

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

tézépélumab

**TEZSPIRE 210 mg,**

solution injectable en seringue préremplie

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 30 novembre 2022

→ Asthme

→ Secteurs : Ville et Hôpital

**L'essentiel**

**Avis favorable** au remboursement de TEZSPIRE (tézépélumab) chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond.

**Quel progrès ?**

Progrès thérapeutique dans la prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond.

**Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

Les objectifs de la prise en charge pharmacologique de l'asthme résident dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant : la réduction des symptômes, la prévention des exacerbations, la réduction des limitations dans la vie quotidienne et la limitation des effets indésirables dus aux traitements pharmacologiques.

La prise en charge thérapeutique repose principalement sur deux types de médicaments visant à agir sur le bronchospasme d'une part, et sur l'inflammation sous-jacente d'autre part. On distingue traditionnellement :

- les traitements de la crise : les bronchodilatateurs bêta-2 agonistes inhalés de courte durée d'action (SABA) ;
- les traitements de fond : les corticostéroïdes inhalés (CSI) en monothérapie ou en association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA).

Cette dichotomie thérapeutique est actuellement en train de s'estomper, dans la mesure où il a été montré que le traitement de la crise par une association de formotérol (LABA) et de corticoïde inhalé permet une diminution des exacerbations sévères.

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité de la maladie. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité avec une escalade thérapeutique en cas de non-contrôle ou de contrôle partiel de l'asthme. La stratégie d'adaptation des traitements est définie par le GINA. L'asthme sévère correspond aux paliers 4 et 5 :

- palier 4 : asthme nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose moyenne et de formotérol (traitement de fond préférentiel) ;
- palier 5 : asthme de palier 4 non contrôlé nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à forte dose et de formotérol, avec au besoin l'adjonction d'un traitement biologique en fonction du phénotype de l'asthme.

Dans tous ces cas, le traitement de la crise à privilégier est celui d'une association formotérol/corticoïde inhalé de faible dose.

Avant de conclure à un asthme non contrôlé impliquant une éventuelle escalade thérapeutique, il convient d'éliminer un diagnostic différentiel, d'évaluer l'observance du traitement, de vérifier et de corriger éventuellement la technique d'inhalation, de rechercher et traiter les facteurs aggravants (tabac, allergènes domestiques, environnement professionnel...) et les pathologies associées.

L'escalade thérapeutique de l'asthme sévère fait appel en dernier recours à la corticothérapie par voie orale et aux biothérapies. Parmi les biothérapies, l'omalizumab (XOLAIR) dans l'asthme sévère allergique, le benralizumab (FASENRA) et le mépolizumab (NUCALA) dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles, et le dupilumab (DUPIXENT) dans l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2 ont actuellement l'AMM en France.

### **Place du médicament**

TEZSPIRE (tézipélumab) est une alternative thérapeutique qui entre dans le cadre d'un traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose et un autre traitement de fond à visée symptomatique chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus.

Dans l'asthme corticodépendant, les résultats d'une étude ont montré que TEZSPIRE (tézipélumab) ne permet pas une épargne cortisonique.

Selon le GINA 2022, TEZSPIRE (tézipélumab) peut être utilisé dans la prise en charge des patients asthmatiques de palier 5, ayant ou non une inflammation de type 2.

Ainsi, les patients susceptibles d'être traités par TEZSPIRE (tézipélumab) sont des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond.

En l'absence de comparaison directe par rapport aux autres produits biologiques (cf. 5.1 Comparateurs cliniquement pertinents), la place de TEZSPIRE (tézipélumab) parmi les autres produits biologiques disponibles dans l'asthme sévère reste à préciser.

<b>Motif de l'examen</b>	Inscription
<b>Indication concernée</b>	« Tezspire est indiqué chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond. »
<b>SMR</b>	<b>IMPORTANT</b>
<b>ASMR</b>	TEZSPIRE (tézipélumab) apporte une amélioration du service médical rendu <b>mineure (ASMR IV) dans la prise en charge</b> de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond, au même titre que DUPIXENT (dupilumab), FASENRA (benralizumab), NUCALA (mépolizumab), et XOLAIR (omalizumab).
<b>ISP</b>	TEZSPIRE (tézipélumab) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>TEZSPIRE (tézipélumab) est une alternative thérapeutique qui entre dans le cadre d'un traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose et un autre traitement de fond à visée symptomatique chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus.</p> <p>Dans l'asthme corticodépendant, les résultats d'une étude ont montré que TEZSPIRE (tézipélumab) ne permet pas une épargne cortisonique.</p> <p>Selon le GINA 2022, TEZSPIRE (tézipélumab) peut être utilisé dans la prise en charge des patients asthmatiques de palier 5, ayant ou non une inflammation de type 2.</p> <p>Ainsi, les patients susceptibles d'être traités par TEZSPIRE (tézipélumab) sont des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond.</p> <p>En l'absence de comparaison directe par rapport aux autres produits biologiques (cf. 5.1 Comparateurs cliniquement pertinents), la place de TEZSPIRE (tézipélumab) parmi les autres produits biologiques disponibles dans l'asthme sévère reste à préciser.</p>
<b>Population cible</b>	La population cible peut être estimée à 66 000 patients.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>5</b>
<b>2. Indications</b>	<b>5</b>
<b>3. Posologie</b>	<b>5</b>
<b>4. Besoin médical</b>	<b>6</b>
<b>5. Comparateurs cliniquement pertinents</b>	<b>8</b>
5.1 Médicaments	8
5.2 Comparateurs non médicamenteux	9
<b>6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international</b>	<b>10</b>
<b>7. Analyse des données disponibles</b>	<b>10</b>
7.1 Efficacité	12
7.2 Qualité de vie	24
7.3 Tolérance	25
7.4 Résumé & discussion	34
7.5 Programme d'études	37
<b>8. Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>37</b>
<b>9. Conclusions de la Commission</b>	<b>39</b>
9.1 Service Médical Rendu	39
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	40
9.3 Population cible	40
<b>10. Autres recommandations de la Commission</b>	<b>41</b>
<b>11. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>41</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)   
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle  
Haute Autorité de santé – Service communication et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – Novembre 2022

## 1. Contexte

Le laboratoire sollicite l'inscription de la spécialité TEZSPIRE 210 mg, solution injectable en seringue pré2013 (tézipélumab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond ».

Une demande d'accès précoce post-AMM a été déposée de manière concomitante le 4/10/2022 auprès de la Commission de la Transparence, dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM, à savoir : « Traitement de fond additionnel chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus présentant un asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond **et non répondeur ou non éligible aux traitements biologiques disponibles** ».

L'examen de cette demande a lieu le 30 novembre 2022 et fait l'objet d'un avis séparé.

Ce médicament a fait l'objet d'autorisations d'accès compassionnels depuis le 24 août 2022. A la date du 30 septembre 2022, 14 patients ont bénéficié d'une autorisation d'accès compassionnels dont les critères d'octroi correspondent à ceux de l'indication revendiquée pour l'accès précoce.

Le tézipélumab est un anticorps monoclonal qui se lie spécifiquement à la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP), et inhibe son action. La TSLP est une cytokine synthétisée par les cellules épithéliales pulmonaires dont l'expression est augmentée chez les patients asthmatiques.

## 2. Indications

« Tezspire est indiqué chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond. »

## 3. Posologie

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

*Posologie :*

Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus)

La dose recommandée est de 210 mg de tézipélumab en injection sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines.

Tezspire 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 du niveau de contrôle de l'asthme du patient.

Oubli de dose

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Le patient peut ensuite reprendre la dose le jour prévu de l'administration. Si la dose suivante est déjà planifiée, celle-ci peut être administrée comme prévu. Ne pas administrer une double dose.

### *Populations particulières*

Population âgée (≥ 65 ans) :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance rénale et hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Tezspire chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### *Mode d'administration*

Tezspire est administré en injection sous-cutanée.

L'injection du médicament peut être réalisée par le patient lui-même ou son aidant après avoir reçu une formation à la technique d'injection sous-cutanée. Une formation adéquate des patients et/ou des aidants sur la préparation et l'administration de Tezspire doit être assurée avant l'utilisation, conformément aux « Instructions pour l'administration ».

Tezspire doit être injecté dans la cuisse ou l'abdomen, en évitant la zone de 5 cm autour du nombril. Si c'est un professionnel de santé ou un aidant qui réalise l'injection, celle-ci peut également être faite dans la partie supérieure du bras. Un patient ne doit pas réaliser lui-même une injection dans le bras. Le produit ne doit pas être injecté dans les zones où la peau est sensible, contusionnée, érythémateuse ou indurée. Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque administration.

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

## **4. Besoin médical**

### **Définition de l'asthme**

L'asthme est une maladie respiratoire inflammatoire, chronique, fréquente et hétérogène qui se caractérise par une hyperréactivité des voies respiratoires qui s'exprime par des épisodes récidivants de constrictions bronchiques sibilantes, de dyspnée, d'oppression thoracique, de toux et d'expectoration. Ces symptômes sont associés généralement à un trouble ventilatoire obstructif d'intensité variable, qui est réversible, spontanément ou sous traitement par bronchodilatateur. Ces symptômes s'expriment de façon variable en fréquence et en intensité selon les patients, mais aussi dans le temps pour un même patient. L'asthme est une maladie évolutive pouvant exposer à des événements cliniques graves (exacerbations) s'il n'est pas contrôlé.

### **L'asthme sévère non contrôlé**

Selon l'ERS/ATS<sup>1</sup> et la SPLF<sup>2</sup>, l'asthme sévère est un asthme qui a nécessité :

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

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

- un traitement de fond correspondant aux stades 4 et 5 de l'escalade thérapeutique de la classification GINA<sup>3</sup> (c'est-à-dire une association de corticoïdes inhalés [CSI] et de bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action [LABA] sur les 12 mois précédents) ;
- ou des corticoïdes per os pendant plus de 50 % des 12 mois précédents et qui demeure non contrôlé malgré ce traitement ou qui s'aggrave en cas de réduction de ce traitement.

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

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

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

### Prise en charge

L'asthme sévère est responsable d'un handicap important pour le patient, d'un retentissement majeur sur la qualité de vie et de complications parfois sévères de la corticothérapie. La stratégie thérapeutique de l'asthme repose sur une escalade thérapeutique. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité. Ainsi, le GINA 2022 précise le traitement de fond pour les paliers 4 et 5 (asthme sévère) :

- le contrôle de l'asthme des patients au palier 4 pour le traitement d'entretien repose préférentiellement sur l'association CSI/formotérol à dose moyenne ;
- pour le palier 5, le traitement d'entretien repose préférentiellement sur l'association CSI/formotérol à forte dose. Un traitement biologique est éventuellement ajouté en fonction du phénotype de l'asthme identifié.

L'escalade thérapeutique de l'asthme sévère fait appel en dernier recours à la corticothérapie par voie orale et aux biothérapies. Parmi les biothérapies, l'omalizumab (XOLAIR) dans l'asthme sévère allergique, le benralizumab (FASENRA) et le mépolizumab (NUCALA) dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles, et le dupilumab (DUPIXENT) dans l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2 sont actuellement disponibles en France.

À ce jour, chez les patients ayant un asthme sévère non contrôlé malgré un traitement optimisé, les options thérapeutiques sont limitées et reposent notamment sur l'utilisation de la corticothérapie orale ou de biothérapies en fonction de l'évaluation phénotypique de l'asthme.

**En conséquence, le besoin médical est donc partiellement couvert. Il persiste un besoin médical chez les patients atteints d'un asthme sévère non contrôlé à disposer de traitements efficaces permettant un contrôle de la maladie, bien tolérés, et qui améliorent la qualité de vie des patients.**

<sup>3</sup> Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2022.

## 5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été réalisée dans le champ de l'AMM. Les CCP de TEZSPIRE (tézipélumab) sont les biothérapies actuellement indiquées en France chez les patients âgés de 12 ans et plus ayant un asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond. Leurs indications ne sont pas strictement identiques à celle de TEZSPIRE (tézipélumab) (voir tableau ci-dessous).

### 5.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>DUPIXENT</b> (dupilumab) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	DUPIXENT est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction du monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.	11 décembre 2019  (extension d'indication)	Important	ASMR IV dans la prise en charge de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.	Oui
<b>FASENRA</b> (benralizumab) <i>AstraZeneca</i>	Non	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 $\beta$ -agonistes de longue durée d'action.	5 septembre 2018  (inscription)	Important	ASMR IV, comme NUCALA et CINQAERO, dans la prise en charge de l'asthme sévère à éosinophiles insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond.	Oui
<b>NUCALA</b> (mépilizumab) <i>GlaxoSmithKline</i>	Non	NUCALA est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans et plus, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.	21 septembre 2016  (inscription)  29 juin 2022 (réévaluation)	Important	ASMR IV dans la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles	Oui
<b>XOLAIR</b> (omalizumab) <i>Novartis Pharma</i>	Non	XOLAIR est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans).  Le traitement par XOLAIR ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants.	6 juin 2012 (renouvellement et réévaluation)	Important	ASMR IV dans la prise en charge habituelle des patients asthmatiques allergiques sévères mal contrôlés par une corticothérapie inhalée à forte dose plus un $\beta$ 2-agoniste de longue durée d'action.	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

Les conditions de prise en charge des CCP sont mentionnées dans le tableau suivant :

NOM (DCI) Laboratoire	Conditions de prise en charge des patients ayant un asthme sévère insuffisamment contrôlé	
<b>DUPIXENT</b> (dupilumab) Sanofi-Aventis	ET	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux d'éosinophiles sanguins <math>\geq</math> 150 cellules/<math>\mu</math>l et/ou de la mesure de la FeNO <math>\geq</math> 20 ppb</li> <li>- insuffisamment contrôlés malgré une dose élevée de corticothérapie inhalée associée à un autre traitement de fond ou une corticothérapie orale</li> </ul>
<b>FASENRA</b> (benralizumab) AstraZeneca	ET	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux d'éosinophiles sanguins <math>\geq</math> 300 cellules/<math>\mu</math>L à l'instauration du traitement,</li> <li>- au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (<math>\geq</math> 3 jours chacun) dans les 12 mois précédents malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (stade 4/5 GINA)</li> </ul> <p>OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 mois précédents.</p>
<b>NUCALA</b> (mépilizumab) GlaxoSmithKline	ET	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux d'éosinophiles sanguins <math>\geq</math> 150/<math>\mu</math>L dans les douze derniers mois ;</li> <li>- au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (<math>\geq</math> 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ;</li> </ul> <p>OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.</p>
<b>XOLAIR</b> (omalizumab) Novartis Pharma		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients atteints d'asthme persistant sévère allergique. Un dosage d'IgE est nécessaire.</li> </ul>

## 5.2 Comparateurs non médicamenteux

Il n'existe pas de comparateur non médicamenteux.

### Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TEZSPIRE (tézépélumab) dans le traitement de fond additionnel de l'asthme sévère chez les patients âgés de 12 ans et plus sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.

## 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

### → AMM aux Etats-Unis

La spécialité TEZSPIRE (tézépélumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec le libellé suivant : « *TEZSPIRE is indicated for the add-on maintenance treatment of adult and paediatric patients aged 12 years and older with severe asthma.*

*Limitations of use: TEZSPIRE is not indicated for the relief of acute bronchospasm or status asthmaticus ».*

### → Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/En cours Si non, pourquoi*	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	NA
Allemagne	En cours	NA
Pays-Bas	En cours	NA
Belgique	En cours	NA
Espagne	En cours	NA
Italie	En cours	NA

## 7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de TEZSPIRE (tézépélumab) repose principalement sur les résultats de 4 études de phase II ou III, présentées ci-après :

- une étude de phase IIb (PATHWAY) et une étude pivot de phase III (NAVIGATOR) chez des patients atteints d'asthme sévère non contrôlé dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tézépélumab sur la réduction du nombre d'exacerbations ;
- une étude support de phase III (SOURCE) chez des patients atteints d'asthme sévère cortico-dépendant dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tézépélumab sur la réduction de la dose de corticoïdes oraux ;
- une étude de suivi (DESTINATION) ayant inclus les patients ayant complété l'étude NAVIGATOR et l'étude SOURCE dont l'objectif était d'évaluer la sécurité du tézépélumab après 1 an de traitement supplémentaire.

### Autres données :

- Le laboratoire a fourni les résultats une étude mécanistique de phase II (CASCADE), ayant inclus des patients atteints d'asthme modéré à sévère, dont l'objectif était d'évaluer les variations du nombre de cellules inflammatoires sous-muqueuses/mm<sup>2</sup> des voies respiratoires. Les résultats de cette étude ne permettent pas d'évaluer une éventuelle efficacité clinique du tézépélumab ; ils ne sont donc pas présentés.

- Le laboratoire a également fourni les résultats d'une méta-analyse en réseau. Pour ce qui concerne :
  - les caractéristiques des études, des différences ont été observées pour la phase d'étude, la procédure d'aveugle et le type de comparateur,
  - les critères d'inclusion, des différences ont été observées pour les taux d'éosinophiles sanguins, les traitements par corticostéroïde oral (CSO), les tests cutanés et les taux d'IgE,
  - les critères susceptibles d'avoir un impact sur l'effet du traitement, des différences ont été notées sur le taux d'éosinophiles sanguins et le nombre d'exacerbations de l'asthme au cours des 12 derniers mois.

De plus, les études ayant étudié la diminution des doses des CSO ont inclus uniquement des patients corticodépendants tandis que les autres études ont inclus un pourcentage variable de patients traités par CSO (de 0 à 40%).

Par ailleurs, les dates d'évaluations des critères de jugement différaient selon les études.

L'ensemble de ces éléments ont un impact altérant la validité de la méta-analyse en réseau. En conséquence aucune conclusion robuste ne peut être émise des résultats obtenus.

- Le laboratoire a également fourni les résultats d'une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) et avec simulation du groupe contrôle manquant. Parmi les 11 études retenues, celles-ci présentaient des différences notables, notamment en termes de phase de l'étude, de procédure d'aveugle (toutes les études étaient en double aveugle à l'exception de 2 études concernant l'omalizumab) et de comparateur (toutes les études étaient comparatives versus placebo à l'exception de 2 études concernant l'omalizumab).

Concernant les critères d'éligibilité des patients, des différences notables étaient également observées, notamment le taux d'éosinophiles sanguins, le recours aux CSO, les traitements de fond de l'asthme, les prick tests et les concentrations d'IgE.

Concernant les facteurs prédictifs, des différences étaient observées, notamment le taux d'éosinophiles sanguins et le nombre d'exacerbations pendant les 12 mois précédents.

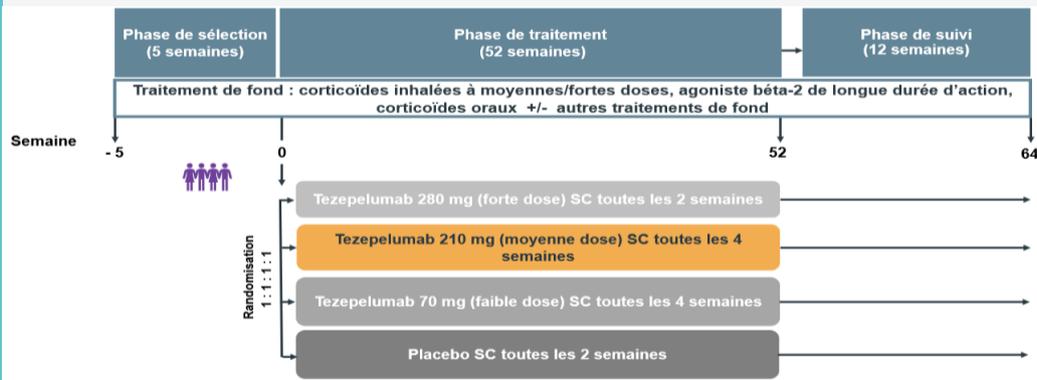
Enfin, les essais ayant étudié la diminution des doses des CSO ont inclus uniquement des patients corticodépendants tandis que les autres essais ont inclus un pourcentage variable de patients traités par CSO (de 0 à 40%).

Au regard de l'ensemble de ces éléments, la robustesse des résultats obtenus ne permet pas de tirer une conclusion claire et solide.

## 7.1 Efficacité

### 7.1.1 Efficacité

#### Étude de phase IIb – PATHWAY<sup>4</sup>

Étude PATHWAY	
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Évaluer l'efficacité et la tolérance de 3 doses de tézépélumab comme traitement de fond additionnel chez les patients âgés de 18 à 75 ans atteints d'asthme sévère non contrôlé
<b>Type de l'étude</b>	Étude de phase IIb de recherche de dose, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, multicentrique (98 centres dans 12 pays), en complément du traitement de fond
<b>Date et durée de l'étude</b>	Date d'inclusion du 1er patient : 19/12/2013 Dernière visite du dernier patient : 01/03/2017
<b>Schéma de l'étude et critères de stratification</b>	 <p>Les patients randomisés dans l'un des bras avec administration de tézépélumab toutes les 4 semaines recevaient également une administration de placebo toutes les 4 semaines, à partir de la semaine 2, afin de conserver le double aveugle.</p> <p>Critères de stratification :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Taux d'éosinophiles (<math>\geq 250</math> cellules/<math>\mu\text{L}</math> ou <math>&lt; 250</math> cellules/<math>\mu\text{L}</math>) ;</li> <li>– Dose de corticoïdes inhalés (moyenne ou forte, définie selon les recommandations GINA 2012) ;</li> <li>– Zone géographique (Japon ; reste du monde).</li> </ul>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Patients âgés de 18 à 75 ans ;</li> <li>– IMC compris entre 18 et 40 kg/m<sup>2</sup>, et poids <math>\geq 40</math> kg ;</li> <li>– Diagnostic d'asthme depuis au moins 12 mois ;</li> <li>– Réversibilité du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) post-bronchodilatateur (BD) <math>&gt; 12\%</math> et <math>\geq 200</math> mL lors de la phase de sélection ;</li> <li>– Traitement de fond incluant des corticoïdes inhalés à dose moyenne (250-500 <math>\mu\text{g}</math> de propionate de fluticasone, ou équivalent) ou forte (<math>&gt; 500</math> <math>\mu\text{g}</math> de propionate de fluticasone, ou équivalent) prescrit depuis au moins 6 mois ;</li> <li>– Dose journalière totale documentée de corticoïdes inhalés moyenne ou forte depuis au moins 3 mois ;</li> <li>– VEMS matinal pré-BD <math>\geq 40\%</math> et <math>&lt; 80\%</math> de la valeur théorique, lors de la phase de sélection ;</li> <li>– Au moins 2 exacerbations au cours des 12 derniers mois, ou 1 exacerbation ayant entraîné une hospitalisation ;</li> <li>– Score ACQ-6 <math>&gt; 1,5</math> au moment de la phase de sélection et le jour de la randomisation. Le questionnaire Asthma Control Questionnaire (ACQ) mesure le contrôle de l'asthme. Le score ACQ-6 varie de 0 (asthme totalement contrôlé) à 6 (asthme non contrôlé). Une variation de 0,5 est considérée comme cliniquement significative.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Maladie pulmonaire significative autre que l'asthme ;</li> <li>– Antécédent de cancer ou de tumeur, d'infections cliniquement significatives ou d'autres affections cliniquement significatives pouvant interférer avec la réalisation de l'étude selon l'investigateur ;</li> <li>– Tabagisme actif ou antécédant de tabagisme <math>&gt; 10</math> paquets-années ;</li> </ul>

4 Corren, J. et al. Tezepelumab improves patient-reported outcomes in patients with severe, uncontrolled asthma in PATHWAY. Ann Allergy Asthma Immunol.2021.126:187-193.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Antécédent d'alcoolisme chronique ou d'usage de stupéfiants au cours des 12 derniers mois ;</li> <li>– Hépatite B, C ou VIH ;</li> <li>– Femme enceinte ou allaitante ;</li> <li>– Antécédent de réaction allergique (choc anaphylactique) lors de l'utilisation d'un médicament biologique.</li> </ul>
<b>Traitements</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tézépélumab selon 3 schémas posologiques :</li> <li>– Forte dose : administration de tézépélumab 280 mg par voie SC toutes les 2 semaines ;</li> <li>– Dose moyenne : administration de tézépélumab 210 mg par voie SC toutes les 4 semaines ;</li> <li>– Faible dose : administration de tézépélumab 70 mg par voie SC toutes les 4 semaines ;</li> <li>– Placebo</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p>Taux annualisé d'exacerbations de l'asthme sur 52 semaines</p> <p>Une exacerbation était définie comme une aggravation de l'asthme conduisant : à l'administration de corticoïdes par voie systémique pendant au moins 3 jours consécutifs, ou au doublement de la dose de corticoïdes oraux utilisés en traitement de fond (<math>\geq 3</math> jours consécutifs) ; ou une visite aux urgences (<math>&lt; 24</math> heures) nécessitant une corticothérapie systémique (<math>\geq 3</math> jours consécutifs) ; ou à l'hospitalisation (<math>&gt; 24</math> heures) du patient en raison de son asthme.</p>
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Taux annualisé d'exacerbations de l'asthme conduisant à une hospitalisation sur 52 semaines ;</li> <li>– Variation du VEMS pré-BD, du VEMS post-BD à la semaine 52 par rapport à l'inclusion ;</li> <li>– Variation de l'AQLQ(S)+12<sup>5</sup> à la semaine 52 par rapport à l'inclusion ;</li> <li>– Variation de l'ACQ-6 à la semaine 52 par rapport à l'inclusion.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Un total de 124 patients par groupe de traitement a été considéré comme nécessaire pour détecter une réduction de 40% du taux annualisé d'exacerbations pour chaque groupe de dose de tézépélumab par rapport au groupe placebo, en supposant un taux annualisé d'exacerbations de 0,7 dans le groupe placebo, un niveau de significativité bilatéral de 0,1, une puissance de 80% et un paramètre de dispersion du modèle de distribution binomiale négative de 0,7. La taille de l'échantillon a été portée à 138 patients par groupe de traitement pour tenir compte d'une perte d'information de 10% due aux perdus de vue.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p>Les analyses des critères d'efficacité ont été réalisées sur la population incluse (FAS).</p> <p>Le critère d'évaluation principal était testé en utilisant une méthode pas-à-pas pour 3 hypothèses (dose élevée [280 mg toutes les 2 semaines - Q2W], dose moyenne [210 mg toutes les 4 semaines - Q4W] et dose faible [70 mg toutes les 4 semaines - Q4W] par rapport au placebo) afin de maintenir le risque alpha à 0,1 (bilatéral), et analysé à l'aide d'un modèle de régression binomial négatif incluant le groupe de traitement, la numération sanguine des éosinophiles à l'inclusion (<math>\geq</math> ou <math>&lt; 250</math> cellules/<math>\mu</math>L) et la dose de corticoïdes inhalés à l'inclusion (moyenne ou forte) comme covariables.</p> <p>Les critères de jugement secondaires étaient testés sans ajustement (absence de hiérarchisation ou de gestion de l'inflation du risque alpha).</p>

## Résultats

Les résultats d'efficacité concernant la faible dose (70 mg) et la forte dose (280 mg) de tézépélumab ne sont pas présentés car elles ne font pas l'objet de la présente demande relative uniquement à la dose moyenne de 210 mg. (Seule la dose de 210 mg fait également l'objet de la demande d'AMM).

<sup>5</sup> Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). Il comporte 32 questions réparties en 4 domaines (les symptômes [11 items], les limitations d'activité de la vie courante [12 items], le retentissement psycho-affectif [5 items], les facteurs déclenchants environnementaux [4 items]). L'évaluation porte sur les 2 dernières semaines, chaque question est notée de 1 à 7. Le score total de 1 à 7 correspond à la moyenne de l'ensemble des réponses (7 - aucune dégradation, 1 – dégradation importante). Une variation de 0,5 point est considérée comme cliniquement pertinente.

## → Caractéristiques des patients

Au cours de l'étude, 550 patients ont reçu le traitement : 138 dans le groupe tézépélumab faible dose, 137 dans le groupe tézépélumab dose moyenne, 137 dans le groupe tézépélumab forte dose, et 138 dans le groupe placebo.

Les patients étaient majoritairement de sexe féminin (65,6%) et âgés en moyenne de 51,5 ans. Au total, 441 patients (80,2%) avaient eu 1 ou 2 exacerbations au cours des 12 derniers mois, et 109 (19,8%) en avaient eu plus de 2 exacerbations. Les patients avaient un asthme non contrôlé (score ACQ-6 > 1,5), avec un score ACQ-6 moyen similaire dans les groupes.

