmaceutique et les données précliniques sont démontrées pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- Au plan clinique :

Le benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG1, kappa), afucosylé, anti-éosinophiles, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Il se lie spécifiquement à la sous-unité alpha du récepteur humain de l'interleukine 5 (IL-5R α). 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 Fc γ R111 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.

Besoin médical / nombre de patients estimés :

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA, anciennement syndrome de Churg-Strauss) est une maladie auto-immune rare appartenant au groupe des vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) qui affecte les vaisseaux sanguins de petits calibres. Il existe trois vascularites à ANCA, la GEPA est la plus rare d'entre elles ; les autres sont la granulomatose avec polyangéite (GPA) et la polyangéite microscopique (MPA). La GEPA se distingue des autres vascularites associées aux ANCA par son tableau clinique associant un asthme d'apparition tardive corticodépendant et une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire.

Les manifestations systémiques de la GEPA peuvent toucher tous les organes et tous les tissus avec des atteintes respiratoires (asthme dans 90% des cas), neurologiques (très fréquentes), cutanées (40 à 70% des cas), gastro-intestinales (facteurs pronostiques péjoratifs de la GEPA), cardiaques (manifestations les plus sévères et premières causes de mortalité), musculosquelettiques et rénales (atteintes rares).

Il s'agit d'une maladie grave, associée à 3 types de lésions : une vascularite nécrosante touchant les artères et les veines de petits calibres, une infiltration éosinophilique tissulaire et des granulomes extravasculaires. Ces

lésions sont irréversibles et associées à de nombreuses atteintes fonctionnelles d'organes dont les plus graves sont d'ordre gastro-intestinales, cardiaques et pulmonaires.

Bien que le pronostic de la GEPA ait été amélioré depuis l'apparition des corticoïdes oraux (CSO), et dans certains cas des immunosuppresseurs, les rechutes peuvent être sévères et être à l'origine de décès. Chaque rechute expose le patient à des atteintes tissulaires et organiques irréversibles. Dans la série publiée par le groupe français d'études des vascularites (GFEV), le taux de survie était de 79% à 10 ans et le taux de survie sans rechute de 54% à 10 ans. La principale cause de décès est l'atteinte cardiaque, surtout par insuffisance cardiaque et la présence d'une cardiomyopathie augmente le risque de mortalité des patients avec GEPA. Sa prévalence en Europe est estimée à 1,5 pour 100 000 personnes.

Les patients atteints de GEPA ont une qualité de vie altérée par rapport à la population générale. L'étude de Sokolowska et al. rapporte une diminution des scores de qualité de vie par rapport à la population générale dans toutes les dimensions du questionnaire SF-36v2 : activité physique, vie et relation avec les autres, douleurs physiques, santé générale perçue, vitalité, limitations dues à l'état psychique et à l'état physique ainsi que santé psychique et vitalité. La fatigue est l'un des principaux symptômes déclaré par les patients comme ayant un impact sur leur vie quotidienne, réduisant leur capacité à maintenir un emploi stable.

L'utilisation des corticoïdes oraux (CSO) à dose élevée et des immunosuppresseurs constitue la base du traitement de la GEPA. La stratégie thérapeutique est orientée selon le score pronostique FFS : Dans les GEPA réfractaires ou résistantes aux CSO +/- immunosuppresseurs, le seul traitement disponible est le mépolizumab (NUCALA) ; cependant 47% des patients traités par mépolizumab n'atteignent pas la rémission clinique (contre 81% dans le groupe placebo), 43% rechutent à la fin de l'étude (52 semaines) et enfin environ 80% des patients avaient encore besoin de corticoïdes oraux à la fin de l'étude.

Données d'efficacité et sécurité

FASENRA 30 mg, solution injectable se présente en seringue préremplie contenant 30 mg de benralizumab pour une seringue de 1 mL.

