

Folia Pharmacotherapeutica juillet 2024

Le point sur le benralizumab (Fasenra®), 5 ans après sa commercialisation

Le **benralizumab (Fasenra®)**, chapitre 12.3.2.2.3, administration sous-cutanée) est un anticorps monoclonal dirigé contre les récepteurs α de l'interleukine 5 (IL-5) qui a été commercialisé pour le traitement de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré un corticostéroïde inhalé (CSI) à dose élevée associé à un β 2-mimétique à longue durée d'action (long-acting β 2-agonist : LABA) (synthèse du RCP).

Il s'administre par voie sous-cutanée, toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, ensuite toutes les 8 semaines.

Il n'a pas reçu de nouvelle indication depuis sa commercialisation.

Des études ont été publiées dans la BPCO et d'autres pathologies liées à une éosinophilie telles que l'oesophagite à éosinophiles et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite. Ces indications n'ont pas encore été approuvées par l'EMA (situation au 18 juin 2024).

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation

Des données récentes confirment **l'efficacité du benralizumab pour diminuer les exacerbations et le traitement de fond par CSI + LABA ou corticostéroïdes oraux (CSO) dans une population asthmatique spécifique et limitée**. L'éventuelle diminution du traitement de fond par CSI + LABA est à mettre en balance avec le risque possible d'une détérioration de l'asthme à plus long terme, les CSI constituant la base du traitement. Il faut aussi tenir compte du profil d'innocuité du benralizumab qui peut entraîner des **effets indésirables rares mais sévères**, et de son **coût beaucoup plus élevé que celui des associations CSI + LABA**.

Le point sur l'efficacité dans l'asthme et les effets indésirables

Efficacité

De nouvelles études ont été publiées concernant l'efficacité à plus long terme, l'effet de l'utilisation du benralizumab sur la diminution des corticostéroïdes oraux (CSO) et sur la diminution du traitement de fond par CSI + LABA. Une *Cochrane Review* sur les anti IL-5 dans l'asthme a également été mise à jour.

- **Etude à long terme (MELTEMI)** : étude d'extension en open label qui montre un maintien de l'efficacité du benralizumab à 3,4 ans chez des patients avec un asthme sévère sous CSI + LABA avec ou sans autre traitement de fond (taux d'exacerbations par année 0,47, par rapport à 0,48 à 0,65 dans les études à court terme).¹
- **Etude sur la diminution des CSO (PONENTE)** : étude à un seul bras en open label jusqu'à 32 semaines qui montre un bon contrôle de l'asthme chez des patients avec asthme sévère à éosinophiles dépendants aux CSO chez qui on a diminué ou arrêté le CSO. 63% des patients ont pu arrêter le CSO, 82% ont pu le réduire fortement. Le taux d'exacerbation par année était similaire à celui rapporté dans les autres études sur le benralizumab.¹
- **Etude sur la diminution des CSI (SHAMAL)** : étude en open label à 48 semaines chez des adultes avec asthme à éosinophiles sévère bien contrôlés sous benralizumab et haute dose de CSI + formotérol. La bithérapie CSI + formotérol a été diminuée jusqu'à la garder uniquement comme traitement à la demande si possible. Par rapport au groupe qui a maintenu la bithérapie CSI + formotérol à dose élevée, le groupe qui l'a diminuée n'a pas présenté plus d'exacerbations. 92% des patients ont pu réduire leur dose de CSI + formotérol : 15% sont arrivés à une dose moyenne, 17% à une dose faible, et 61% à une utilisation à la demande. A 48 semaines, cette réduction était toujours maintenue. 91% des personnes dans le groupe « réduction » n'ont présenté aucune exacerbation.²
Selon un commentaire de l'*ACP Journal Club*, bien que les critères cliniques rapportés par les patients n'indiquent pas de perte d'efficacité dans le groupe « réduction », les mesures de l'inflammation liée à l'asthme (FeNO et VEMS) étaient plus mauvaises dans ce groupe par rapport au groupe qui a maintenu une utilisation de dose élevée de la bithérapie. On ne sait pas si cela indique à terme un risque

d'aggravation de l'asthme.³

- *Cochrane Review* Farne 2022 : confirmation de l'efficacité des anti IL-5 (dont le benralizumab) dans l'asthme sévère à éosinophiles avec une **diminution de moitié des exacerbations par rapport au placebo**, mais avec des **preuves limitées sur la qualité de vie** dans des études à 56 semaines maximum.⁴