Concernant les paramètres biologiques à l'inclusion, 240 patients (43,6%) avaient des éosinophiles < 250 cellules/ $\mu$ L, et 291 patients (52,9 %) avaient un taux de FeNO < 24 ppb.

Dans l'ensemble, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude PATHWAY étaient comparables entre les 4 groupes, et sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients de l'étude PATHWAY

	Placebo	Tézépélumab faible dose	Tézépélumab dose moyenne	Tézépélumab forte dose	Total tézépélumab
N patients	n = 138	n = 138	n = 137	n = 137	N =412
<b>Sexe, n (%)</b>					
Homme	44 (31,9%)	49 (35,5%)	50 (36,5%)	46 (33,6%)	145 (35,2%)
<b>Âge (années)</b>					
Moyenne (ET)	52,3 (11,7)	50,8 (12,4)	52,7 (12,7)	50,4 (12,3)	51,3 (12,4)
<b>Taux d'éosinophiles (cellules/<math>\mu</math>L)</b>					
Moyenne (ET)	380 (328)	352 (288)	365 (351)	385 (433)	367 (361)
<b>Taux d'éosinophiles, n (%)</b>					
$\geq$ 250 $\mu$ L	78 (56,5%)	80 (58%)	76 (55,5%)	76 (55,5%)	232 (56,3%)
< 250 $\mu$ L	60 (43,5%)	58 (42%)	61 (44,5%)	61 (44,5%)	180 (43,7%)
<b>Taux d'IgE (IU/mL)</b>					
Moyenne (ET)	475 (1272)	323 (890)	484 (1402)	358 (595)	388 (1018)
<b>Taux de FeNO (ppb)</b>					
Moyenne (ET)	37,8 (39,7)	35,6 (47,8)	31,5 (29,8)	33,3 (34,4)	33,5 (38,1)
<b>Taux de FeNO, n (%)</b>					
< 24 ppb	72 (52,6%)	71 (51,8%)	75 (55,6%)	73 (54,9%)	219 (54,1%)
$\geq$ 24 ppb	65 (47,4%)	66 (48,2%)	60 (44,4%)	60 (45,1%)	186 (45,9%)
<b>VEMS pré – bronchodilatateur (L)</b>					
Moyenne (ET)	1,82 (0,59)	1,91 (0,67)	1,83 (0,58)	1,83 (0,57)	1,86 (0,61)
<b>Nombre d'exacerbations dans les 12 mois précédents, n (%)</b>					
1 ou 2	110 (79,7%)	109 (79%)	105 (76,6%)	117 (85,4%)	331 (80,3%)
> 2	28 (20,3%)	29 (21%)	32 (23,4%)	20 (14,6%)	81 (19,7%)
<b>Dose de corticoïdes inhalés, n (%)</b>					
Moyenne	73 (52,9%)	67 (48,6%)	70 (51,1%)	71 (51,8%)	208 (50,5%)
Forte	65 (47,1%)	71 (51,4%)	67 (48,9%)	66 (48,2%)	204 (49,5%)

	Placebo	Tézépélumab faible dose	Tézépélumab dose moyenne	Tézépélumab forte dose	Total tézépélumab
<b>Score ACQ-6</b>					
Moyenne (ET)	2,66 (0,69)	2,72 (0,79)	2,7 (0,8)	2,64 (0,74)	2,69 (0,77)
<b>Score AQLQ (S)+12</b>					
Moyenne (ET)	4,09 (0,87)	4,17 (0,93)	4,2 (0,91)	4,08 (0,91)	4,15 (0,92)

### → Critère de jugement principal : taux annualisé d'exacerbations

Le taux annualisé d'exacerbations a été statistiquement réduit dans le groupe tézépélumab à la dose moyenne de 210 mg par rapport au groupe placebo (Cf. Tableau 2)

Tableau 2 : Taux annualisé exacerbations d'asthme - étude PATHWAY

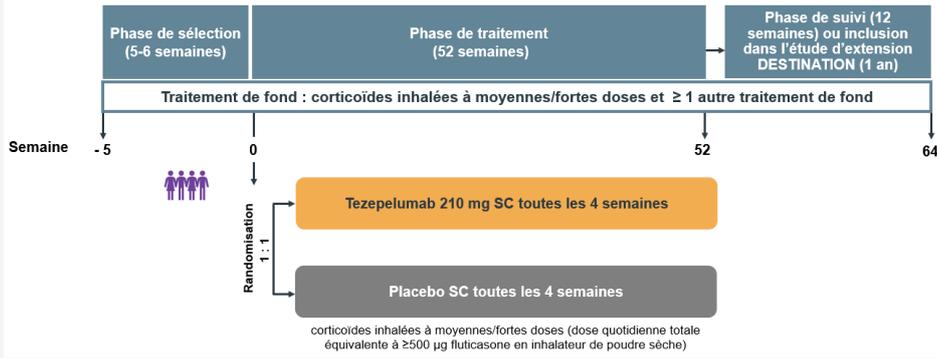
	Tézépélumab dose moyenne n = 137	Placebo n = 138
Nombre d'exacerbations de l'asthme sur 52 semaines	26	98
Taux annualisé d'exacerbations de l'asthme sur 52 semaines (IC95%)	0,20	0,72
Rate Ratio (IC95%)	0,29 (0,16 ; 0,51)	
p	< 0,001	

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

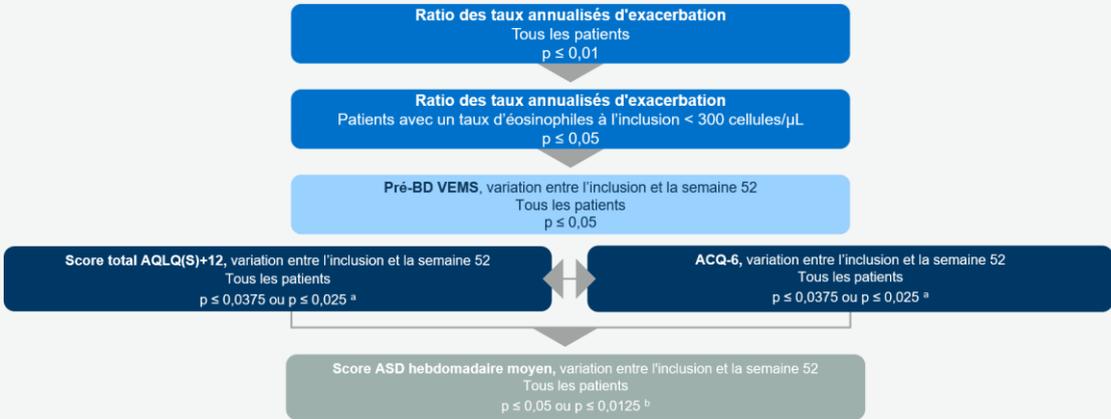
### Étude de phase III (étude pivot) – NAVIGATOR<sup>6</sup>

	Étude NAVIGATOR
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer l'efficacité et la tolérance du tézépélumab comme traitement de fond additionnel chez les patients âgés de 12 à 80 ans atteints d'asthme sévère non contrôlé
<b>Type de l'étude</b>	Étude de phase III de supériorité, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, multicentrique (297 centres dans 18 pays, dont 14 centres en France), en complément du traitement de fond
<b>Date et durée de l'étude</b>	Date d'inclusion du 1er patient : 23/11/2017 Dernière visite du dernier patient : 08/09/2020

6 Menzies-Gow A., et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. N Eng J Med.2021. 384:1800–1809.

Étude NAVIGATOR	
<b>Schéma de l'étude et critères de stratification</b>	 <p>Critères de stratification :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Age (&lt; 18 ans ou ≥ 18 ans) ;</li> <li>– Zone géographique.</li> </ul>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Patients âgés de 12 à 80 ans ;</li> <li>– Diagnostic d'asthme depuis au moins 12 mois ;</li> <li>– Traitement de fond incluant des corticoïdes inhalés à dose moyenne (250-500 µg de propionate de fluticasone, ou équivalent) ou forte (&gt; 500 µg de propionate de fluticasone, ou équivalent) prescrit depuis au moins 12 mois ;</li> <li>– Dose journalière totale documentée de corticoïdes inhalés à dose moyenne ou forte depuis au moins 3 mois ;</li> <li>– Au moins un traitement additionnel pour le contrôle de l'asthme depuis au moins 3 mois ;</li> <li>– VEMS pré-BD &lt; 80% de la valeur théorique (ou &lt; 90% chez les patients âgés de 12 à 17 ans) ;</li> <li>– Réversibilité du VEMS post-BD &gt; 12% et ≥ 200 mL lors de la phase de sélection ;</li> <li>– Au moins 2 exacerbations au cours des 12 derniers mois ;</li> <li>– Score ACQ-6 &gt; 1,5 au moment de la phase de sélection et le jour de la randomisation.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Maladie pulmonaire significative autre que l'asthme ;</li> <li>– Antécédent de cancer ou de tumeur, d'infections cliniquement significatives ou d'autres affections cliniquement significatives pouvant interférer avec la réalisation de l'étude selon l'investigateur ;</li> <li>– Tabagisme actif ou antécédent de tabagisme &gt; 10 paquets-années ou vapotage ;</li> <li>– Antécédent d'alcoolisme chronique ou d'usage de stupéfiants au cours des 12 derniers mois ;</li> <li>– Hépatite B, C ou VIH ;</li> <li>– Femme enceinte ou allaitante ;</li> <li>– Antécédent de réaction allergique (choc anaphylactique) lors de l'utilisation d'un médicament biologique.</li> </ul>
<b>Traitements</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tézépélumab 210 mg par voie SC toutes les 4 semaines</li> <li>– Placebo</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Taux annualisé d'exacerbations de l'asthme sur 52 semaines</b></li> <li>– La définition de l'exacerbation est la même que celle de l'étude PATHWAY (cf. supra).</li> <li>– Ce critère était évalué sur l'ensemble de la population et pour le groupe de patients avec un taux d'éosinophiles &lt; 300 cellules/µL.</li> </ul>
<b>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Variation du VEMS pré-BD à la semaine 52 par rapport à l'inclusion ;</li> <li>– Variation de l'AQLQ(S)+12 à la semaine 52 par rapport à l'inclusion ;</li> <li>– Variation de l'ACQ-6 à la semaine 52 par rapport à l'inclusion ;</li> <li>– Variation du score total des symptômes d'asthme ASD<sup>7</sup> à la semaine 52 par rapport à l'inclusion.</li> </ul>
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Taux annualisé d'exacerbations de l'asthme conduisant à une hospitalisation sur 52 semaines ;</li> <li>– Proportion de patients sans exacerbation ;</li> <li>– Variation du score EQ-5D-5L</li> </ul>

<sup>7</sup> Asthma Symptom Diary (ASD). Le score des symptômes de l'asthme évalue quotidiennement les symptômes d'asthme. Ils sont évalués le matin (pour les symptômes de la nuit écoulée, 4 symptômes évalués et fréquence des réveils nocturnes) et le soir (pour les symptômes de la journée, 4 symptômes évalués et limitation dans les activités de la journée) sur une échelle de 4 points (0 : aucun symptôme à 4 : symptômes très sévères, impossibilité de dormir et limitation extrême des activités de la journée). Le score moyen quotidien est la moyenne des 10 items mesurés et le score moyen hebdomadaire est la moyenne des scores quotidiens de 7 jours consécutifs, il varie de 0 à 4. Une variation de 0,5 point est considérée comme cliniquement pertinente.

Étude NAVIGATOR	
<b>Taille de l'échantillon</b>	Environ 1 060 patients étaient nécessaires (530 par bras) pour obtenir une puissance égale ou supérieure à 90% pour l'analyse du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires hiérarchisés, avec un contrôle du risque alpha global fixé à 0,05 (incluant un contrôle du risque alpha à 0,01 pour le critère principal).
<b>Analyse statistique</b>	<p>Les analyses des critères d'efficacité et de qualité de vie ont été réalisées sur la population incluse (FAS). Une analyse hiérarchisée a été définie pour tester la supériorité du tézépélumab par rapport au placebo sur chacun des critères de jugement principal et secondaires hiérarchisés, afin de maintenir le risque alpha global à 0,05.</p> <p>Le plan d'analyse statistique prévoyait également l'analyse du critère de jugement principal selon les critères de stratification, de façon contrôlée afin de limiter l'inflation du risque alpha. Ainsi, l'évaluation du critère principal dans le sous-groupe des patients avec un taux d'éosinophiles &lt; 300 cellules/μL faisait partie de la séquence d'analyse hiérarchique et devait être testé après l'évaluation du critère principal (dans l'ensemble de la population).</p> <p>La séquence hiérarchique d'analyse est la suivante:</p> 

## Résultats

### → Caractéristiques des patients

Au cours de l'étude, 1 059 patients ont reçu le traitement (528 dans le groupe tézépélumab, 531 dans le groupe placebo).

Dans l'ensemble, 492 patients (93%) du groupe tézépélumab ont reçu le traitement pendant toute la durée de l'étude et 474 (89,1%) du groupe placebo.

La population d'analyse est composée des 1059 patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Les patients étaient majoritairement de sexe féminin (63,5%) et âgés en moyenne de 49,5 ans (min 12 ; max 80). Au total, 82 patients (7,7%) étaient des adolescents âgés de 12 à 17 ans, et 16,1% des patients avaient plus de 65 ans.

Au total, 634 patients (59,9%) avaient eu 2 exacerbations au cours des 12 derniers mois, et 424 (40%) plus de 2. Les patients avaient un asthme non contrôlé (score ACQ-6 > 1,5), avec un score ACQ-6 moyen de 2,82.

Concernant les paramètres biologiques à l'inclusion, 618 patients (58,4%) avaient des éosinophiles < 300 cellules/μL. Au total, 433 patients (41,3%) avaient un taux de FeNO < 25 ppb.

Dans l'ensemble, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude NAVIGATOR étaient comparables entre les 2 groupes, et sont présentées dans le Tableau 3.

