

N/Réf. : 6 898 131 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
TEZEPELUMAB ASTRAZENECA 210 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 : 06/01/2022, complétée le 28/02/2022, le 15/03/2022 et le 21/03/2022

Nom du demandeur : ASTRAZENECA

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) :

TEZEPELUMAB ASTRAZENECA 210 mg, solution injectable en seringue préremplie

DCI/nom de code : Tézépélumab

Indication thérapeutique revendiquée :

Tézépélumab est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus, non contrôlé malgré les traitements non biologiques de palier 5 GINA :

- non allergique avec un taux d'éosinophiles < 150 cellules/ μ L et une fraction du FeNO < 20 ppb,
- ou non répondeur ou non éligible aux traitements biologiques disponibles.

Avis de l'ANSM :

- L'ANSM ne peut attester de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament TEZEPELUMAB ASTRAZENECA 210 mg, solution injectable en seringue préremplie dans les indications thérapeutiques revendiquées. La motivation scientifique du présent avis figure en annexe.

Date :

01 AVR. 2022

Signature :

Dr Caroline SEMAILLE

**Directrice générale adjointe
chargée des opérations**

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Annexe 1 : 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 Haute Autorité de Santé après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Le dossier à l'appui de cette demande d'accès précoce regroupe des données requises en termes de qualité pharmaceutique, pharmacodynamique/toxicologique/préclinique et clinique déposées dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée, en cours d'évaluation auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

Au plan de la qualité pharmaceutique :

Le produit proposé pour une mise à disposition dans le cadre de cet accès précoce est celui utilisé dans un essai clinique et par ailleurs celui faisant l'objet de la demande d'AMM. La qualité pharmaceutique de ce médicament est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients pour son utilisation dans le cadre de cette demande.

Au plan pharmacodynamique/toxicologique/préclinique :

Le tézépélumab est un anticorps monoclonal humain (IgG2 λ) anti-TSLP qui se lie à la lymphotoïétine stromale thymique (TSLP) humaine avec une affinité élevée et bloque son interaction avec le récepteur TSLP hétérodimérique. La TSLP, une cytokine dérivée des cellules épithéliales notamment respiratoires, agit en amont dans la cascade inflammatoire de l'asthme. Les études ont montré que l'inhibition de la TSLP inhibe plusieurs voies de l'inflammation et réduit la production de biomarqueurs et cytokines associés à l'inflammation des voies respiratoires (par exemple : éosinophiles sanguins, IgE, FeNO, l'IL-5 et l'IL-13).

Au plan toxicologique, le tézépélumab ne se fixant que sur le TSLP humain et chez le singe cynomolgus, il n'a pu être étudié d'un point de vue toxicologique que chez le singe cynomolgus. Le tézépélumab administré par voie sous-cutanée jusqu'à 6 mois chez le singe cynomolgus n'a pas montré de toxicité particulière avec des marges de sécurité suffisantes par rapport à l'exposition observée en clinique. Le tézépélumab n'a pas montré de toxicité dans une étude d'embryo-foetotoxicité conduite chez le singe cynomolgus. Une étude de fertilité dédiée n'a pu être réalisée, mais l'impact de l'administration de tézépélumab sur la fertilité a été investiguée dans le cadre de l'étude 6 mois chez le singe et n'a pas montré d'effets.

Au plan clinique :

A l'appui de sa demande d'AAP, le laboratoire a fourni un argumentaire de synthèse des données cliniques disponibles accompagnés des rapports d'études des essais cliniques de phase IIb « PATHWAY » et phase III « NAVIGATOR », « CASCADE » et « SOURCE » qui sont également soumis pour la demande d'AMM en cours d'évaluation. Il est également fait mention d'une étude d'extension intitulée « DESTINATION », actuellement en cours, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance à long terme du tézépélumab en incluant les patients éligibles à l'issue des essais NAVIGATOR et SOURCE. L'étude est présentée dans le dossier mais les résultats ne sont pas disponibles à ce jour.

Le consensus international GINA pour la prise en charge de l'asthme distingue 2 phénotypes inflammatoires de l'asthme. Le phénotype inflammatoire de type 2 est défini par un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/ μ l ou un taux FeNO ≥ 20 ppb ou une origine allergique selon l'évaluation clinique. Les patients avec un asthme de phénotype inflammatoire de type 2 sont éligibles aux biothérapies de type 2 actuellement disponibles.

Les asthmes non allergiques avec un taux d'éosinophiles sanguins < 150 cellules/ μ l ET un taux FeNO < 20 ppb correspondent aux asthmes de phénotypes inflammatoire non de type 2 ciblés par la présente demande d'AAP. Aucune biothérapie n'est aujourd'hui disponible dans le traitement de l'asthme sévère non de type 2. (ref : GINA Asthme Difficile à Traiter et Asthme Sévère. 2021).

L'indication revendiquée par le laboratoire dans le cadre de la demande d'AMM européenne est « *Tézépélumab est indiqué chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère* ». Cette indication large est en cours d'évaluation au niveau européen.

Le présent avis est centré sur l'évaluation du bénéfice/risque de la spécialité dans l'indication restreinte aux caractéristiques phénotypiques spécifiquement revendiquées dans le cadre d'un accès précoce.

Données d'efficacité

Les quatre études cliniques présentées à l'appui de cette demande d'accès précoce ont inclus des patients asthmatiques sévères répondant au palier 4 ou 5 de GINA quel que soit leur phénotype inflammatoire en termes de taux d'éosinophiles sanguins, de FeNO et de statut allergique défini par la présence ou non d'IgE spécifiques à l'inclusion.

