

LE MÉDICAMENT DU MOIS

TÉZÉPÉLUMAB (TEZSPIRE®) : NOUVEAU TRAITEMENT BIOLOGIQUE DE L'ASTHME SÉVÈRE

SCHLEICH F (1), SABBE M (1), MOERMANS C (1), LOUIS R (1)

RÉSUMÉ : Cet article présente les propriétés pharmacologiques et cliniques d'un nouveau traitement biologique ciblant TSLP («Thymic Stromal Lymphopoietin»). Ce nouveau traitement ciblé porte le nom de Tezspire® et contient 210 mg de tézépélumab qui doit être administré par voie sous-cutanée une fois par mois. Comparé au placebo, le tézépélumab réduit les exacerbations quels que soient le taux d'éosinophiles systémiques, le taux de monoxyde d'azote (FeNO) dans l'air expiré ou le statut atopique. La réponse au traitement est plus importante chez les patients présentant les taux les plus élevés d'éosinophiles sanguins et de FeNO. Le tézépélumab améliore également les valeurs de volume expiré maximal par seconde avant bronchodilatation, le contrôle symptomatique de l'asthme et la qualité de vie. Le tézépélumab a démontré un effet anti-inflammatoire élargi en bloquant les voies IL-4, IL-13 et IL-5, induisant de ce fait une réduction significative des taux d'IgE sériques, de FeNO, d'éosinophiles sanguins et sous-muqueux, sans impact sur le taux de neutrophiles. Le tézépélumab réduit également l'hyperréactivité bronchique.

MOTS-CLÉS : Anticorps monoclonal - Asthme sévère - Inflammation - Tézépélumab - «Thymic stromal lymphopoietin»

TEZEPelumAB (TEZSPIRE®) : NEW BIOLOGICAL TREATMENT OF SEVERE ASTHMA

SUMMARY : Here we present pharmacological and clinical properties of a new biological targeting TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin). Tezspire® is the name of this targeted treatment which contains 210 mg tezepelumab administered subcutaneously once a month. As compared to placebo, tezepelumab reduced exacerbations whatever the baseline blood eosinophil counts, exhaled nitric oxide (FeNO) level and atopic status. The response was higher in patients exhibiting the highest levels of blood eosinophils and FeNO. Tezepelumab also improved pre-bronchodilation forced expiratory volume in one second, symptomatic control of asthma and quality of life. Tezepelumab proved a broad anti-inflammatory effect by blocking IL-4, IL-13 and IL-5 pathways, inducing a significant reduction in serum total IgE levels, FeNO, blood and sub-mucosal eosinophils, without affecting neutrophil level. Tezepelumab also reduced bronchial hyperresponsiveness and mucus plugs.

KEYWORDS : Inflammation - Monoclonal antibody - Severe asthma - Tezepelumab - Thymic stromal lymphopoietin

INTRODUCTION

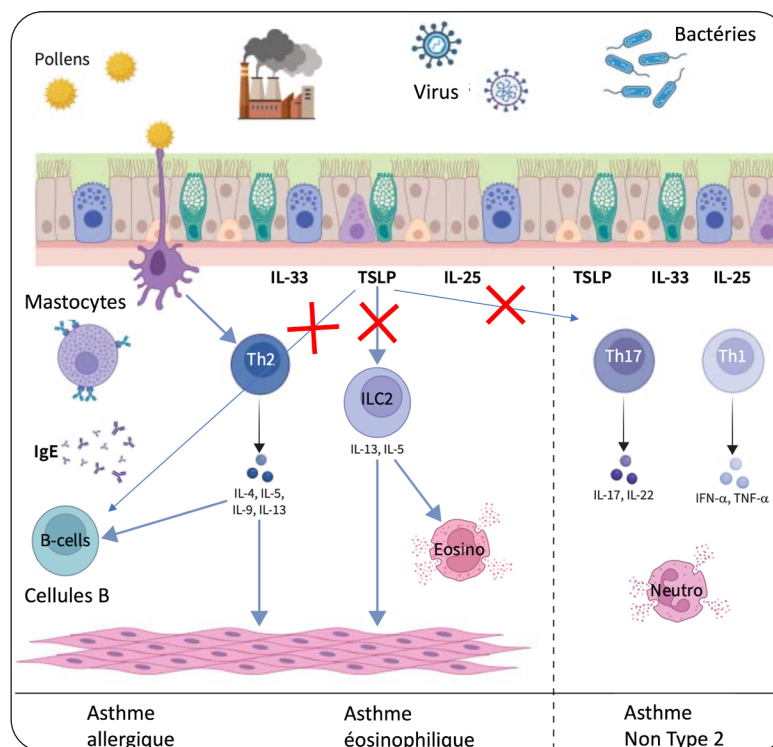
L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires dans laquelle de nombreux médiateurs et cellules inflammatoires jouent un rôle. L'asthme est considéré comme sévère chez 5 % des personnes asthmatiques (1). Les traitements biologiques sont recommandés pour la prise en charge des patients insuffisamment contrôlés sous doses élevées de corticostéroïdes inhalés (CSI), associés à une autre médication de contrôle, et qui présentent des exacerbations récurrentes, requérant l'usage de corticostéroïdes systémiques. Ces traitements biologiques permettent, en effet, de prévenir les exacerbations, d'éviter le recours aux corticostéroïdes systémiques et d'améliorer les symptômes respiratoires et la qualité de vie (2-11).