**Tableau 3 : Caractéristiques des patients de l'étude NAVIGATOR**

	<b>Tézépélumab N=528</b>	<b>Placebo n = 531</b>
<b>Sexe, n (%)</b>		
Femme	335 (63,4%)	337 (63,5%)
<b>Âge (années)</b>		
Moyenne (ET)	49,9 (16,3)	49,0 (15,9)
<b>Âge, n (%)</b>		
≥ 12 ans à < 18 ans	41 (7,8%)	41 (7,7%)
≥ 18 ans à < 65 ans	391 (74,1%)	416 (78,3%)
≥ 65 ans	96 (18,2%)	74 (13,9%)
<b>Origine ethnique, n (%)</b>		
Caucasienne	332 (62,9%)	327 (61,6%)
Noire ou Afro-américaine	30 (5,7%)	31 (5,8%)
Asiatique	146 (27,7%)	149 (28,1%)
Autres	20 (3,8%)	24 (4,5%)
<b>Taux d'éosinophiles (cellules/μL)</b>		
Moyenne (ET)	326,74 (293,33)	353,39 (488,40)
<b>Taux d'éosinophiles, n (%)</b>		
< 150 cellules/μL	138 (26,1%)	138 (26,0%)
150 à < 300 cellules/μL	171 (32,4%)	171 (32,2%)
300 à 450 cellules/μL	99 (18,8%)	95 (17,9%)
≥ 450 cellules/μL	120 (22,7%)	127 (23,9%)
<b>Taux d'IgE (IU/mL)</b>		
Moyenne (ET)	515,7 (959,8)	614,1 (1159,5)
<b>Taux de FeNO (ppb)</b>		
Moyenne (ET)	41,38 (36,30)	46,27 (44,73)
<b>Taux de FeNO, n (%)</b>		
< 25 ppb	213 (40,8%)	220 (41,7%)
25 ppb à < 50 ppb	158 (30,3%)	151 (28,7%)
≥ 50 ppb	151 (28,9%)	156 (29,6%)
<b>Statut allergique, n (%)</b>		
FEIA* positif à l'aéroallergène spécifique des IgE	362 (68,6%)	363 (68,4%)
FEIA négatif à l'aéroallergène spécifique des IgE	160 (30,3%)	154 (29,0%)
Inconnu	6 (1,1%)	14 (2,6%)
<b>Âge au diagnostic (années)</b>		
Moyenne (ET)	27,4 (19,8)	26,4 (18,9)
<b>VEMS pré – bronchodilatateur (L)</b>		
Moyenne (ET)	1,830 (0,718)	1,851 (0,706)
<b>Nombre d'exacerbations dans les 12 mois précédents, n (%)</b>		

1	0 (0,0%)	1 (0,2%)
2	310 (58,7%)	324 (61,0%)
> 2	218 (41,3%)	206 (38,8%)
<b>Corticoïdes oraux, n (%)</b>		
Oui	49 (9,3%)	51 (9,6%)
Non	479 (90,7%)	480 (90,4%)
<b>Dose de corticoïdes inhalés, n (%)</b>		
Faible	0 (0,0%)	1 (0,2%)
Moyenne	131 (24,8%)	132 (24,9%)
Forte	397 (75,2%)	398 (75,0%)
<b>Score ACQ-6</b>		
Moyenne (ET)	2,82 (0,70)	2,82 (0,81)
Médiane	2,67	2,67
<b>Score AQLQ(S)+12</b>		
Moyenne (ET)	3,87 (1,02)	3,90 (1,00)
Médiane	3,91	3,97

\*FEIA : Fluorescent enzyme immunoassay

### → Critère de jugement principal : taux annualisé d'exacerbations

Le taux annualisé d'exacerbations de l'asthme sur 52 semaines a été de 0,93 dans le groupe tézépélumab et de 2,10 dans le groupe placebo (RR = 0,44 ; IC<sub>95%</sub> [0,37 ; 0,53]), p < 0,001, cf. Tableau 4).

Tableau 4 : Taux annualisé exacerbations d'asthme - étude NAVIGATOR

	Tézépélumab n = 528	Placebo n = 531
<b>Nombre d'exacerbations de l'asthme sur 52 semaines</b>	425	878
<b>Taux annualisé d'exacerbations de l'asthme sur 52 semaines</b>	0,93	2,10
<b>Rate Ratio (IC95%)</b>	0,44 (0,37 ; 0,53)	
<b>p</b>	< 0,001	

Selon la séquence d'analyse hiérarchique, l'analyse a également été réalisée chez les patients avec un taux d'éosinophiles < 300 cellules/μL, et a montré que le taux annualisé d'exacerbations de l'asthme sur 52 semaines a été de 1,02 dans le groupe tézépélumab et de 1,73 dans le groupe placebo (RR = 0,59 ; IC<sub>95%</sub> [0,46, 0,75]), p < 0,001, cf. Tableau 5.

Tableau 5 : Taux annualisé d'exacerbations de l'asthme chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins < 300 cellules/ $\mu$ L - étude NAVIGATOR

	Tézépélumab n = 309	Placebo n = 309
Nombre d'exacerbations de l'asthme sur 52 semaines chez les patients avec un taux d'éosinophiles < 300 cellules/ $\mu$ L	271	444
Taux annualisé d'exacerbations de l'asthme sur 52 semaines chez les patients avec un taux d'éosinophiles < 300 cellules/ $\mu$ L	1,02	1,73
Rate Ratio (IC95%)	0,59 (0,46 ; 0,75)	
p	< 0,001	

### → Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les résultats sur les critères hiérarchisés évaluant la fonction pulmonaire (VEMS pré-BD), le contrôle de l'asthme (scores ACQ), les symptômes (ASD) et la qualité de vie (AQLQ) montrent une différence statistiquement significative en faveur du tézépélumab par rapport au placebo (cf. Tableau 6).

Tableau 6 : Critères secondaires hiérarchisés – étude NAVIGATOR

	Tézépélumab n =528	Placebo n = 531
Variation du VEMS pré-BD à la semaine 52 par rapport à l'inclusion	0,23 L	0,10 L
Différence (IC95%)	0,13 L (0,08 ; 0,18)	
P	< 0,001	
Variation de l'AQLQ(S)+12 à la semaine 52 par rapport à l'inclusion	1,48 point	1,14 point
Différence (IC95%)	0,33 point (0,20 ; 0,47)	
P	< 0,001	
Variation de l'ACQ-6 à la semaine 52 par rapport à l'inclusion	-1,53 point	-1,20 point
Différence (IC95%)	-0,33 point (-0,46 ; -0,20)	
P	< 0,001	
Variation du score total des symptômes d'asthme (Asthma Daily Diary) à la semaine 52 par rapport à l'inclusion	-0,70 point	-0,59 point
Différence (IC95%)	-0,11 point (-0,19 ; -0,04)	
P	0,004	

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

## Étude de phase III– SOURCE<sup>8</sup>

Étude SOURCE	
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Évaluer l'efficacité du tézépélumab sur la réduction de la dose journalière de corticoïdes oraux chez les adultes atteints d'asthme sévère contrôlé par un traitement de fond, corticoïdes inhalés à fortes doses et $\beta$ -agonistes de longue durée d'action, en association à des corticoïdes oraux.
<b>Type de l'étude</b>	Étude de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, multicentrique (60 sites dans 7 pays), en complément du traitement de fond
<b>Date et durée de l'étude</b>	Date d'inclusion du 1er patient : 05/03/2018 Dernière visite du dernier patient : 25/09/2020
<b>Schéma de l'étude et critères de stratification</b>	<p>Le schéma de l'étude est divisé en trois phases principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Phase de sélection (2 semaines) / Phase d'optimisation des corticoïdes oraux (jusqu'à 8 semaines) :</b> À la semaine -10, un barreau indique la dose de corticoïdes oraux (10, 7,5, 5, 2,5 mg). À la semaine 0, la randomisation 1:1 a lieu. Une phase de réduction de dose de corticoïdes oraux (36 semaines) est indiquée, avec des tentatives de réduction de la dose de corticoïdes oraux autorisées à la discrétion de l'investigateur.</li> <li><b>Phase de traitement (48 semaines) :</b> Les patients reçoivent soit Tezepelumab 210 mg SC toutes les 4 semaines, soit un placebo SC toutes les 4 semaines. Le traitement de fond comprend des corticoïdes inhalés à fortes doses, un agoniste bêta-2 de longue durée d'action, des corticoïdes oraux +/- autres traitements de fond.</li> <li><b>Phase de suivi (12 semaines) ou inclusion dans l'étude d'extension DESTINATION (1 an) :</b> À la semaine 54, les patients sont inclus dans l'étude d'extension.</li> </ul> <p>PI : période d'initiation ; PM : période de maintenance</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Période d'inclusion :</li> </ul> <p>L'étude comprenait une phase de sélection et d'inclusion de 2 semaines, suivie d'une phase d'optimisation de la dose de corticoïdes oraux (jusqu'à 8 semaines). Durant cette phase d'optimisation, la dose optimale de corticoïdes oraux était recherchée pour chaque patient. Une réduction de dose était testée toutes les 2 semaines pour rechercher la dose optimale : pour les patients traités par des doses de 7,5 à 10 mg d'équivalent-prednisone, la réduction était de 2,5 mg ; pour les patients traités par des doses supérieures à 10 mg, la réduction était de 5 mg. À l'issue de cette phase, les patients ayant une dose optimale inférieure à 7,5 mg, ou un asthme contrôlé après 3 réductions de dose successives n'étaient pas inclus.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Période de réduction de dose de corticoïdes oraux (phase de traitement) :</li> </ul> <p>Durant cette phase, le protocole prévoyait des réductions de doses toutes les 4 semaines : réduction de 5 mg d'équivalent-prednisone pour les patients traités à des doses supérieures à 10 mg, et réduction de 2,5 mg pour ceux traités à des doses inférieures à 10 mg. L'investigateur pouvait cependant proposer un schéma alternatif avec des réductions de 1 à 1,25 mg toutes les 1 à 4 semaines.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Critère de stratification : zone géographique (Europe de l'ouest et Amérique du Nord, Europe centrale, reste du monde)</li> </ul>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Patients âgés de 18 à 80 ans ;</li> <li>– Poids <math>\geq</math> 40 kg ;</li> <li>– Diagnostic d'asthme depuis au moins 12 mois, traité par corticoïdes inhalés à dose moyenne ou forte (selon les recommandations GINA 2017) depuis au moins 12 mois ;</li> <li>– Traitement de fond incluant des <math>\beta_2</math>-agonistes de longue durée d'action et des corticoïdes inhalés à dose forte (<math>&gt;</math> 500 <math>\mu</math>g de propionate de fluticasone, ou équivalent) prescrit depuis au moins 3 mois ;</li> <li>– Autre traitement de fond autorisé (LAMA, antileucotriènes, théophylline, cromones) si débuté depuis au moins 3 mois ;</li> <li>– Prescription de corticoïdes oraux depuis au moins 6 mois, avec une dose journalière stable comprise entre 7,5 et 30 mg d'équivalent-prednisone depuis au moins 1 mois ;</li> <li>– Réversibilité du VEMS post-BD <math>&gt;</math> 12% et <math>\geq</math> 200 mL lors de la phase de sélection ;</li> <li>– VEMS pré-BD <math>&lt;</math> 80% de la valeur théorique, lors de la phase de sélection ;</li> <li>– Au moins 1 exacerbation au cours des 12 derniers mois.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Maladie pulmonaire autre que l'asthme ;</li> <li>– Antécédent de cancer ou tumeur, d'infections cliniquement significatives ou d'autres affections cliniquement significatives pouvant interférer avec la réalisation de l'étude selon l'investigateur ;</li> <li>– Tabagisme actif ou antécédent de tabagisme <math>&gt;</math> 10 paquets-année ou vapotage ;</li> </ul>

8 Wechsler M. E., et al. A phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma. *Resp Res.*2020.21:264-268.

	<b>Étude SOURCE</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Antécédent d'alcoolisme chronique ou d'usage de stupéfiants au cours des 12 derniers mois ;</li> <li>– Hépatite B, C ou VIH ;</li> <li>– Femme enceinte ou allaitante ;</li> <li>– Antécédent de réaction allergique (choc anaphylactique) lors de l'utilisation d'un médicament biologique.</li> </ul>
<b>Traitement étudié</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tézépélumab 210 mg par voie SC toutes les 4 semaines</li> <li>– Placebo</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Réduction de la dose de corticoïdes oraux sans perte de contrôle de l'asthme à 48 semaines par rapport à l'inclusion</b></p> <p>Cinq catégories ont été définies selon le pourcentage de réduction de dose de corticoïdes oraux atteint entre la phase de sélection et la semaine 48 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Réduction <math>\geq 90\%</math> et <math>\leq 100\%</math> ;</li> <li>– Réduction <math>\geq 75\%</math> et <math>&lt; 90\%</math> ;</li> <li>– Réduction <math>\geq 50\%</math> et <math>&lt; 75\%</math> ;</li> <li>– Réduction <math>&gt; 0\%</math> et <math>&lt; 50\%</math> ;</li> <li>– Pas de changement, ou augmentation.</li> </ul>
<b>Critère de jugement secondaire hiérarchisé</b>	<b>Taux annualisé d'exacerbations de l'asthme sur 48 semaines.</b>
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Taux annualisé d'exacerbations de l'asthme conduisant à une hospitalisation sur 48 semaines ;</li> <li>– Proportion de patients sans exacerbation ;</li> <li>– Variation du VEMS pré-BD à la semaine 48 par rapport à l'inclusion ;</li> <li>– Variation du score ACQ-6 à la semaine 48 par rapport à l'inclusion ;</li> <li>– Variation du score AQLQ(S)+12 à la semaine 48 par rapport à l'inclusion.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	Un total de 76 patients par groupe de traitement (152 au total) était nécessaire pour rejeter l'hypothèse nulle pour le critère de jugement principal avec une puissance de 90%, un niveau de significativité bilatéral de 0,05, et un odds ratio de 2,75.
<b>Analyse statistique</b>	<p>Les analyses des critères d'efficacité ont été réalisées sur la population incluse (FAS).</p> <p>Une séquence d'analyse hiérarchique a été définie pour tester la supériorité du tézépélumab sur le critère de jugement principal et le critère de jugement secondaire hiérarchisé en contrôlant le risque alpha à 0,05 (bilatéral).</p>

## Résultats

### → Caractéristiques des patients

Les patients étaient majoritairement de sexe féminin (62,7%) et âgés en moyenne de 53,4 ans. Au total, 64 patients (42,7%) avaient eu 1 exacerbation au cours des 12 derniers mois, 52 patients (34,7%) avaient eu 2 exacerbations, et 34 (22,7%) en avaient eu plus de 2. Les patients avaient un asthme non contrôlé (score ACQ-6  $> 1,5$ ).