L'indication revendiquée est « le traitement des patients adultes atteints de granulomatose éosinophilique avec polyangéite et non répondeurs à mépolizumab », la non-réponse au mépolizumab étant définie comme les patients en échec (primaire [réfractaires] ou secondaire [récidivants]) de la rémission (définie par le Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS]=0 ET une dose de CSO \leq 4 mg/jour).

La demande d'AP s'appuie sur l'étude clinique pivotale MANDARA. Il s'agit d'une étude de non-infériorité, contrôlée (versus mépolizumab), randomisée, en double aveugle, multicentrique, en groupes parallèles, qui a évalué l'efficacité et la sécurité du benralizumab (30 mg par injection sous-cutanée (SC) 1 fois par mois) par rapport au mépolizumab (3 injections de 100 mg par injection SC 1 fois par mois) dans le traitement de patients atteints de GEPA sous corticothérapie avec ou sans traitement immunosuppresseur stable.

La dose testée de 30 mg par injection SC toutes les 4 semaines est différente de celle de l'AMM actuelle (injection de 30 mg toutes les 8 semaines après les 3 premières doses).

L'analyse des données de cette étude ne permet pas d'appréhender la pertinence de la taille de l'effet du benralizumab par rapport au mépolizumab sur les taux de rémission. Cet aspect est en cours de discussion au niveau européen.

Par ailleurs, les patients inclus dans l'étude MANDARA ne correspondent pas à la population cible de la demande d'AP, à savoir les patients ayant reçu un traitement préalable par le mépolizumab. En effet, le traitement préalable par mépolizumab était un critère d'exclusion de cette étude. A noter, que dans le cadre de l'évaluation de la demande d'extension d'indication de l'AMM, des objections majeures ont été émises et sont toujours à ce jour en cours de discussion au niveau européen.

Afin d'apporter des données chez des patients ayant reçu un traitement préalable par le mépolizumab, le demandeur a fourni une seconde étude, l'étude COTTU. Il s'agit d'une étude française, rétrospective, observationnelle, multicentrique, ayant étudié l'efficacité et la tolérance du benralizumab chez des patients

adultes ayant une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) en rechute ou réfractaire, qu'ils aient ou non déjà été traités par le mépolizumab.

Dans cette étude, le niveau de preuve est faible car entaché de risques de biais liés à la nature descriptive et rétrospective de l'essai (sélection et examen des dossiers médicaux existants par l'investigateur), à l'absence de groupe contrôle (les comparaisons ne se font qu'entre patients ayant reçu préalablement ou pas du mépolizumab, sans information sur la posologie), ce qui limite la capacité à établir une relation de cause à effet, au fait d'être multicentrique, sans protocole strict d'analyse (hétérogénéité dans les protocoles de traitement, dans la rigueur du suivi, et dans l'évaluation des résultats), ce qui peut affecter l'extrapolabilité des résultats, au faible nombre de patients (31) ayant été préalablement sous mépolizumab, et dont seulement 8 ont préalablement reçu le mépolizumab à la posologie prescrite en cas de GEPA. Le niveau de preuve est également faible par l'absence d'une analyse statistique pertinente ciblée spécifiquement sur le sous-groupe des patients répondeurs prétraités par mépolizumab. Enfin, l'efficacité du benralizumab rapportée dans cette étude, n'est pas en rapport avec la posologie demandée dans le cadre du traitement de la GEPA (de 30 mg par injection SC 1 fois par mois) tel qu'effectué dans l'étude MANDARA. En conclusion, l'étude COTTU ne peut permettre de mettre en évidence une efficacité quantifiable et extrapolable du benraluzimab chez les patients dans les conditions de la demande d'AP.

En conclusion, les données déposées à l'appui de la demande d'AP ne permettent pas à ce jour de démontrer une efficacité de FASENRA dans l'indication revendiquée par le laboratoire.

Conclusion :

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM ne peut attester, à ce jour, d'une forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « FASENRA » dans l'indication thérapeutique « FASENRA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de granulomatose éosinophilique avec polyangéite et non répondeurs à mépolizumab. »