Les traitements biologiques ciblant l'immunoglobuline E (IgE) (3, 12), l'interleukine-5 (IL-5) (7, 10, 13), le récepteur à l'IL-5 (11) et celui à l'IL-4 (14) ont amélioré drastiquement la prise en charge de l'asthme type-2. Ces traitements requièrent un phénotypage de la maladie par la mesure de différents biomarqueurs en vue de prédire la réponse au traitement (Figure 1) (1).

Le tézépélumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG2 lambda qui cible TSLP («Thymic Stromal Lymphopoietin»), une cytokine libérée par la cellule épithéliale après exposition à des stimuli environnementaux tels les allergènes, la fumée, les virus et bactéries et la pollution atmosphérique. En se liant à TSLP, le tézépélumab l'empêche de se fixer à son récepteur et ainsi d'activer la cascade inflammatoire sous-jacente. Le tézépélumab (Tezspire®) est administré par voie sous-cutanée, à la dose de 210 mg une fois par mois. Son administration a été approuvée dans la prise en charge de l'asthme sévère à partir de 12 ans, mais il n'est remboursé qu'à partir de 18 ans.

(1) Service de Pneumologie, GIGA I3 CHU Liège, Belgique

Figure 1. Mécanismes impliqués dans l'inflammation des voies aériennes dans l'asthme sévère. Adapté de Schleif F et Coll. (5)



Eosino : éosinophile; IL : interleukine; ILC2 : cellule innée lymphoïde de type 2; Neutro : neutrophile; TSLP : lymphopoïétine thymique stromale. Les croix rouges indiquent le blocage de TSLP par le tézépélumab.

RÉSULTATS DES ESSAIS CONTRÔLÉS RANDOMISÉS

PATHWAY

L'étude PATHWAY (15) est une étude de phase IIb évaluant l'efficacité et la sécurité de trois doses de tézépélumab chez l'adulte souffrant d'asthme sévère non contrôlé. L'étude a inclus 550 patients âgés de 18 à 75 ans qui ont été randomisés en trois groupes recevant, respectivement, 70 mg toutes les 4 semaines, 210 mg toutes les 4 semaines ou 280 mg toutes les deux semaines. Les patients étaient non-fumeurs, insuffisamment contrôlés selon l'Asthma Control Questionnaire (ACQ6 > 1,5) et recevaient des doses modérées à élevées de corticostéroïdes inhalés, associées à des bêta-2 agonistes à longue durée d'action (LABA) depuis au moins six mois, et des corticostéroïdes systémiques pour certains d'entre eux. Les patients avaient présenté au moins deux exacerbations requérant l'usage de corticosté-

roïdes systémiques au cours des douze derniers mois. Le critère d'efficacité primaire était la réduction d'exacerbations après 52 semaines de traitement. Les critères d'évaluation secondaires étaient le changement, par rapport aux valeurs de base, des valeurs du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) pré-bronchodilatation ainsi que des questionnaires de contrôle symptomatique de l'asthme et de qualité de vie. Cette étude a démontré que le tézépélumab permettait une réduction du nombre d'exacerbations par rapport au groupe placebo de 62 % pour la dose de 70 mg, de 71 % pour la dose de 210 mg et de 66 % pour la dose de 280 mg. La réduction du nombre d'exacerbations requérant une hospitalisation était également la plus importante pour la dose de 210 mg toutes les 4 semaines, atteignant une réduction de 84 % comparée à 74 % pour les deux autres doses. PATHWAY a également mis en évidence que la réduction des exacerbations était très significative *versus* placebo quels que soient le statut atopique du patient et les valeurs de base de l'éosinophilie systémique et du monoxyde d'azote dans l'air exhalé (FeNO).