Concernant les paramètres biologiques à l'inclusion, 98 patients (65,3%) avaient des éosinophiles  $< 300$  cellules/ $\mu\text{L}$  et 58 patients (42,3 %) avaient un taux de FeNO  $< 25$  ppb.

Dans l'ensemble, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude SOURCE étaient comparables entre les 2 groupes, et sont présentées dans le Tableau 7 .

Tableau 7 : Caractéristiques des patients de l'étude SOURCE

	<b>Tézépélumab</b> n = 74	<b>Placebo</b> n = 76
<b>Sexe, n (%)</b>		
Femme	49 (66,2%)	45 (59,2%)

<b>Âge (années)</b>		
Moyenne (ET)	53,5 (12,1)	53,4 (11,9)
<b>Âge, n (%)</b>		
≥ 18 ans à < 65 ans	58 (78,4%)	62 (81,6%)
≥ 65 ans	16 (21,6%)	14 (18,4%)
<b>Origine ethnique, n (%)</b>		
Caucasienne	62 (83,8%)	64 (84,2%)
Noire ou Afro-américaine	1 (1,4%)	0 (0,0%)
Asiatique	11 (14,9%)	11 (14,5%)
Autres	0 (0,0%)	1 (1,3%)
<b>Taux d'éosinophiles (cellules/μL)</b>		
Moyenne (ET)	253,24 (203,12)	231,84 (153,81)
<b>Taux d'éosinophiles, n (%)</b>		
< 150 cellules/μL	27 (36,5%)	24 (31,6%)
150 à < 300 cellules/μL	19 (25,7%)	28 (36,8%)
300 à 450 cellules/μL	20 (27,0%)	16 (21,1%)
≥ 450 cellules/μL	8 (10,8%)	8 (10,5%)
<b>Taux d'IgE (IU/mL)</b>		
Moyenne (ET)	298,71 (576,28)	300,89 (521,39)
<b>Taux de FeNO (ppb)</b>		
Moyenne (ET)	38,71 (40,82)	42,35 (37,44)
<b>Taux de FeNO, n (%)</b>		
< 25 ppb	32 (47,1%)	26 (37,7%)
25 ppb à < 50 ppb	20 (29,4%)	27 (39,1%)
≥ 50 ppb	16 (23,5%)	16 (23,2%)
<b>Statut allergique, n (%)</b>		
FEIA positif à l'aéroallergène spécifique des IgE	26 (35,1%)	37 (48,7%)
FEIA négatif à l'aéroallergène spécifique des IgE	43 (58,1%)	36 (47,4%)
Inconnu	5 (6,8%)	3 (3,9%)
<b>Âge au diagnostic (années)</b>		
Moyenne (ET)	29,8 (16,8)	30,9 (17,6)
<b>VEMS pré - bronchodilatateur (L)</b>		
Moyenne (ET)	1,556 (0,504)	1,593 (0,637)
<b>Nombre d'exacerbations dans les 12 mois précédents, n (%)</b>		
1	34 (45,9%)	30 (39,5%)
2	27 (36,5%)	25 (32,9%)
3	8 (10,8%)	16 (21,1%)
4	2 (2,7%)	4 (5,3%)
5	1 (1,4%)	1 (1,3%)

7	1 (1,4%)	0 (0,0%)
15	1 (1,4%)	0 (0,0%)
<b>Dose de corticoïdes oraux, n (%)</b>		
≤ 10 mg	57 (77,0%)	56 (73,7%)
> 10 mg	17 (23,0%)	20 (26,3%)
<b>Dose de corticoïdes oraux (mg), moyenne (ET)</b>		
À l'inclusion	12,6 (4,9)	13,4 (6,4)
Après la phase d'optimisation	11,1 (5,0)	11,5 (6,0)
<b>Score ACQ-6</b>		
Moyenne (ET)	2,48 (1,07)	2,46 (1,03)

### → Critère de jugement principal : réduction de la dose de corticoïdes oraux sans perte de contrôle de l'asthme

Les résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal entre le groupe tézépélumab et le groupe placebo (cf. Tableau 8) : l'odds ratio cumulatif de réduction de doses de corticoïdes du tézépélumab par rapport au placebo a été de 1,28 (IC<sub>95%</sub> [0,69, 2,35], NS).

Tableau 8 : Résultats sur le critère de jugement principal de l'étude SOURCE

	Tézépélumab n = 74	Placebo n = 76
<b>Réduction de la dose de corticoïdes oraux sans perte de contrôle de l'asthme à 48 semaines par rapport à l'inclusion</b>		
Réduction de ≥ 90% à ≤ 100%, n (%)	40 (54,1%)	35 (46,1%)
Réduction de ≥ 75% à < 90%, n (%)	5 (6,8%)	4 (5,3%)
Réduction de ≥ 50 % à < 75%, n (%)	10 (13,5%)	14 (18,4%)
Réduction de > 0% à < 50%, n (%)	5 (6,8%)	9 (11,8%)
Aucune variation, n (%)	14 (18,9%)	14 (18,4%)
<b>Odds Ratio (IC95%)</b>	1,28 (0,69 ; 2,35)	
<b>P</b>	0,434	

### → Critère de jugement secondaire hiérarchisé

Compte tenu de l'absence de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal, les résultats sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé sont de nature exploratoire. Ils ne sont donc pas présentés.

## 7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude NAVIGATOR à l'aide du score AQLQ(S)+12 (critère de jugement secondaire hiérarchisé). Ce score varie de 1 à 7 (7 correspond à aucune dégradation, 1 à la dégradation la plus importante). Une variation de 0,5 point est considérée comme cliniquement pertinente.

Le score total AQLQ(S)+12 initial était de 3,9 dans les 2 groupes à l'inclusion. La variation de ce score à la semaine 52 par rapport à l'inclusion a été plus importante dans le groupe tézépélumab (+1,48) que dans le groupe placebo (+1,14), avec une différence statistiquement significative de 0,33 (IC95% [0,20 ;0,47]),  $p < 0,001$ . La différence observée n'est pas cliniquement pertinente.

Dans cette étude, le score ASD (critère de jugement secondaire hiérarchisé) a évalué les symptômes de l'asthme. Ce score varie de 0 (aucun symptôme) à 4. Une variation de 0,5 point est considérée comme cliniquement pertinente. Le score initial était de 1,4 dans les 2 groupes à l'inclusion.

À la semaine 52, l'amélioration a été plus importante dans le groupe tézépélumab (-0,70) que dans le groupe placebo (-0,59), avec une différence statistiquement significative de -0,11 (IC95% [-0,19 ; -0,04]),  $p = 0,004$ . Cette différence entre les groupes n'est pas cliniquement pertinente.

La qualité de vie a été évaluée les autres études sur des critères exploratoires sans gestion du risque alpha, aucun résultat ne peut être donc retenu.

## 7.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

#### 7.3.1.1 Étude PATHWAY

La majorité des patients (342 / 550, 62,2%) a rapporté au moins un événement indésirable (EI). L'incidence globale des EI était similaire entre les groupes tézépélumab 70 mg, 210 mg et 280 mg (67,4%, 65,7% et 65%) et le groupe placebo (65,9%). (Cf. Tableau 9). La durée d'exposition a été de 127,3 patients-année dans le groupe tézépélumab 210 mg et de 139,9 patients-année dans le groupe placebo.

Tableau 9 : Fréquence et catégories d'événements indésirables – étude PATHWAY

	Tézépélumab 210 mg n = 137	Placebo n = 138
Patients ayant eu au moins un EI, n patients (%)	90 (65,7%)	91 (65,9%)
Patients ayant eu au moins un EI grave (EIG), n patients (%)	13 (9,5%)	18 (13,0%)
Patients ayant eu au moins un EI relié au traitement, n patients (%)	14 (10,1%)	11 (8,0%)
Patients ayant eu au moins un EI conduisant à l'arrêt du traitement, n patients (%)	2 (1,5%)	1 (0,7%)
Décès, n patients (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Les EI les plus fréquemment rapportés ( $\geq 4\%$ ) étaient majoritairement de nature respiratoire et ORL : bronchite, rhinopharyngite, crise d'asthme. (Cf. Tableau 10.)

Tableau 10 : Événements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 4 %) – étude PATHWAY

	Tézépélumab 210 mg n = 137	Placebo n = 138
Asthme, n patients (%)	27 (19,7%)	50 (36,2%)
Rhinopharyngite, n patients (%)	19 (13,9%)	16 (11,3%)
Céphalée, n patients (%)	11 (8%)	6 (4,3%)
Bronchite, n patients (%)	5 (3,6%)	7 (5,1%)

Les patients ont été dénombrés une fois pour chaque catégorie, quel que soit le nombre d'événements.

Parmi les EIG, les EIG principalement rapportés ont été les crises d'asthme : 10/18 des EIG dans le groupe placebo et 4/13 dans le groupe tézépélumab 210 mg.

### 7.3.1.2 Étude NAVIGATOR

La majorité des patients (829 patients sur 1 059, 78,3%) a rapporté au moins un événement indésirable (cf. Tableau 11). L'incidence des EI était similaire entre le groupe tézépélumab (77,1%) et le groupe placebo (79,5%). La durée d'exposition a été de 509,2 patients-année dans le groupe tézépélumab et de 497,5 patients-année dans le groupe placebo.

Tableau 11 : Fréquence et catégories d'événements indésirables – étude NAVIGATOR

	Tézépélumab n = 528	Placebo n = 531
Patients ayant eu au moins un EI, n patients (%)	407 (77,1%)	422 (79,5%)
Patients ayant eu au moins un EI grave (EIG), n patients (%)	46 (8,7%)	70 (13,2%)
Patients ayant eu au moins un EI relié au traitement, n patients (%)	46 (8,7%)	43 (8,1%)
Patients ayant eu au moins un EI conduisant à l'arrêt du traitement, n patients (%)	11 (2,1%)	19 (3,6%)
Décès, n patients (%)	0 (0,0%)	2 (0,4%)

Les EI les plus fréquemment rapportés ( $\geq 4\%$ ) étaient majoritairement de nature respiratoire : rhinopharyngite, infections des voies aériennes supérieures, asthme, bronchite, bronchite bactérienne (Cf. Tableau 12).

Tableau 12 : Événements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 4 %) – étude NAVIGATOR

	Tézépélumab n = 528	Placebo n = 531
Rhinopharyngite, n patients (%)	112 (21,2%)	113 (21,3%)
Infections des voies aériennes supérieures, n patients (%)	58 (11,0%)	84 (15,8%)
Céphalée, n patients (%)	43 (8,1%)	44 (8,3%)
Asthme, n patients (%)	25 (4,7%)	56 (10,5%)
Bronchite, n patients (%)	24 (4,5%)	31 (5,8%)
Bronchite bactérienne, n patients (%)	24 (4,5%)	16 (3,0%)
Infections des voies urinaires, n patients (%)	22 (4,2%)	21 (4,0%)
Hypertension, n patients (%)	21 (4,0%)	20 (3,8%)

Les patients ont été dénombrés une fois pour chaque catégorie, quel que soit le nombre d'événements.

Au moins un EIG a été rapporté chez 35 patients (6,6%) dans le groupe tézépélumab et chez 59 patients (11,1%) dans le groupe placebo. Les EIG les plus fréquemment rapportés étaient les crises d'asthme (6 dans le groupe tézépélumab et 29 dans le groupe placebo) et les pneumonies bactériennes (3 dans le groupe tézépélumab et 5 dans le groupe placebo).

### 7.3.1.3 Étude SOURCE

La majorité des patients (118 patients sur 159, 78,7%) a rapporté au moins un événement indésirable. L'incidence globale était similaire entre le groupe tézépélumab (71,6%) et le groupe placebo (85,5%). (Cf. Tableau 13). La durée d'exposition a été de 64,6 patients-année dans le groupe tézépélumab et de 67,8 patients-année dans le groupe placebo.

Tableau 13 : Fréquence et catégories d'événements indésirables – étude SOURCE

	Tézépélumab n = 74	Placebo n = 76
Patients ayant eu au moins un EI, n patients (%)	53 (71,6%)	65 (85,5%)
Patients ayant eu au moins un EI grave (EIG), n EI (%)	11 (14,9%)	16 (21,1%)
Patients ayant eu au moins un EI relié au traitement, n patients (%)	3 (4,1%)	4 (5,3%)
Patients ayant eu au moins un EI conduisant à l'arrêt du traitement, n patients (%)	2 (2,7%)	2 (2,6%)
Décès, n patients (%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)

Les EI les plus fréquemment rapportés ( $\geq 4\%$ ) étaient majoritairement de nature respiratoire : rhinopharyngite, infections des voies aériennes supérieures, asthme, bronchite bactérienne, bronchite. (Cf. Tableau 14).

Tableau 14 : Événements indésirables les plus fréquemment rapportés ( $> 4\%$ ) – étude SOURCE

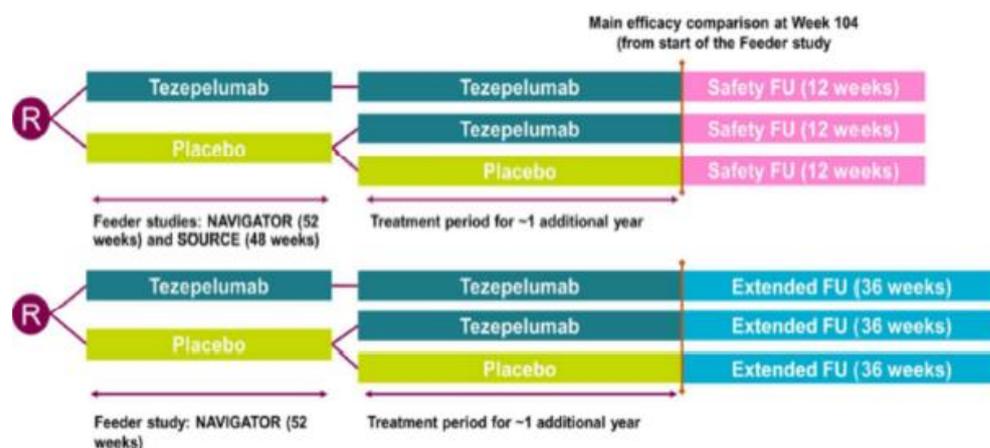
	Tézépélumab n = 74	Placebo n = 76
Rhinopharyngite, n patients (%)	11 (14,9%)	19 (25,0%)
Infections des voies aériennes supérieures, n patients (%)	9 (12,2%)	7 (9,2%)
Asthme, n patients (%)	7 (9,5%)	13 (17,1%)
Bronchite bactérienne, n patients (%)	6 (8,1%)	7 (9,2%)
Bronchite, n patients (%)	4 (5,4%)	3 (3,9%)
Candidose buccale, n patients (%)	4 (5,4%)	4 (5,3%)
Chute, n patients (%)	3 (4,1%)	1 (1,3%)
Céphalée, n patients (%)	3 (4,1%)	8 (10,5%)
Myalgie, n patients (%)	3 (4,1%)	1 (1,3%)

Les patients ont été dénombrés une fois pour chaque catégorie, quel que soit le nombre d'événements.

