

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

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

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).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Fasenra doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme sévère.

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

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. Ne pas administrer de double dose pour compenser l'oubli.

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

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 âgés de 6 à 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de 6 à 11 ans. Les données actuellement disponibles chez les enfants âgés de 12 à moins de 18 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.

Mode d'administration

Fasenra est administré par injection sous-cutanée.

L'injection sera réalisée dans la cuisse ou dans l'abdomen. 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 (Fasenra Pen) 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

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.

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 Fasentra (voir rubrique 4.3). Dans la pratique clinique, les patients doivent être surveillés pendant une période suffisante après l'administration de Fasentra.

En cas de réaction d'hypersensibilité, Fasentra doit être arrêté définitivement et un traitement adapté sera 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 Fasentra 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 Fasentra. Si le patient contracte l'infection au cours du traitement par Fasentra et s'il ne répond pas au traitement antihelminthique, il est recommandé d'interrompre le traitement par Fasentra jusqu'à la résolution de l'infection.

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

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.

Il est préférable d'éviter l'utilisation de Fasentra 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 Fasentra 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

Fasentra 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

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont les céphalées (8 %) et les pharyngites (3 %). Des réactions anaphylactiques ont été rapportées.

Tableau des effets indésirables

Un total de 2 514 patients, dont 1 663 présentant un asthme sévère à éosinophiles non contrôlé, a reçu le benralizumab au cours d'études cliniques d'une durée de 48 à 56 semaines.

La fréquence des effets indésirables a été définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ 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	Effet indésirable	Fréquence
Infections & infestations	Pharyngite*	Fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité**	Fréquent
	Réaction anaphylactique	Indéterminé
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre,	Fréquent
	Réaction au site d'injection	

*La pharyngite était définie par les termes préférentiels groupés suivants : « Pharyngite », « Pharyngite bactérienne », « Pharyngite virale », « Pharyngite à streptocoques ».

**Les réactions d'hypersensibilité étaient définies par les termes préférentiels groupés suivants : « Urticaire », « Urticaire papuleuse » et « Éruption cutanée ». Voir rubrique 4.4, exemples des manifestations associées ayant été rapportées et leur délai de survenue.

Description d'un effet indésirable particulier

Réactions au site d'injection

Dans les études contrôlées contre placebo, 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.

Tolérance à long terme

Au cours d'une étude d'extension de 56 semaines des études 1, 2 et 3 chez des patients asthmatiques, 842 patients ont été traités par Fasenna 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.

Population pédiatrique

Les données sont limitées chez les patients pédiatriques (voir la rubrique 5.1). 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.

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 le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

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 à la sous-unité alpha du récepteur humain de l'interleukine 5 (IL-5R α) avec une affinité et une spécificité élevées. 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 RIII 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

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.

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 SC. 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

L'efficacité de Fasentra 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, Fasentra 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 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 d'administration ont été étudiés dans les essais 1, 2 et 3, le schéma d'administration recommandé pour Fasentra 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 d'administration 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 sous traitement 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 Fasentra 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	
	Fasenra	Placebo	Fasenra	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 Fasenra 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 Fasenra 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 de Fasenra a été observée pour le questionnaire de contrôle de l'asthme (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/ μ L

	Étude 1		Étude 2	
	Fasenra (n ^a =267)	Placebo (n ^a =267)	Fasenra (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/ μ L

	Étude 1		Étude 2	
	Fasenra (N=267)	Placebo (N=267)	Fasenra (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)	

Étude de réduction de la dose de corticoïdes oraux

L'étude 3 a évalué l'effet de Fasenra sur la réduction de l'utilisation d'un traitement d'entretien par corticoïdes oraux. 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 de Fasenra sur la réduction de la dose de CO, étude 3

	Fasenra (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 <i>p</i>	< 0,001	

	Fasenra (N=73)	Placebo (N=75)
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*	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)	

* 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.

Etude d'extension à long terme

L'efficacité et la tolérance à long terme de Fasenra 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 de Fasenra 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.

A la dose recommandée, 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 Fasenra 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)	Fasenra (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

- 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.
- 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).
- 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)