NAVIGATOR

L'étude de phase III NAVIGATOR (16) a évalué l'efficacité et la sécurité du tézépélumab chez l'adulte et l'adolescent souffrant d'asthme sévère non contrôlé. L'étude a inclus 1.061 patients âgés de 12 à 80 ans et reprenait des critères d'inclusion identiques à l'étude PATHWAY. Les patients ont reçu le tézépélumab à la dose de 210 mg toutes les 4 semaines. Dans cette étude, le tézépélumab a réduit de 56 % le taux d'exacerbations et de 85 % le taux d'exacerbations avec hospitalisation. Le pourcentage de réduction des exacerbations comparé à celui du groupe placebo était significatif quels que soient le statut allergique, les valeurs de base d'éosinophilie systémique ou le taux de FeNO. La réduction des exacerbations était cependant plus importante pour les patients présentant une inflammation type-2. En effet, ces patients ont un risque plus élevé d'exacerbations, comme en témoigne le taux de déstabilisation observé dans le groupe placebo, rendant la réduction d'exacerbations plus importante dans ce sous-groupe. Les réductions absolues et relatives des taux d'exacerbations étaient donc plus élevées chez les patients présentant une élévation des biomarqueurs type-2, confirmant qu'il reste important de phénotyper les patients en vue de prédire la réponse thérapeutique maximale.

Une amélioration des valeurs de VEMS pré-bronchodilatation a été observée de façon précoce, deux semaines après le début du traitement, atteignant 130 ml *versus* placebo après 52 semaines de traitement. L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative du contrôle symptomatique de la maladie (ACQ6 : réduction de 0,33 points *versus* placebo) et de la qualité de vie (AQLQ : augmentation de 0,33 *versus* placebo) des patients souffrant d'asthme sévère. Le suivi des biomarqueurs inflammatoires a démontré une réduction des taux d'IgE sériques, d'éosinophilie systémique et de FeNO dès deux semaines de traitement.

CASCADE

CASCADE (17) est une étude de phase II évaluant l'effet du tézépélumab sur les cellules des voies aériennes, le remodeling et l'hyperréactivité bronchique de patients souffrant d'asthme modéré à sévère non contrôlé (ACQ6 > 1,5). L'étude a inclus 116 patients âgés de 18 à 75 ans recevant des doses modérées à élevées d'ICS depuis au moins un an et présentant des valeurs de VEMS pré-bronchodilatation supérieures à 50 % et à 1 litre. Le tézépélumab a démontré un effet anti-inflammatoire élargi en bloquant les voies IL-4, IL-13 et IL-5; de ce fait,

il induit une diminution du taux d'IgE sérique, de FeNO et réduit les éosinophiles systémiques et présents dans la sous-muqueuse (bronchoscopie avec biopsies). Aucune réduction des neutrophiles, lymphocytes T et mastocytes n'a été observée. Le tézépélumab a également permis une réduction de l'hyperréactivité bronchique à la méthacholine et au mannitol via des mécanismes indépendants des voies inflammatoires type-2, le plus probablement par des effets sur les mastocytes et les fibres musculaires lisses des voies respiratoires. Notons également la réduction significative des «mucus plugs» sous tézépélumab. Les patients qui présentent ces bouchons muqueux sont caractérisés par une obstruction plus sévère des voies respiratoires et des taux plus élevés d'éosinophiles dans l'expectoration induite. Nordenmark et Coll. (18) ont démontré une réduction des «mucus plugs» sous tézépélumab *versus* placebo et cette réduction des bouchons était corrélée à une amélioration de la fonction pulmonaire.