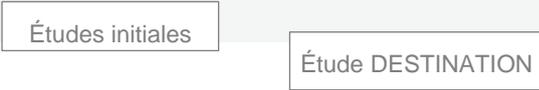
L'EIG rapporté chez plus de 1 patient a été la pneumonie (2 dans le groupe placebo et 1 dans le groupe tézépélumab).

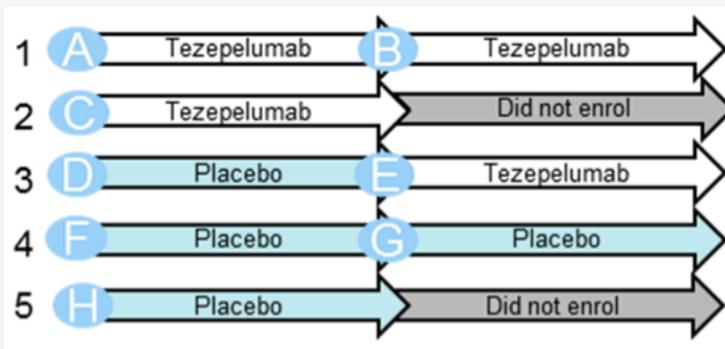
### 7.3.1.4 Étude DESTINATION

	Étude DESTINATION
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT03706079
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Évaluer la sécurité du tézépélumab après un an de traitement supplémentaire chez des patients ayant complété les études NAVIGATOR et SOURCE (soit 2 ans de traitement).
<b>Type de l'étude</b>	<p>Étude de phase III de suivi des études NAVIGATOR et SOURCE, multicentrique, internationale, randomisée, comparative versus placebo, en double aveugle, en groupes parallèles.</p> <p>Les patients du groupe tézépélumab ayant complété les études initiales ont poursuivi, en aveugle, le traitement actif pendant 1 année supplémentaire tandis que les patients du groupe placebo ayant complété les études initiales ont été randomisés à nouveau pour être traités par tézépélumab ou placebo.</p> <p>La randomisation était stratifiée (stratification 1:1) selon la participation à l'étude initiale (SOURCE / NAVIGATOR).</p>
<b>Date et durée de l'étude</b>	<p>Première visite du 1er patient : 7 janvier 2019</p> <p>Visite de la semaine 104 (visite de fin de traitement) du dernier patient : 26 octobre 2021 (en prenant en compte la participation à l'étude initiale).</p> <p>Date de clôture de la base pour l'analyse à la semaine 104 : 9 décembre 2021.</p> <p>À noter que les analyses relatives au suivi à plus long terme (jusqu'à la semaine 140) feront l'objet d'un rapport ultérieur quand tous les patients auront complété la dernière visite de suivi.</p> <p>Un total de 182 centres ont inclus au moins 1 patient, répartis dans 18 pays (Afrique du Sud, Allemagne, Arabie Saoudite, Argentine, Australie, Autriche, Brésil, Canada, Etats-Unis, France, Israël, Pologne, Corée du Sud, Russie, Taïwan, Turquie, Ukraine et Vietnam). Dix centres français ont inclus 32 patients.</p>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<p>Patients ayant participé aux études NAVIGATOR et SOURCE, n'ayant pas présenté de critère d'arrêt du traitement des études et ayant complété la visite de fin de traitement des études initiales.</p> <p>Patients ayant reçu toutes les doses du traitement de l'étude DESTINATION prévues jusqu'à la semaine 100, n'ayant pas présenté de critère d'arrêt du traitement de l'étude et ayant complété la visite de fin de traitement de la semaine 104.</p>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<p>Toute affection pulmonaire autre que l'asthme (par exemple infection pulmonaire active, bronchopneumopathie chronique obstructive, mucoviscidose, fibrose pulmonaire...), ou toute affection, pulmonaire ou systémique, susceptible d'entraîner une augmentation des éosinophiles sanguins (par exemple aspergillose ou mycose bronchopulmonaire allergique, syndrome de Churg-Strauss, syndrome hyper-éosinophilique).</p> <p>Traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur (par exemple méthotrexate, ciclosporine) pendant les 12 semaines précédant la visite de randomisation, à l'exception des CSO en traitement de l'asthme ou des exacerbations.</p>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>La visite de sélection/randomisation de l'étude DESTINATION correspondait à la visite de fin de traitement des études initiales (semaine 52 pour l'étude NAVIGATOR, semaine 48 pour l'étude SOURCE). À partir de cette visite, les patients débutaient une phase de traitement de 52 semaines pour les patients provenant de l'étude NAVIGATOR et de 56 semaines pour les patients provenant de l'étude SOURCE (soit 104 semaines en incluant les études initiales). La dernière dose du traitement de l'étude était administrée à la semaine 100. Les patients étaient revus 4 semaines plus tard (visite de fin du traitement, semaine 104) ; deux visites de suivi à plus long terme étaient prévues, aux semaines 110 et 116.</p> <p>Les patients initialement inclus dans l'étude NAVIGATOR et participant au suivi prolongé étaient revus toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 140.</p>



<b>Traitements étudiés</b>	<p>Les patients des groupes placebo des études initiales ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) par un système interactif de réponse vocale/par internet pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Placebo par voie SC toutes les 4 semaines,</li> <li>- Tézépélumab à la dose de 210 mg par voie SC toutes les 4 semaines.</li> </ul> <p>La dernière dose était administrée à la semaine 100 (la semaine 0 correspondant à la randomisation dans les études initiales).</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	Incidence des événements indésirables (EI) et des EI graves, exprimée en incidence ajustée sur la durée d'exposition, pendant les 104 semaines.
<b>Principal critère de jugement secondaire</b>	Taux annualisé d'exacerbations sévères de l'asthme (du jour de la randomisation dans l'étude initiale jusqu'à la semaine 104).
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>S'agissant d'une étude de la sécurité à plus long terme à visée descriptive, aucune hypothèse n'a été formulée.</p> <p>Il a été estimé que 90% des patients randomisés dans les études initiales termineraient ces études et que parmi ces patients, 90% accepteraient de participer à l'étude DESTINATION, soit environ 975 patients (860 ayant terminé l'étude NAVIGATOR et 115, l'étude SOURCE). Il a été également estimé que 15% des patients du groupe tézépélumab et 20% des patients du groupe placebo arrêteraient l'étude de façon prématurée, conduisant à un nombre d'années-patient de suivi de respectivement 1 020 et 790. Compte-tenu de ces expositions, la longueur de l'intervalle de confiance d'un événement indésirable observé avec une incidence de 1 pour 1 000 années-patient et calculé par une méthode de Rothman-Greenland, serait de 0,1 à 7,0 pour le groupe tézépélumab et 0,1 à 9,1 pour le groupe placebo.</p>
<b>Populations d'analyse des résultats</b>	<p>Population d'analyse de la sécurité (SAF) : patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'une ou l'autre des études initiales (qu'ils participent ou non à l'étude DESTINATION).</p> <p>Population d'analyse de la sécurité à long terme (SAF-LT) : patients randomisés dans l'étude DESTINATION et ayant reçu au moins 1 dose du traitement de l'étude DESTINATION (i.e. patients des études initiales ayant participé à l'étude DESTINATION).</p> <p>Full analysis set (FAS) : patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'une ou l'autre des études initiales (qu'ils participent ou non à l'étude DESTINATION).</p> <p>Full analysis set à long terme (FAS-LT) : patients randomisés dans l'étude DESTINATION et ayant reçu au moins 1 dose du traitement de l'étude DESTINATION (i.e. patients des études initiales ayant participé à l'étude DESTINATION).</p>



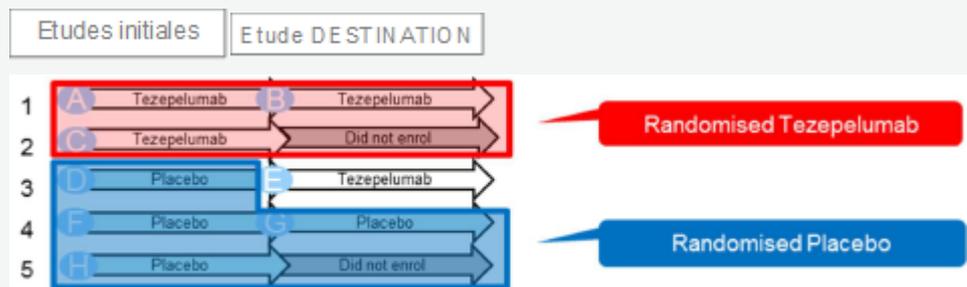


Pour l'analyse principale (SAF et FAS), les groupes ont été définis de la façon suivante :

Patients randomisés tézépélumab : patients des groupes A, B et C de la figure ci-dessus, les données prises en compte étant celles depuis la randomisation ou la première dose de l'étude initiale jusqu'à la fin de l'étude DESTINATION,

Patients randomisés placebo : patients des groupes D, F, G et H de la figure ci-dessus, les données prises en compte étant celles depuis la randomisation ou la première dose de l'étude initiale jusqu'à la fin de l'étude DESTINATION pour les patients randomisés dans le groupe placebo de l'étude DESTINATION et depuis la randomisation ou la première dose de l'étude initiale jusqu'à la 1ère dose de tézépélumab pour les patients randomisés dans le groupe tézépélumab de l'étude DESTINATION

Ces 2 groupes sont illustrés par la figure ci-dessous :



Les résultats décrits ci-après sont les résultats issus d'une clôture de la base en date du 9 décembre 2021, après que le dernier patient a réalisé la visite de la semaine 104 (visite de fin de traitement). Les analyses relatives au suivi à plus long terme (jusqu'à la semaine 140) des patients n'ayant pas terminé le suivi à la date de clôture de la base feront l'objet d'un rapport ultérieur quand tous les patients auront complété la dernière visite de suivi (données non disponibles à ce jour).

## Résultats

### → Effectifs et caractéristiques des patients

Un total de 951 patients a été randomisé dans l'étude :

- 827 avaient participé à l'étude NAVIGATOR (dont 72 adolescents) : 415 du groupe tézépélumab et 412 du groupe placebo ;
- 124 avaient participé à l'étude SOURCE : 60 du groupe tézépélumab et 64 du groupe placebo.

La grande majorité des patients ayant participé aux études NAVIGATOR et SOURCE (environ 90%) ayant été randomisés dans l'étude DESTINATION, les principales caractéristiques des patients de l'étude DESTINATION étaient comparables à celles des études initiales et ne sont pas à nouveau présentées.

### → Résultats de tolérance

Chez l'ensemble des patients exposés au tézépélumab (839 patients), l'exposition moyenne au tézépélumab a été de 559 jours (médiane 728 jours).

En population SAF, les principaux types d'événements indésirables (EI) observés sont présentés dans le Tableau 15 selon l'étude initiale.

**Tableau 15 : Résumé des principaux types d'événements indésirables pendant l'étude DESTINATION selon l'étude initiale (population d'analyse de la sécurité, SAF)**

<b>Patients ayant présenté au moins un, n (%) [incidence/100 patients-année]</b>	<b>Patients randomisés dans le groupe tézépélumab</b>	<b>Patients randomisés dans le groupe placebo</b>
<b>Patients ayant participé à l'étude NAVIGATOR, n</b>	<b>528</b>	<b>531</b>
EI	455 (86,2) [49,62]	438 (82,5) [62,66]
EI ayant entraîné le décès	7 (1,3) [0,76]	1 (0,2) [0,14]
EI grave (y compris les décès)	72 (13,6) [7,85]	87 (16,4) [12,45]
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement de l'étude	15 (2,8) [1,64]	21 (4,0) [3,00]
<b>Patients ayant participé à l'étude SOURCE, n</b>	<b>74</b>	<b>76</b>
EI	61 (82,4) [47,15]	70 (92,1) [69,97]
EI ayant entraîné le décès	2 (2,7) [1,55]	0
EI grave (y compris les décès)	17 (23,0) [13,14]	18 (23,7) [17,99]
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement de l'étude	2 (2,7) [1,55]	2 (2,6) [2,00]

Chez les patients ayant participé à l'étude NAVIGATOR, les EI les plus fréquents chez les patients randomisés dans le groupe tézépélumab étaient des rhinopharyngites (24,4%), des infections des voies respiratoires supérieures (13,4%), des céphalées (10,6%) et des dorsalgies (6,6%). L'incidence de ces EI était comparable chez les patients randomisés dans le groupe placebo : rhinopharyngites (23,2%), des infections des voies respiratoires supérieures (16,6%), des céphalées (10,0%) et des dorsalgies (4,7%). L'incidence des autres EI était comparable dans les deux groupes, à l'exception de l'asthme, rapporté moins souvent chez les patients randomisés dans le groupe tézépélumab (5,1%) que dans le groupe placebo (11,5%).

Chez les patients ayant participé à l'étude SOURCE, les EI les plus fréquents chez les patients randomisés dans le groupe tézépélumab étaient des rhinopharyngites (23,0%), des infections des voies respiratoires supérieures (16,2%), des céphalées (12,2%) et un asthme (10,8%). L'incidence de ces EI était comparable chez les patients randomisés dans le groupe placebo : rhinopharyngites (28,9%), des infections des voies respiratoires supérieures (10,5%), des céphalées (13,2%) et un asthme (18,4%). L'incidence des EI était comparable dans les deux groupes, à l'exception de l'asthme, rapporté moins souvent chez les patients randomisés dans le groupe tézépélumab que dans le groupe placebo.

Un total de 18 décès a été enregistré pendant le traitement ou le suivi :

- 4 décès chez des patients des groupes placebo ;
- 13 décès chez des patients traités par tézépélumab : 1 décès pendant l'étude SOURCE et 10 décès pendant le traitement ou le suivi de 12 semaines de l'étude DESTINATION et 2 décès pendant le suivi prolongé (décès survenus 167 jours et 286 jours après la dernière dose de tézépélumab) ;
- 1 décès chez un patient traité par placebo pendant l'étude initiale et randomisé pour être traité par tézépélumab pendant l'étude DESTINATION.