Innocuité

- Le dossier de l'EMA mentionne deux études ayant évalué la sécurité à 3 ans du benralizumab (études BORA et MELTEMI), qui ont amené à :
 - Lever les réserves quant au risque de réactions d'hypersensibilité sévères.
 - Lever les réserves concernant une perte d'efficacité à long terme à cause du développement d'anticorps contre le benralizumab.
 - Modifier la qualification du risque d'infection par des helminthes de « risque identifié » à « risque potentiel ».¹
- La *Cochrane Review* Farne 2022 mentionne que le nombre **d'effets indésirables significatifs ayant entraîné l'arrêt du traitement par benralizumab** était **deux fois plus élevé** dans le groupe benralizumab que dans le groupe placebo, ce qui n'était pas le cas pour le mepolizumab et le reslizumab (deux autres anti IL-5 au mécanisme d'action légèrement différent). Ceci mérite selon les auteurs **plus d'investigations**.⁴

Position des guidelines

- Selon le NICE 2019 et GINA 2024, le benralizumab, comme les autres traitements biologiques, peut être envisagé chez des **patients avec asthme sévère à éosinophiles, malgré un traitement optimal par CSI + LABA** (haute dose si nécessaire) ou sous traitement de fond par CSO.^{5,6}
- Le NICE précise que la **nécessité d'un traitement par inhibiteurs de l'IL-5 est limitée** quand les patients sont pris en charge dans des centres spécialisés et que leur **traitement de fond par CSI+LABA est optimisé**.⁵
- Selon GINA 2024, les facteurs prédictifs d'une bonne réponse aux inhibiteurs de l'IL-5 sont une éosinophilie élevée et un nombre élevé d'exacerbations dans l'année précédente. Le guideline estime qu'il peut être donné à partir de l'âge de 12 ans (usage *off-label* en dessous de 18 ans).⁶

Positionnement et avis du CBIP

- Les données actuelles confirment l'**efficacité du benralizumab pour une population asthmatique limitée** : les personnes avec **asthme à éosinophiles sévère non contrôlés sous traitement optimal par CSI + LABA**. Il permet de **diminuer les exacerbations** et les **doses de corticostéroïdes oraux et inhalés**.
- Des données montrent qu'une diminution du traitement de fond par CSI + LABA est possible. Jusqu'à ce jour, les **CSI** constituent la **pièce angulaire du traitement de l'asthme**. On ne sait pas si leur diminution voire leur arrêt risque d'avoir à terme un effet négatif sur le contrôle de l'asthme.
- De plus, le profil de sécurité des CSI + LABA à long terme est bien connu et plutôt sûr. Ce qui n'est pas le cas du benralizumab, qui peut provoquer des **réactions peu fréquentes mais sévères** de type hypersensibilité retardée.
- Un traitement par benralizumab est **beaucoup plus coûteux** pour la société **que les associations CSI + LABA** : 2 420€ pour 2 mois de traitement versus environ 60€ pour les CSI + LABA.

Sources

1 Fasenra-Procedural steps taken and scientific information after authorization-update 13/02/2024-EMA.

2 Jackson DJ, Heaney LG, Humbert M, et al; SHAMAL Investigators. Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet*. 2024;403:271-281. 38071986.

3 In severe eosinophilic asthma controlled with benralizumab, tapering high-dose ICS reduced dose while maintaining control. *ACP Journal Club* 2 April 2024. doi:10.7326/J24-0014.

4 Farne_HA, Wilson_A, Milan_S, Bancho_E, Yang_F, Powell_CVE. Anti-IL-5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic*

Reviews 2022, Issue 7. Art. No.: CD010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub4.

5 <https://www.nice.org.uk/guidance/TA565/chapter/1-Recommendations>

6 Global Strategy for Asthma Management and Prevention update 2024. GINA.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et

J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.