Aucune étude n'a été conçue pour une évaluation spécifique de l'efficacité de tézépélumab dans la population des patients de phénotype inflammatoire non de type 2 ciblée par la présente demande d'accès précoce c'est-à-dire ne présentant aucun des critères caractérisant une inflammation résiduelle des voies respiratoire de type 2 selon la définition de GINA.

Une analyse complémentaire a été effectuée *a posteriori* en regroupant les données issues des patients asthmatiques non allergiques avec un taux d'éosinophiles < 150 cellules/ μ L ET une fraction du FeNO < 20ppb incluses dans les études NAVIGATOR et PATHWAY (dose de tezepelumab 210 mg toutes les 4 semaines) compte tenu des faibles effectifs de ces patients "triples négatifs" dans chacune des études et des similitudes de ces 2 études en termes de doses, durée de traitement et critères d'inclusion. Cette analyse porte sur un total de 85 patients (soit 4% de l'effectif global de l'analyse groupée) avec 46 patients traités par tézépélumab et 56 patients traités par placebo.

Cette analyse décrit une réduction du risque d'exacerbations de l'asthme avec tézépélumab par rapport au placebo de 40% (rapport des taux HR= 0,60 (IC95% [0,28 ; 1,25] ; non statistiquement significatif).

Le gain de VEMS pré-bronchodilatateur par rapport au placebo est de 10mL (IC95% : -0,17 ; 0,18), $p=0,953$.

Il n'est pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur les scores de contrôle de l'asthme (score ACQ-6) et de la qualité de vie (score AQLQ+12).

Globalement, l'interprétation des résultats de cette analyse est incertaine compte tenu de sa détermination *a posteriori*, sur des groupes mal équilibrés à l'inclusion et de faible effectif.

En outre, les analyses en sous-groupe dans les études cliniques individuelles montrent un effet de tézépélumab sur les exacerbations d'asthme, le VEMS, les scores de qualité de vie ou de contrôle de l'asthme ainsi que sur la réduction de la corticothérapie orale qui diminue nettement avec les taux décroissants d'éosinophiles sanguins et de FeNO pour atteindre des valeurs minimales possiblement non différentes du placebo ou même en faveur du placebo dans les différentes analyses en sous-groupes des patients avec des éosinophiles sanguins < 150 cellules/ μ L ou dans ceux définis par FeNO < 25 ppb.

Ainsi, en l'absence d'étude spécifique dans l'indication revendiquée, de l'interprétation incertaine d'une analyse regroupée *a posteriori* et compte tenu des résultats observés dans les analyses en sous-groupes des études cliniques disponibles, il ne peut être considéré que l'efficacité de tézépélumab dans l'indication revendiquée chez les patients non allergiques avec un taux d'éosinophiles < 150 cellules/ μ L et FeNO < 20 ppb est formellement démontrée.

De même, il n'a pas été conduit d'études comparatives ou après échec aux autres biothérapies actuellement indiqués dans l'asthme de type 2. Les données présentées par le demandeur pour étayer l'indication chez les patients non répondeurs ou non éligibles aux traitements biologiques disponibles revendiquée pour la présente demande d'AAP sont limitées au sous-groupe de l'étude NAVIGATOR de 81 patients (tézépélumab : $n=45$; placebo : $n=36$) ayant été traités par omalizumab avant l'inclusion dans cette étude et ayant arrêté ce traitement sans que les motifs d'arrêt préalables ne soient définis (échec au traitement, intolérance ou autres...). Ainsi, l'indication également revendiquée dans les asthmes sévères de palier 5 de GINA chez les patients « non répondeurs ou non éligibles aux traitements biologiques disponibles » qui correspondrait donc *a priori* à des phénotypes inflammatoires de type 2 en échec ou intolérants aux biothérapies actuellement disponibles, relève plus d'une hypothèse pharmacodynamique au regard de la nécessité d'une alternative en pratique clinique pour des cas individuels d'asthme sévère difficile à traiter, que d'une véritable démonstration de l'efficacité de tézépélumab dans les situations d'échecs.

Données de sécurité

L'évaluation de la sécurité clinique du tézépélumab repose sur l'analyse des données issues des quatre études cliniques disponibles précitées NAVIGATOR, PATHWAY, CASCADE et SOURCE avec une durée d'exposition allant jusqu'à 52 semaines, qui n'ont rapporté que des effets indésirables d'intensité légère à modérée et d'évolution réversible (céphalées, asthme, érythème au point d'injection, fatigue, arthralgies, myalgies et

infections des voies respiratoires supérieures) avec un profil de sécurité acceptable sans signal particulier. Les données de sécurité issues de l'étude à long terme intitulée « DESTINATION » n'ont pas été fournies.

En conclusion, les données disponibles à ce jour ne permettent pas de déterminer un rapport bénéfice/risque favorable justifiant une autorisation dans le cadre de la procédure d'accès précoce dans l'indication revendiquée.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM ne peut attester de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament **TEZEPELUMAB ASTRAZENECA 210 mg, solution injectable en seringue préremplie** dans les indications thérapeutiques :

Tézépélumab est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus, non contrôlé malgré les traitements non biologiques de palier 5 GINA :

- non allergique avec un taux d'éosinophiles < 150 cellules/ μ L et une fraction du FeNO < 20 ppb,
- ou non répondeur ou non éligible aux traitements biologiques disponibles.