Aucun de ces décès sauf un (cancer colorectal) n'a été jugé relié au traitement de l'étude par l'investigateur. Une analyse de l'ensemble des décès par le comité indépendant a conclu que le cas de cancer colorectal n'était pas jugé relié au traitement de l'étude.

## Analyse des EI graves de la classe de systèmes d'organes « Affections cardiaques »

Les EI graves de la classe de systèmes d'organes « Affections cardiaques » ont été également analysés en regroupant les deux études et dans la population des patients ayant reçu au moins une dose de tézépélumab (incluant les patients du groupe placebo des études initiales randomisés pour être traités par tézépélumab pendant l'étude DESTINATION).

Dans cette analyse, il a été rapporté plus d'EI cardiaques graves chez les patients traités par tézépélumab par rapport au placebo avec un total de 20 patients qui ont rapporté 23 EI graves de troubles cardiaques au cours de la période de l'étude, 18 patients dans le groupe tézépélumab et 2 patients dans le groupe placebo.

Chez ces 20 patients (cf. Figure 1), un total de 23 EI cardiaques a été rapporté, parmi lesquels 7 chez des patients traités par tézépélumab ont été qualifiés d'événement cardiovasculaire majeur (décès cardiovasculaire, IDM non fatal et AVC non fatal) par le comité indépendant. Aucun de ces EI graves n'a été jugé relié au tézépélumab par l'investigateur ou le comité indépendant.

Une analyse détaillée de ces cas n'a pas permis d'établir de lien de causalité entre le tézépélumab et ces événements et il n'a pu être identifié de population à risque de ces événements. Une surveillance des EI cardiaques est mise en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR).

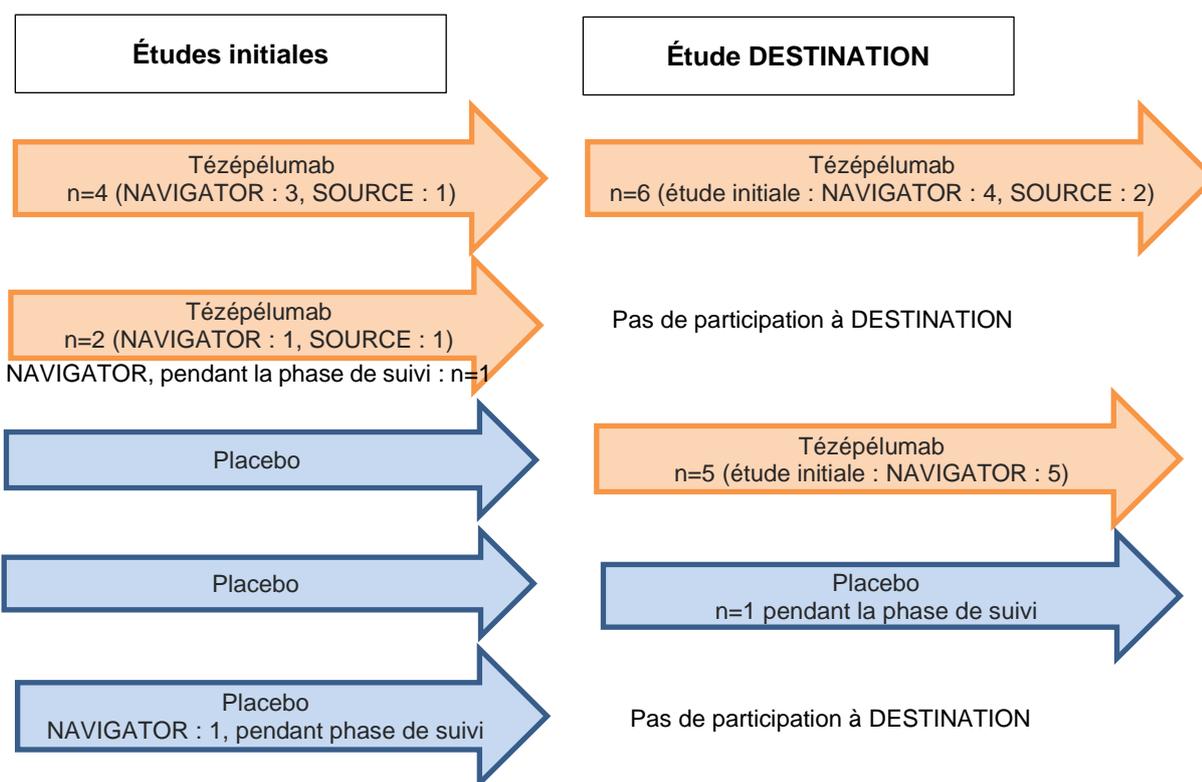


Figure 1 : Nombre d'EI graves de la classe de systèmes d'organes « Affections cardiaques » (études NAVIGATOR et SOURCE groupées)

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de TEZSPIRE (tézépélumab) (version 1 du 9 décembre 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Infections graves</li><li>- Événements cardiaques graves</li><li>- Cancers</li></ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Utilisation pendant la grossesse et pendant l'allaitement</li><li>- Utilisation prolongée (&gt; 1 an)</li></ul>

### 7.3.3 Données issues du RCP

« Dans les études cliniques conduites chez des patients atteints d'asthme sévère, un total de 665 patients a reçu au moins une dose de Tezspire au cours d'études d'une durée de 52 semaines.

La fréquence des effets indésirables est 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 récapitulatif des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Pharyngite <sup>a</sup>	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée <sup>b</sup>	Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection <sup>c</sup>	Fréquent

a La pharyngite était définie par les termes préférentiels suivants : pharyngite, pharyngite bactérienne, pharyngite à streptocoques et pharyngite virale.

b L'éruption cutanée était définie par les termes préférentiels suivants : éruption cutanée, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculo-papuleuse, éruption cutanée maculeuse.

c Voir « Description d'effets indésirables particuliers ».

#### Description d'effets indésirables particuliers

##### Réactions au site d'injection

Les données de tolérance issues du regroupement des études PATHWAY et NAVIGATOR ont mis en évidence des réactions au site d'injection (telles qu'érythème, gonflement, douleur) survenues avec une incidence de 3,8 % chez les patients traités par tézépélumab 210 mg sous-cutané toutes les 4 semaines (Q4S).

##### Population pédiatrique

Un total de 82 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme sévère, non contrôlé a été inclus dans l'étude de phase 3 de 52 semaines NAVIGATOR (voir rubrique 5.1). Le profil de tolérance chez les adolescents était globalement similaire à celui observé pour l'ensemble de la population étudiée. »

## 7.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de TEZSPIRE (tézipélumab) en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond repose principalement sur :

- une étude de phase IIb (PATHWAY) et une étude pivot de phase III (NAVIGATOR) chez des patients atteints d'asthme sévère non contrôlé dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tézipélumab sur la réduction du nombre d'exacerbations ;
- une étude support de phase III (SOURCE) chez des patients atteints d'asthme sévère cortico-dépendant dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tézipélumab sur la réduction de la dose de corticoïdes oraux ;
- une étude de suivi (DESTINATION) ayant inclus les patients ayant complété l'étude NAVIGATOR et l'étude SOURCE dont l'objectif était d'évaluer la sécurité du tézipélumab après 1 an de traitement supplémentaire.

### → Efficacité (dont qualité de vie)

- L'étude de phase IIb **PATHWAY**, randomisée, en double aveugle, a inclus 550 patients : 138 dans le groupe tézipélumab faible dose, 137 dans le groupe tézipélumab dose moyenne (seule dose ayant l'AMM), 137 dans le groupe tézipélumab forte dose, et 138 dans le groupe placebo. La durée du traitement a été de 52 semaines.

Cette étude a inclus des adultes atteints d'un asthme sévère non contrôlé malgré un traitement de fond par CSI à dose moyenne ou forte associé à un LABA, avec ou sans CSO. Les patients avaient eu en médiane 2 exacerbations de l'asthme pendant l'année précédente et le VEMS était en moyenne de 59% de la valeur prédite dans le groupe tézipélumab et de 60% dans le groupe placebo.

Le **taux annualisé d'exacerbations sévères** de l'asthme (critère de jugement principal) a été de 0,20 (IC95% [0,13 ;0,30]) dans le groupe tézipélumab 210 mg et de 0,72 (IC95% [0,59 ;0,88]) dans le groupe placebo, soit un **rate ratio de 0,29 (IC95% [0,16 ;0,51], p<0,001)**.

- L'étude de phase III **NAVIGATOR**, randomisée, en double aveugle, a inclus un total de 1 061 patients : 529 pour être traités par tézipélumab (210 mg) et 532 par placebo. La durée du traitement a été de 52 semaines.

Les patients étaient des adultes et adolescents (12 à 17 ans) atteints d'un asthme sévère, non contrôlés malgré un traitement de fond par CSI à dose moyenne ou forte associé à au moins un autre traitement de fond, avec ou sans CSO.

Les patients de ces deux études devaient avoir eu, pendant les 12 mois précédant l'inclusion, au moins 2 exacerbations de l'asthme ayant nécessité un traitement par corticoïde oral ou systémique, ou au moins 1 exacerbation ayant nécessité une hospitalisation pour l'étude PATHWAY.

Tous les patients de l'étude NAVIGATOR ont été traités par au moins un traitement de fond additionnel, le plus souvent par LABA (98,8%), par LAMA (24,6%) et par antileucotriènes (37,7%).

Le **taux annualisé d'exacerbations sévères** de l'asthme (critère principal de jugement) a été de 0,93 (IC95% [0,80 ;1,07]) dans le groupe tézipélumab et de 2,10 (IC95% [1,84 ;2,39]) dans le groupe placebo, soit un **rate ratio de 0,44 (IC99% [0,34 ;0,57], p<0,001)**.

**Chez les patients avec un taux d'éosinophiles < 300 cellules/ $\mu$ L**, le taux annualisé d'exacerbations de l'asthme sur 52 semaines a été de 1,02 dans le groupe tézipélumab et de 1,73 dans le groupe placebo, soit un **rate ratio de 0,59 ; IC95% [0,46, 0,75]), p < 0,001**.

Les critères secondaires, analysés avec protection de l'inflation du risque alpha, ont également démontré des résultats en faveur du tézépélumab par rapport au placebo :

- une **augmentation du VEMS pré-bronchodilatateur** de 0,23 L dans le groupe tézépélumab et de 0,10 L dans le groupe placebo, soit une différence de **0,13 L** (IC95% [0,08 ;0,18]),  $p < 0,001$  ;
- une **amélioration du score ACQ-6** (soit une diminution du score) de -1,53 dans le groupe tézépélumab) et de -1,20 dans le groupe placebo, soit une différence de **-0,33** (IC95% [-0,46 ; -0,20]),  $p < 0,001$ .

Concernant la qualité de vie, les résultats ont montré, lors de la séquence hiérarchisée, **une amélioration de la qualité de vie du score AQLQ(S)+12** (variant de 1 à 7, 7 correspondant à aucune dégradation) **et du score global des symptômes ASD** (variant de 0 à 4, 0 correspondant à aucun symptôme) :

- les patients avaient un score total AQLQ(S)+12 initial de 3,9 dans les 2 groupes à l'inclusion, l'amélioration à la semaine 52 a été dans le groupe tézépélumab de +1,48 et dans le groupe placebo de +1,14, soit une différence de 0,33 (IC95% [0,20 ;0,47]),  $p < 0,001$  ;
  - les patients avaient un asthme symptomatique à l'inclusion, illustré par un score total hebdomadaire moyen des symptômes (ASD) de 1,4 dans les 2 groupes, l'amélioration (soit une diminution du score) à la semaine 52 a été dans le groupe tézépélumab de -0,70 et dans le groupe placebo de -0,59, soit une différence de -0,11 (IC95% [-0,19 ; -0,04]),  $p = 0,004$ .
- L'étude support de phase III, **SOURCE**, randomisée, en double aveugle a inclus 150 patients atteints d'asthme sévère corticodépendant : 74 dans le groupe tézépélumab et 76 dans le groupe placebo.

**Aucune différence statistiquement significative** n'a été mise en évidence entre les deux groupes **sur la réduction de la dose de corticoïdes oraux** (critère de jugement principal).

## → Tolérance

Dans l'étude PATHWAY, la majorité des patients (342 / 550, 62,2%) a rapporté au moins un événement indésirable (EI). Dans l'étude NAVIGATOR et SOURCE ; plus de  $\frac{3}{4}$  des patients ont eu au moins un EI : dans NAVIGATOR, 829 patients sur 1 059, soit 78,3% et dans SOURCE 118 patients sur 159, soit 78,7%.

L'incidence des EI observés pendant le traitement était comparable dans les deux groupes de traitement. Ces EI étaient principalement d'intensité légère à modérée.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents sont : **pharyngite, éruption cutanée, arthralgie et réaction au site d'injection (érythème, gonflement, douleur)**.

Un profil de tolérance similaire a été observé chez les enfants et adolescents de 12 à 17 ans pendant l'étude NAVIGATOR ainsi que chez les patients traités par CSO pendant l'étude SOURCE.

La tolérance a également été analysée jusqu'à 104 semaines après une exposition au tézépélumab pendant l'étude DESTINATION. Le profil de tolérance du tézépélumab a été comparable à celui décrit dans chacune des études initiales avec l'observation toutefois d'un **nombre bien plus élevé des événements indésirables cardiaques graves chez les patients traités par tézépélumab (n=18) par rapport à ceux ayant reçu un placebo (n=2)**. Il n'a pas été établi de lien de causalité entre tézépélumab et ces événements, et il n'a pu être identifié de population à risque de ces événements. Ce type d'EI sera suivi dans le cadre d'une étude de surveillance du PGR.

## → Discussion

L'efficacité de TEZSPIRE (tézépélumab) en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé a été évaluée sur les critères de jugement principaux suivants : dans les 2 études (PATHWAY et NAVIGATOR) sur le taux annualisé d'exacerbations sévères et dans l'étude SOURCE sur la réduction de la dose de corticoïdes oraux. Ces études étaient randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo. Ces critères de jugement sont cliniquement pertinents.