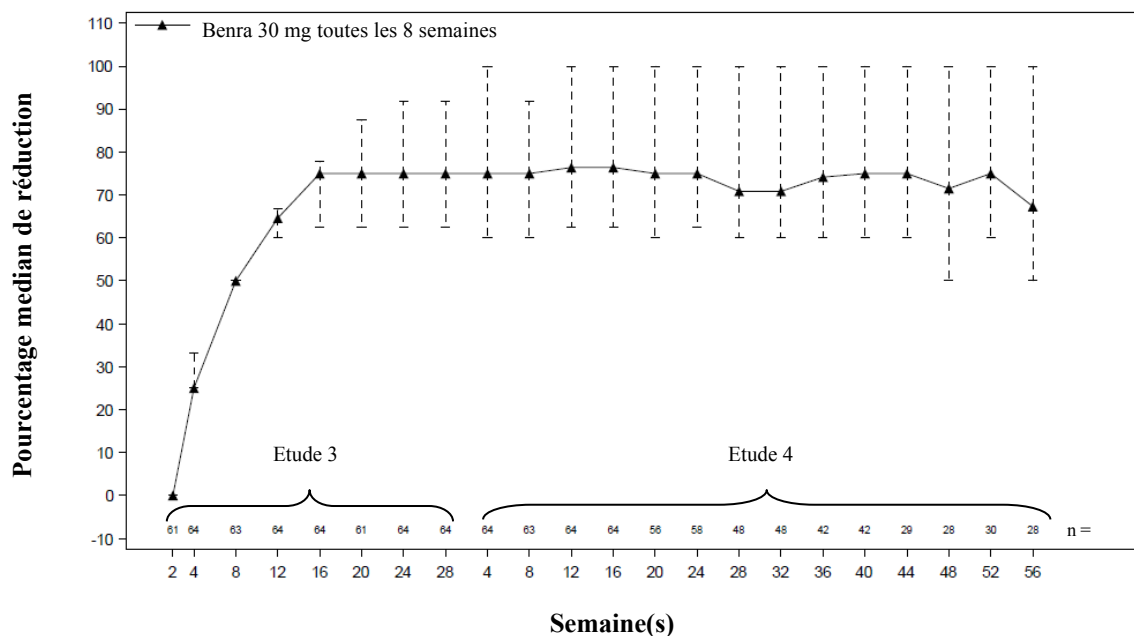
n= nombre de patients pour lesquels les données sont disponibles à un moment donné. DS = déviation standard

- Taux d'éosinophiles à l'inclusion ≥ 300 cellules/ μL et corticothérapie inhalée à dose élevée : administration de Fasenna à la dose recommandée.
- L'analyse intégrant les données de référence des études 1 et 2 comprend les adultes et les adolescents.
- Analyse intégrant les données à la fin du traitement de l'étude 1 (semaine 48) et de l'étude 2 (semaine 56).
- La fin du traitement pour l'étude 4 était la semaine 48 (dernier point pour les données chez les adultes et les adolescents).
- L'inclusion est la période avant le traitement par Fasenna 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 Faserna 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.

Immunogénicité

Au total, une réponse d'anticorps anti-médicament (ADA) apparue sous traitement s'est développée chez 107 des 809 (13 %) patients traités par Faserna selon le schéma d'administration 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'anticorps anti-médicament 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'anticorps anti-médicament et l'efficacité ou la tolérance.

Après une deuxième année de traitement de ces patients dans le cadre des études cliniques de phase 3 contrôlés 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 anticorps anti-médicament étaient positifs dans les études précédentes. Il n'existe pas d'argument pour l'existence d'une relation entre les taux d'anticorps anti-médicament et l'efficacité ou la tolérance.

Population pédiatrique

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 Faserna une fois toutes les 4 semaines pour 3 doses, puis une fois toutes les 8 semaines et 22 ont reçu Faserna une fois toutes les 4 semaines. Dans ces études, le taux d'exacerbations de l'asthme chez les adolescents traités par Faserna 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 Fasentra dans l'étude 4 jusqu'à 108 semaines. L'efficacité et la tolérance étaient similaires à celles des études précédentes.

Aucune conclusion ne peut être tirée concernant l'efficacité sur l'asthme dans la population pédiatrique.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Fasentra dans la population pédiatrique âgée de 0 à moins de 6 ans dans l'asthme (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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. Après l'administration sous-cutanée, la demi-vie d'élimination était d'environ 15,5 jours.

Populations particulières

Patients âgés (≥ 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

Une analyse de pharmacocinétique de population chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans a indiqué que la pharmacocinétique du benralizumab est similaire à celle observée chez les adultes. Le benralizumab n'a pas été étudié chez les enfants (entre 5 et 11 ans) (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 sont en majorité 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.

Interactions médicamenteuses

Il n'est pas attendu d'effet du benralizumab sur la pharmacocinétique des médicaments administrés de façon concomitante. 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 carcinogénéicité 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
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Tréhalose dihydraté
Polysorbate 20
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 la seringue préremplie/le stylo prérempli (Fasenra Pen) 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 préremplie 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 FluoroTec dans un dispositif de sécurité passif.

Boîte contenant 1 seringue préremplie à usage unique.

Stylo prérempli

Un mL de solution dans un stylo prérempli stérile, 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 recouvert d'un film de FluoroTec dans un stylo prérempli.

Boîte contenant 1 stylo prérempli à usage unique (Fasenra Pen).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Fasenra, solution injectable, se présente dans une seringue préremplie ou un stylo prérempli stérile à usage unique et individuel. Ne pas agiter. Ne pas congeler.

Avant l'administration, la boîte sera maintenue à température ambiante pendant environ 30 minutes afin de réchauffer suffisamment le produit.

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 (Fasenra Pen) 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
S-151 85 Södertälje
Suède

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

EU/1/17/1252/001 1 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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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