SOURCE

SOURCE (19) est une étude de phase III qui a inclus 150 patients asthmatiques sévères non-fumeurs, cortico-dépendants depuis au moins 6 mois et recevant des doses stables de corticoïdes oraux (7,5 à 30 mg par jour) depuis au moins un mois. Les patients étaient âgés de 18 à 80 ans et recevaient des doses élevées de corticoïdes inhalés + LABA depuis au moins trois mois et avaient présenté au moins une exacerbation au cours des douze derniers mois. Le critère d'efficacité primaire n'a pas été atteint car la réduction de dose de corticoïdes oraux n'était pas significativement différente de celle observée dans le groupe placebo, groupe dans lequel la réduction était déjà très significative sur le plan clinique. Une autre étude est en cours (WAYFINDER) en vue d'évaluer l'effet d'épargne en corticostéroïdes systémiques de tézépélumab.

TEZSPIRE® : POUR QUEL PATIENT ASTHMATIQUE SÉVÈRE ?

Suite aux résultats prometteurs des essais contrôlés randomisés, le traitement par Tezspire® a été approuvé par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) sans restriction phénotypique. En Belgique, Tezspire® est remboursé depuis le premier décembre 2023 dans la prise en charge de l'asthme sévère présentant au moins deux exacerbations au cours des douze derniers mois, un taux d'éosinophiles

systémiques supérieur à 150/mm³ et des taux de FeNO supérieurs à 25 ppb. Selon les essais cliniques, plus les taux d'éosinophiles sanguins et de FeNO sont élevés, plus la réduction en termes d'exacerbations est importante. Conceptuellement, on pourrait penser que le tézépélumab sera particulièrement utile chez les patients présentant une hyperréactivité bronchique sévère.

Contrairement aux traitements anti-IL-5 (11) et anti-IL-4 (14), le tézépélumab n'a pas encore démontré d'effet significatif en termes de réduction des doses des corticostéroïdes systémiques chez les patients cortico-dépendants.

SÉCURITÉ DU TÉZÉPÉLUMAB

Les études PATHWAY (15), NAVIGATOR (16) et SOURCE (19) ayant testé le tézépélumab n'ont pas montré de différence en termes de sécurité en comparaison au groupe placebo. Il n'y a pas eu de réaction anaphylactique liée au traitement. Notons un cas rapporté de syndrome de Guillain-Barré dans PATHWAY (15). Les investigateurs n'ont pas non plus observé de différence en termes d'infections sévères ou de néoplasies *versus* placebo.

CONCLUSION

Le tézépélumab (Tezspire®) est un traitement ciblant TSLP, une cytokine du début de la cascade inflammatoire produite par la cellule épithéliale activée par un agresseur environnemental. Ce traitement réduit les exacerbations dans l'asthme sévère non contrôlé, quel que soit le phénotype inflammatoire mais avec un effet néanmoins plus important dans l'asthme type-2. Tezspire® améliore la fonction pulmonaire et le contrôle symptomatique de l'asthme de même que la qualité de vie des patients sévères. Il réduit les cytokines de la voie Type 2, les éosinophiles des voies aériennes et circulants, les IgE sériques et le FeNO et permet une réduction de l'hyperréactivité bronchique et des «mucus plugs».

BIBLIOGRAPHIE

1. GINA Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated July 2023. Dernière consultation 11-01-24. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf
2. Schleich F, Louis R. Targeted asthma therapies: Les traitements ciblés dans l'asthme: confirmations, espoirs et déceptions. *Rev Med Liege* 2012;**67**:14-21.

3. Schleich F, Manise M, Louis R. L'omalizumab (Xolair®) dans le traitement de l'asthme allergique persistant sévère. *Rev Med Liege* 2009;**64**:313-7.
4. Louis R, Demarche S, Van Hees T, Schleich F. Traitement personnalisé dans l'asthme: le cas des anticorps monoclonaux dirigés contre l'interleukine-5. *Rev Med Liege* 2015;**70**:306-9.
5. Schleich F, Bougard N, Moermans C, et al. Cytokine-targeted therapies for asthma and COPD. *Eur Respir Rev* 2023;**32**:220193.
6. Schleich F, Frix AN, Paulus V, et al. Une décennie d'avancées dans l'asthme : l'apport des biothérapies. *Rev Med Liege* 2020;**75**:350-5.
7. Schleich F, Graff S, Nekoe H, et al. Real-world experience with mepolizumab: Does it deliver what it has promised? *Clin Exp Allergy* 2020;**50**:687-95.
8. Moermans C, Brion C, Bock G, et al. Sputum type 2 markers could predict remission in severe asthma treated with anti-IL-5. *Chest* 2023;**163**:1368-79.
9. Graff S, Brusselle G, Hanon S, et al. Anti-interleukin-5 therapy is associated with attenuated lung function decline in severe eosinophilic asthma patients from the Belgian severe asthma registry. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;**10**:467-77.
10. Harrison T, Canonica GW, Chupp G, et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. *Eur Respir J* 2020;**56**:2000151.
11. Schleich F, Moermans C, Seidel L, et al. Benralizumab in severe eosinophilic asthma in real life: confirmed effectiveness and contrasted effect on sputum eosinophilia versus exhaled nitric oxide fraction - PROMISE. *ERJ Open Res* 2023;**9**:00383-2023.
12. Frix AN, Schleich F, Paulus V, et al. Effectiveness of omalizumab on patient reported outcomes, lung function, and inflammatory markers in severe allergic asthma. *Biochem Pharmacol* 2020;**179**:113944.
13. Schleich F, Vaia ES, Pilette C, et al. Mepolizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis: report of 20 cases from the Belgian severe asthma registry and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;**8**:2412-3.e2.
14. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;**378**:2486-96.
15. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2017;**377**:936-46.
16. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2021;**384**:1800-9.
17. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2021;**9**:1299-312.
18. Nordenmark LH, Hellqvist A, Emson C, et al. Tezepelumab and mucus plugs in patients with moderate-to-severe asthma. *b and Mucus Plugs in Patients with Moderate-to-Severe Asthma NEJM Evid* 2023;**2**. DOI: 10.1056/EVIDoa2300135.
19. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2022;**10**:650-60.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Schleich F, Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.
Email : fschleich@chuliege.be

NS ID BE-3371-Revision date 12/2023-LB. Local code 2189

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tezpire 210 mg solution injectable en seringue préremplie Tezpire 210 mg solution injectable en stylo prérempli **2. COMPOSITION QUALITATIVE**

ET QUANTITATIVE Seringue préremplie Chaque seringue préremplie contient 210 mg de tézépélumab dans 1,91 mL de solution (110 mg/mL). Stylo prérempli Chaque stylo prérempli contient 210 mg de tézépélumab dans 1,91 mL de solution (110 mg/mL). Le tézépélumab est un anticorps monoclonal humain produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (*Chinese hamster ovary*, CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable en seringue préremplie (injection). Solution injectable en stylo prérempli (injection). Solution limpide à opalescente, incolore à jaune clair. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Tezpire 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. **4.2 Posologie et mode d'administration** 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 tézépélumab en injection sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines. Tezpire 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 (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance rénale et hépatique** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de Tezpire chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Tezpire 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 Tezpire doit être assurée avant l'utilisation, conformément aux « Instructions pour l'administration ». Tezpire 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 ou du stylo prérempli sont fournies dans les « Instructions pour l'administration ». **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables** Résumé du profil de tolérance Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont les arthralgies (3,8%) et les pharyngites (4,1%). **Tableau récapitulatif des effets indésirables** Le **Tableau 1** présente les effets indésirables des études cliniques conduites chez des patients atteints d'asthme sévère, dans lesquelles un total de 665 patients a reçu au moins une dose de Tezpire au cours d'études d'une durée de 52 semaines, et de l'expérience depuis la commercialisation. La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 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 ^a	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (incluant la réaction anaphylactique)	Indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée ^b	Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection ^c	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 que 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 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Le profil de tolérance chez les adolescents était globalement similaire à celui observé pour l'ensemble de la population étudiée. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AstraZeneca AB SE151 85 Södertälje Suède **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/22/1677/001 1 seringue préremplie EU/1/22/1677/002 Conditionnement multiple : 3 (3 boîtes de 1) seringues préremplies EU/1/22/1677/003 1 stylo prérempli EU/1/22/1677/004 Conditionnement multiple 3 (3 boîtes de 1) stylos préremplis **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 09/2023 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. www.inami.fgov.be