Par rapport au placebo, **le traitement par tézépélumab 210 mg, une injection par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, a entraîné une réduction statistiquement significative :**

- **de 71% du risque d'exacerbation sévère de l'asthme** (RR= 0,29, IC95% [0,16 ; 0,51],  $p < 0,001$ ) dans l'étude de phase IIb **PATHWAY** dans le groupe 210 mg ;
- **de 56% du risque d'exacerbation sévère de l'asthme** (RR= 0,44, IC99% [0,34 ; 0,57],  $p < 0,001$ ) dans l'étude de phase III **NAVIGATOR**.

L'étude pivot, NAVIGATOR, a aussi montré que **cette réduction du risque d'exacerbation sévère est observée, mais de façon moins marquée, chez les patients avec un faible taux d'éosinophiles (< 300 cellules/ $\mu$ L)** : la réduction du risque d'exacerbation sévère de l'asthme a été de **41%** (RR= 0,59, IC99% [0,46 ; 0,75],  $p < 0,001$ ).

Dans cette étude, il a été observé une amélioration de la fonction pulmonaire avec le tézépélumab par rapport au placebo : le VEMS pré-bronchodilatateur a été augmenté avec une différence entre les deux groupes de 0,13 L (IC95% [0,08 ; 0,18]),  $p < 0,001$ ). Néanmoins cette différence est de faible pertinence clinique.

Concernant le **contrôle de l'asthme** (ACQ), la **qualité de vie** (AQLQ(S)+12) et l'évaluation des **symptômes** (ASD), une différence statistiquement significative a été mise en évidence entre le groupe tézépélumab et le groupe placebo pour chacun des trois scores, mais **les différences étaient en dessous du seuil de pertinence clinique**.

**L'étude SOURCE n'a pas démontré de réduction de la corticothérapie orale avec le tézépélumab par rapport au placebo.**

Les données cliniques de tolérance de ces trois études ont montré un profil de tolérance acceptable. Néanmoins, dans l'étude de suivi (DESTINATION) ayant inclus les patients ayant complété l'étude NAVIGATOR et l'étude SOURCE, soit jusqu'à deux ans de traitement, il a été rapporté bien **plus d'événements indésirables cardiaques graves chez les patients traités par tézépélumab** (n=18) par rapport à ceux ayant reçu un placebo (n=2), sans qu'un lien de causalité n'ait été démontré.

Les données ne permettent pas de connaître la durée optimale de traitement.

On ne dispose **pas d'étude comparative** versus un autre produit biologique.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de TEZSPIRE (tézépélumab) sur la morbidité mais il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la mortalité et sur la qualité de vie.**

**En conséquence, TEZSPIRE (tézépélumab) apporte une réponse partielle supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.**

## 7.5 Programme d'études

### 7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>WAYFINDER</b> (NCT05274815)	Étude de phase III, non comparative, multicentrique, en ouvert, évaluant l'efficacité et la sécurité du tézépélumab sur l'épargne cortisonique chez des patients adultes atteints d'un asthme sévère traités par CSO au long cours.	2024
<b>SUNRISE</b> (NCT05398263)	Étude de phase III, randomisée, multicentrique, en double aveugle, en groupe parallèle, comparative versus placebo évaluant l'efficacité et la sécurité du tézépélumab sur l'épargne cortisonique chez des patients adultes atteints d'un asthme sévère traités par CSO au long cours.	2025

### 7.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>WAYPOINT</b> (D5242C00001)	Étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle contre placebo en groupes parallèles évaluant l'efficacité et la sécurité du tézépélumab chez les adultes atteints de rhinosinusite chronique sévère avec polyposse nasale.	2024
<b>INCEPTION</b> (20190194)	Étude de phase IIb multicentrique, randomisée, en double aveugle contre placebo de recherche de dose évaluant l'efficacité et la sécurité du tézépélumab pour le traitement de l'urticaire chronique spontané.	2023
<b>COURSE</b> (D5241C00001)	Étude de phase IIa multicentrique, randomisée, en double aveugle contre placebo évaluant la sécurité et l'efficacité du tézépélumab chez des adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à très sévère.	2024

## 8. Place dans la stratégie thérapeutique

Les objectifs de la prise en charge pharmacologique de l'asthme résident dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant : la réduction des symptômes, la prévention des exacerbations, la réduction des limitations dans la vie quotidienne et la limitation des effets indésirables dus aux traitements pharmacologiques.

La prise en charge thérapeutique repose principalement sur deux types de médicaments visant à agir sur le bronchospasme d'une part, et sur l'inflammation sous-jacente d'autre part. On distingue traditionnellement :

- les traitements de la crise : les bronchodilatateurs bêta-2 agonistes inhalés de courte durée d'action (SABA) ;
- les traitements de fond : les corticostéroïdes inhalés (CSI) en monothérapie ou en association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA).

Cette dichotomie thérapeutique est actuellement en train de s'estomper, dans la mesure où il a été montré que le traitement de la crise par une association de formotérol (LABA) et de corticoïde inhalé permet une diminution des exacerbations sévères.

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité de la maladie. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité avec une escalade thérapeutique en cas de non-contrôle ou de contrôle partiel de l'asthme. La stratégie d'adaptation des traitements est définie par le GINA. L'asthme sévère correspond aux paliers 4 et 5 :

- palier 4 : asthme nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose moyenne et de formotérol (traitement de fond préférentiel) ;
- palier 5 : asthme de palier 4 non contrôlé nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à forte dose et de formotérol, avec au besoin l'adjonction d'un traitement biologique en fonction du phénotype de l'asthme.

Dans tous ces cas, le traitement de la crise à privilégier est celui d'une association formotérol/corticoïde inhalé de faible dose.

Avant de conclure à un asthme non contrôlé impliquant une éventuelle escalade thérapeutique, il convient d'éliminer un diagnostic différentiel, d'évaluer l'observance du traitement, de vérifier et de corriger éventuellement la technique d'inhalation, de rechercher et traiter les facteurs aggravants (tabac, allergènes domestiques, environnement professionnel...) et les pathologies associées.

L'escalade thérapeutique de l'asthme sévère fait appel en dernier recours à la corticothérapie par voie orale et aux biothérapies. Parmi les biothérapies, l'omalizumab (XOLAIR) dans l'asthme sévère allergique, le benralizumab (FASENRA) et le mépolizumab (NUCALA) dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles, et le dupilumab (DUPIXENT) dans l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2 ont actuellement l'AMM en France.

La stratégie d'adaptation des traitements définie par le GINA 2022<sup>9</sup> est synthétisée dans la figure 2.

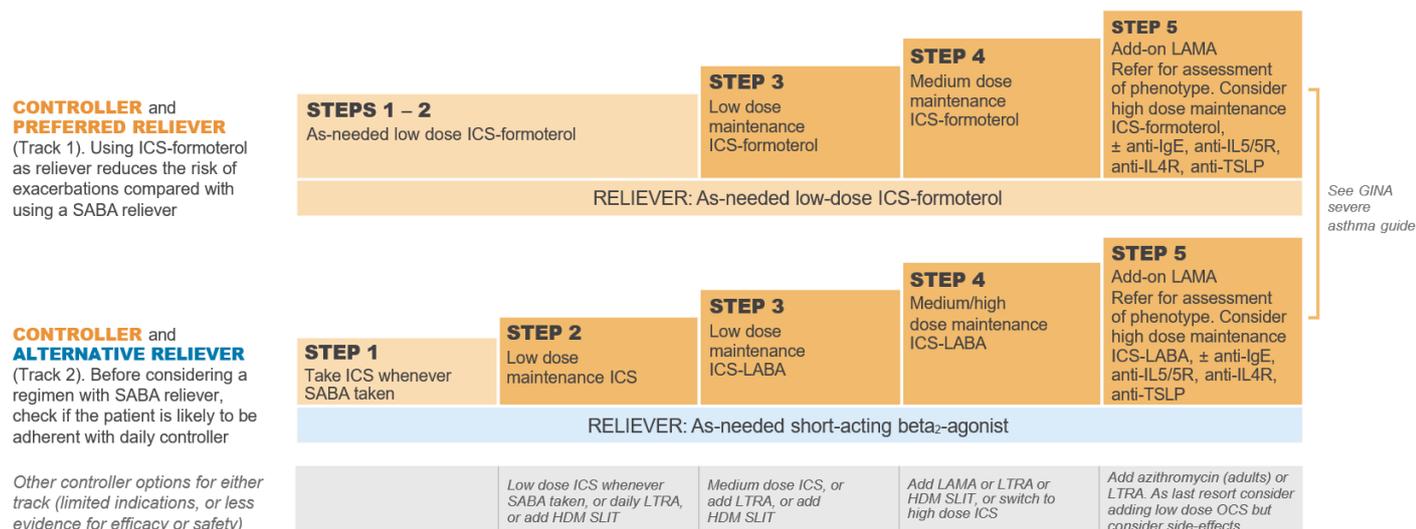


Figure 2 : Recommandations GINA 2022 pour la prise en charge thérapeutique de l'asthme

### Place de TEZSPIRE (tézipélumab) dans la stratégie thérapeutique :

TEZSPIRE (tézipélumab) est une alternative thérapeutique qui entre dans le cadre d'un traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose et un autre traitement de fond à visée symptomatique chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus.

Dans l'asthme corticodépendant, les résultats d'une étude ont montré que TEZSPIRE (tézipélumab) ne permet pas une épargne cortisonique.

Selon le GINA 2022, TEZSPIRE (tézipélumab) peut être utilisé dans la prise en charge des patients asthmatiques de palier 5, ayant ou non une inflammation de type 2.

9 Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2022.

Ainsi, les patients susceptibles d'être traités par TEZSPIRE (tézépélumab) sont des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond.

En l'absence de comparaison directe par rapport aux autres produits biologiques (cf. 5.1 Comparateurs cliniquement pertinents), la place de TEZSPIRE (tézépélumab) parmi les autres produits biologiques disponibles dans l'asthme sévère reste à préciser.

## 9. Conclusions de la Commission

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

### 9.1 Service Médical Rendu

- L'asthme sévère non contrôlé a un retentissement majeur sur la qualité de vie et est associé à un risque d'exacerbations sévères qui peuvent engager le pronostic vital.
- La spécialité TEZSPIRE (tézépélumab) entre dans le cadre d'un traitement de fond à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de TEZSPIRE (tézépélumab) est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques (autres produits biologiques, cf. 5.1 Médicaments).
- TEZSPIRE (tézépélumab) est une option thérapeutique en traitement additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond. (cf. 8. Place dans la stratégie thérapeutique).

#### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de l'asthme sévère,
- de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert chez les patients atteints d'asthme sévère non contrôlé ;
- de la réponse partielle supplémentaire au besoin identifié en raison de :
  - l'impact supplémentaire attendu sur la morbidité mais en l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie ;
  - l'absence de démonstration d'un éventuel impact sur l'organisation des soins ;

TEZSPIRE (tézépélumab) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TEZSPIRE (tézépélumab) est important en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

## Taux de remboursement proposé : 65 %

### 9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de supériorité de TEZSPIRE (tézépélumab) par rapport au placebo dans deux études randomisées, en double aveugle, sur le taux annualisé d'exacerbations sévères d'asthme à 52 semaines, critère de jugement cliniquement pertinent avec une quantité d'effet modeste (RR=0,44 (IC99% [0,34 ;0,57],  $p<0,001$  dans l'étude pivot et Rate Ratio = 0,29 (IC95% [0,16 ;0,51],  $p<0,001$  dans une étude de phase IIb) ;
- de son profil de tolérance acceptable ;
- du besoin médical partiellement couvert chez les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus ayant un asthme sévère non contrôlé ;

mais au regard :

- de l'absence de différence sur l'épargne cortisonique par rapport au placebo dans une étude dont il s'agissait de l'objectif principal d'évaluation ;
- de l'absence de données disponibles au-delà de deux ans concernant l'évolution de l'asthme chez les patients traités par tézépélumab ;
- de l'absence de démonstration d'une différence cliniquement pertinente sur le contrôle de l'asthme et la qualité de vie ;

la Commission de la Transparence considère que TEZSPIRE (tézépélumab) apporte une amélioration du service médical rendu **mineure (ASMR IV) dans la prise en charge** de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond, au même titre que DUPIXENT (dupilumab), FASENRA (benralizumab), NUCALA (mépilizumab), et XOLAIR (omalizumab).

### 9.3 Population cible

La population cible de TEZSPIRE (tézépélumab) correspond aux patients âgés de 12 ans et plus ayant un asthme sévère, non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond.

Une étude réalisée à partir de l'Enquête Santé et Protection Sociale (ESPS) de 2006 par l'IRDES<sup>10</sup> a estimé la prévalence de l'asthme dans la population générale (15 ans et plus) entre 5% et 6,7 %. Selon les données de l'INSEE, la population française au 1er janvier 2021 est estimée à 52 931 014 adultes et à 5 070 658 adolescents (12 ans et plus). Par conséquent, il y a un maximum de 3,9 millions d'adultes et adolescents asthmatiques en France.

Dans cette même étude, 3,4 % des patients étaient atteints d'un asthme sévère (paliers de traitement 4 et 5 de la classification GINA) et étaient non contrôlés soit environ 132 000 patients.

Dans une étude d'intervention<sup>11</sup>, il a été estimé que 50 % des patients avaient un asthme réfractaire après recherche et prise en charge des facteurs évitables de non-contrôle (mauvaise technique d'inhalation, un traitement de fond inadapté, manque d'observance, etc.). En appliquant ce pourcentage, environ 66 000 adultes et adolescents auraient un asthme sévère réfractaire en France.

10 IRDES. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Janvier 2011.

11 Heaney LG, Conway E, Kelly C et col. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. Thorax 2003;58(7):561-6.

Par conséquent, la population cible de TEZSPIRE (tézépélumab) peut être estimée à environ 66 000 patients.

## 10. Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### → Autre recommandation

Médicament d'exception.

## 11. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 4 octobre 2022. Date d'examen et d'adoption : 30 novembre 2022.
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Oui : Association Des Asthmatiques Sévères
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	<b>TEZSPIRE 210 mg, solution injectable en seringue préremplie</b> – Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 34009 302 615 9 0)
<b>Demandeur</b>	AstraZeneca
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	AMM initiale (procédure centralisée) : 19/09/2022
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament de prescription initiale hospitalière annuelle (PIH). Médicament de prescription initiale réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : pneumologues, pédiatres, allergologues. Prescription initiale et renouvellement de la prescription limitée aux spécialistes en pneumologie, en pédiatrie ou en allergologie.
<b>Code ATC</b>	R03DX11

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire