

Traitement de l'asthme sévère

Le maquis des Mabs

Prise en charge en fonction de la sévérité de l'asthme 2016

	PALIER 1	PALIER 2	PALIER 3	PALIER 4	PALIER 5
Options de contrôle recommandées		Faible dose de CSI	Faible dose de CSI + β 2-LDA	Moyenne ou Forte dose de CSI + β 2-LDA	Traitement additionnel par exemple Anti-IgE
Autres options de contrôle	<i>Dose faible de CSI</i>	<i>Antileucotriène</i> <i>Dose faible de théophylline</i>	<i>Moyenne/forte dose CSI*</i> <i>Faible dose CSI + antileucotriène (ou + theo)</i>	<i>Ajouter Tiotropium</i> <i>CSI fortes doses + Anti LT (ou+ theoph)</i>	<i>Ajouter Tiotropium</i> <i>Ajout Corticoïde oral faible dose</i>
À la demande	β 2-agoniste d'action rapide à la demande		β 2-agoniste d'action rapide à la demande ou Dose faible de CSI/Formotérol**		

Rappel

- Fournir des conseils d'éducation thérapeutique (auto-surveillance + plan d'action écrit + examen régulier)
- Traiter les facteurs de risque et les comorbidités (par ex: tabac, obésité, anxiété)
- Conseiller sur les traitements et stratégies non-pharmacologiques (par ex: activité physique, perte de poids, éviction de l'allergène...)
- Considérer l'augmentation de la charge thérapeutique si symptômes, exacerbations ou risques mal contrôlés, mais vérifier le diagnostic, la technique d'inhalation et l'observance en premier
- Considérer la diminution de la charge thérapeutique si les symptômes sont contrôlés depuis 3 mois + risque faible d'exacerbations. Arrêter les CSI n'est pas recommandé

Mais de quoi parle-t-on ?

Asthme sévère
Ou
Asthme difficile ?



Avant de dire qu'un asthme est sévère



1/ Réfléchir +++ Est-ce le bon diagnostic ?

- diagnostic différentiel
- formes frontières ?

2/ Identifier le ou les facteurs étiologiques ou facteurs aggravants “manqués”

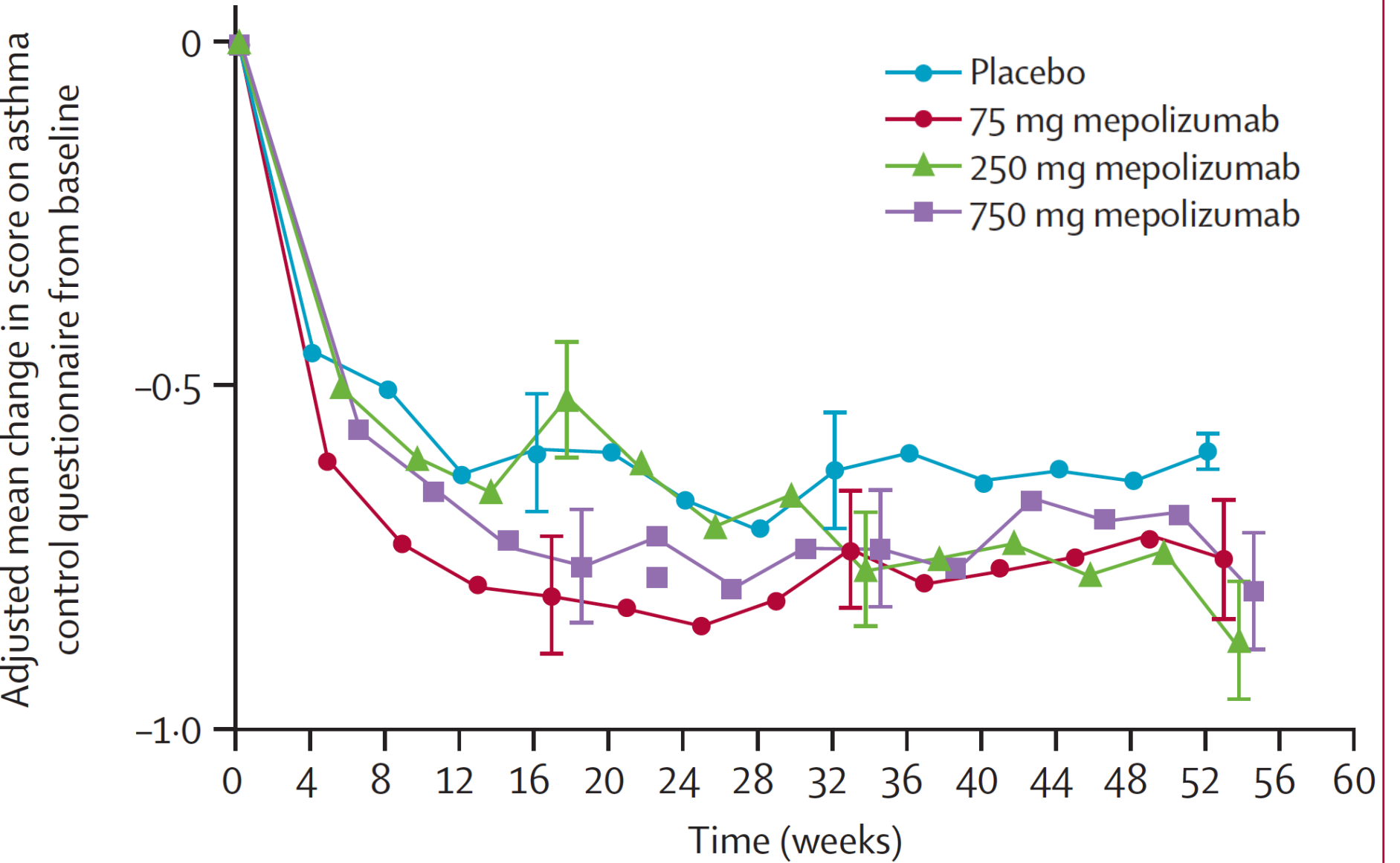
3/ Ne pas méconnaître d'autres problèmes inhérents à l'asthme difficile

- la mauvaise perception de la dyspnée
- la mauvaise observance du traitement

>>> ETP !

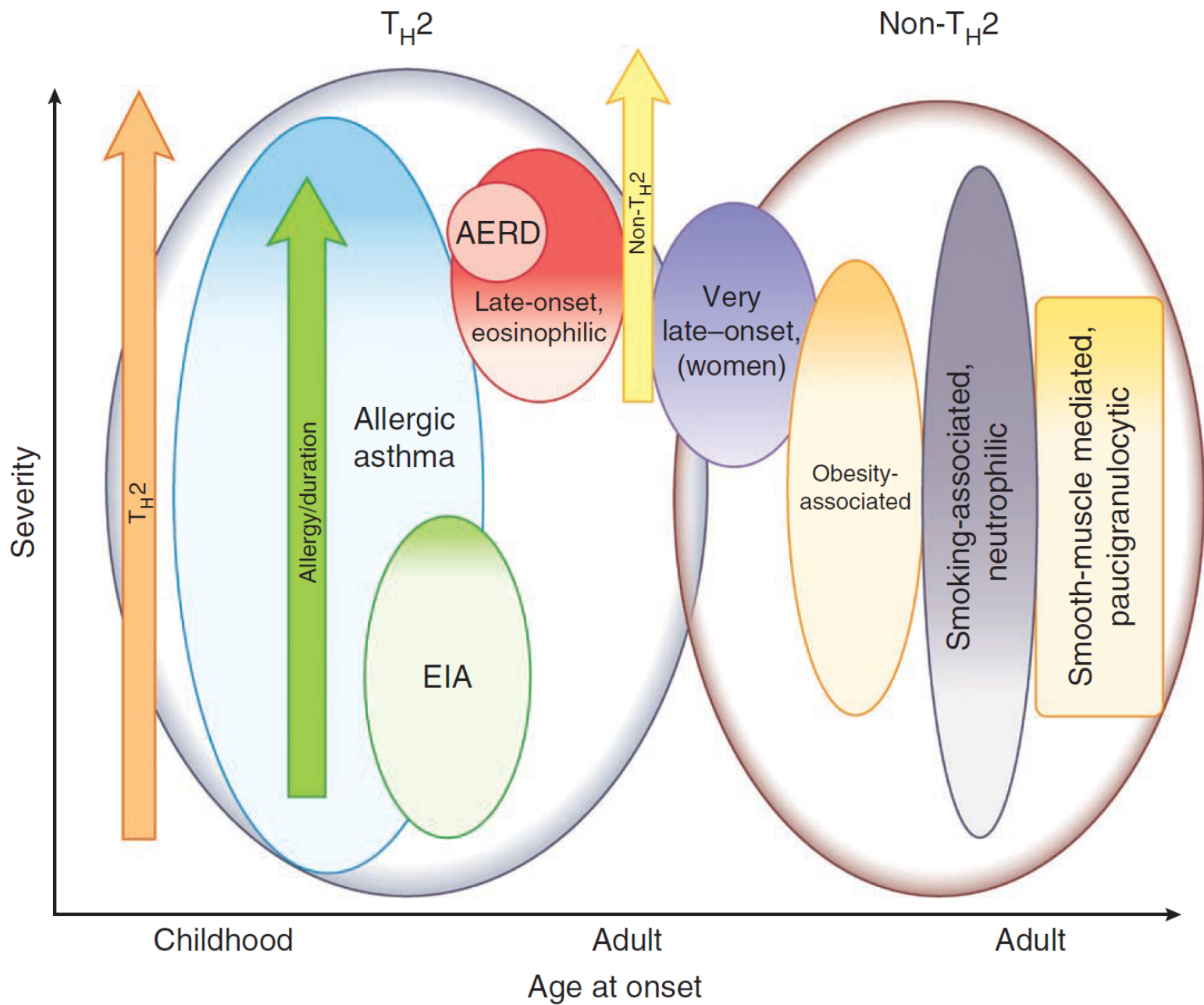
Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial

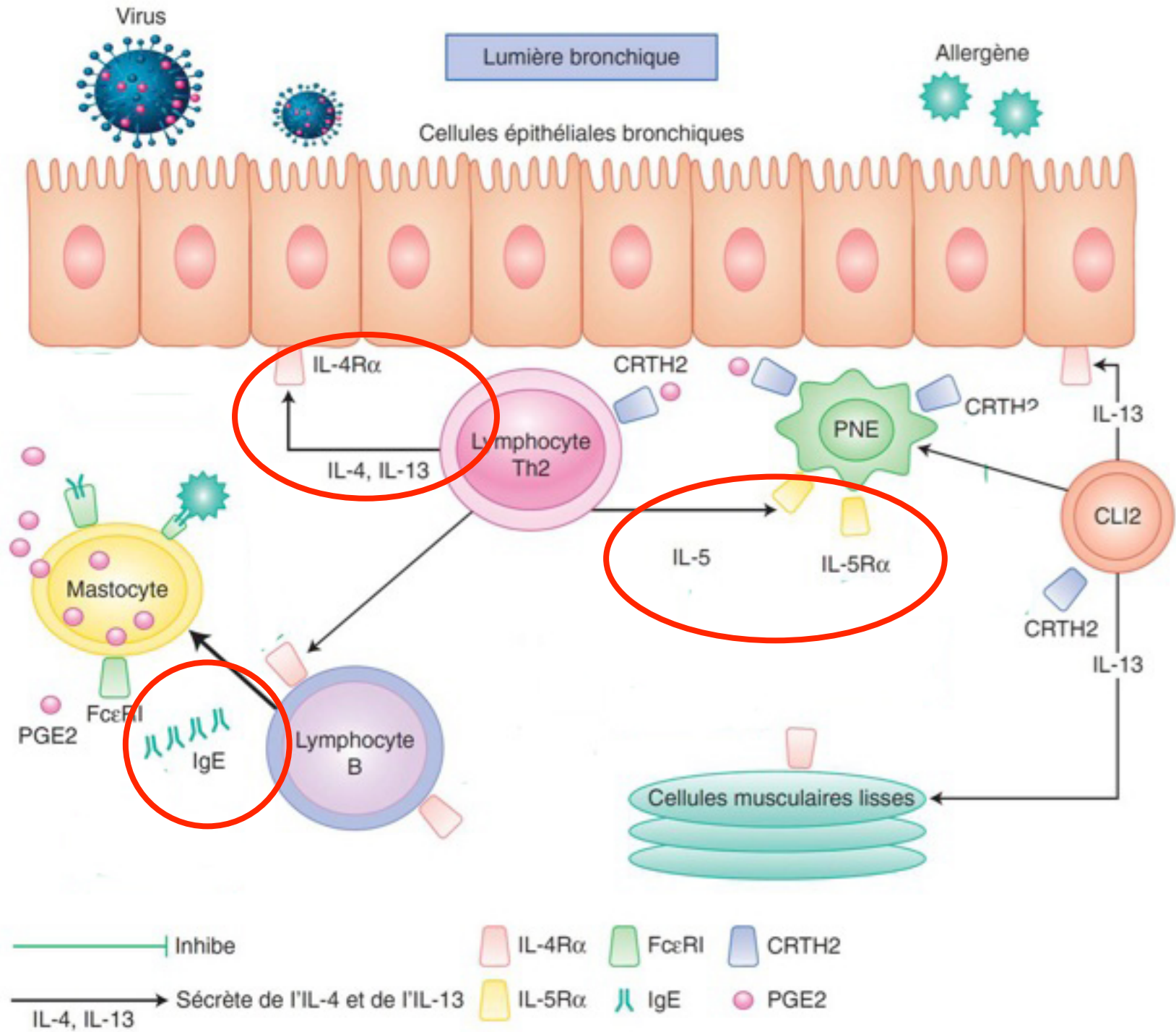
Ian D Pavord, Stephanie Korn, Peter Howarth, Eugene R Bleeker, Roland Buhl, Oliver N Keene, Hector Ortega, Pascal Chanez



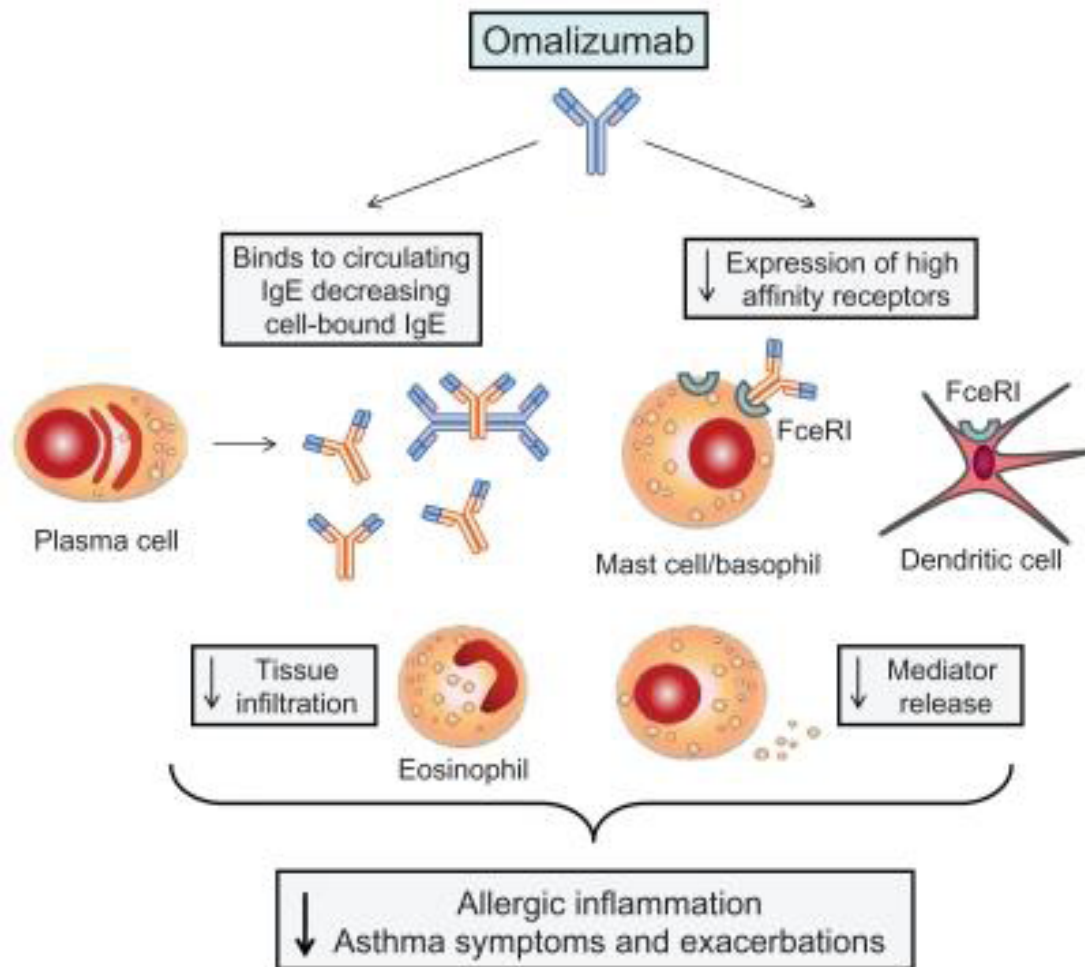
Critères ATS ERS asthme sévère

- Tout asthme nécessitant un traitement selon les stades 4 ou 5 GINA dans l'année écoulée
- ou une corticothérapie systémique pendant plus de 50% de l'année écoulée pour éviter la perte de contrôle
- ou restant non contrôlé malgré cette charge thérapeutique
 - Un asthme non contrôlé est défini par l'un de ces facteurs
 - $ACQ < 1,5$ ou $ACT < 20$
 - Exacerbations sévères fréquentes: ≥ 2 cures de CO (> 3 jours chacune) dans l'année écoulée
 - Exacerbations graves: ≥ 1 hospitalisation, séjours en SI ou ventilation mécanique dans l'année écoulée
 - Obstruction bronchique VEMS post broncho dilatateur $< 80\%$





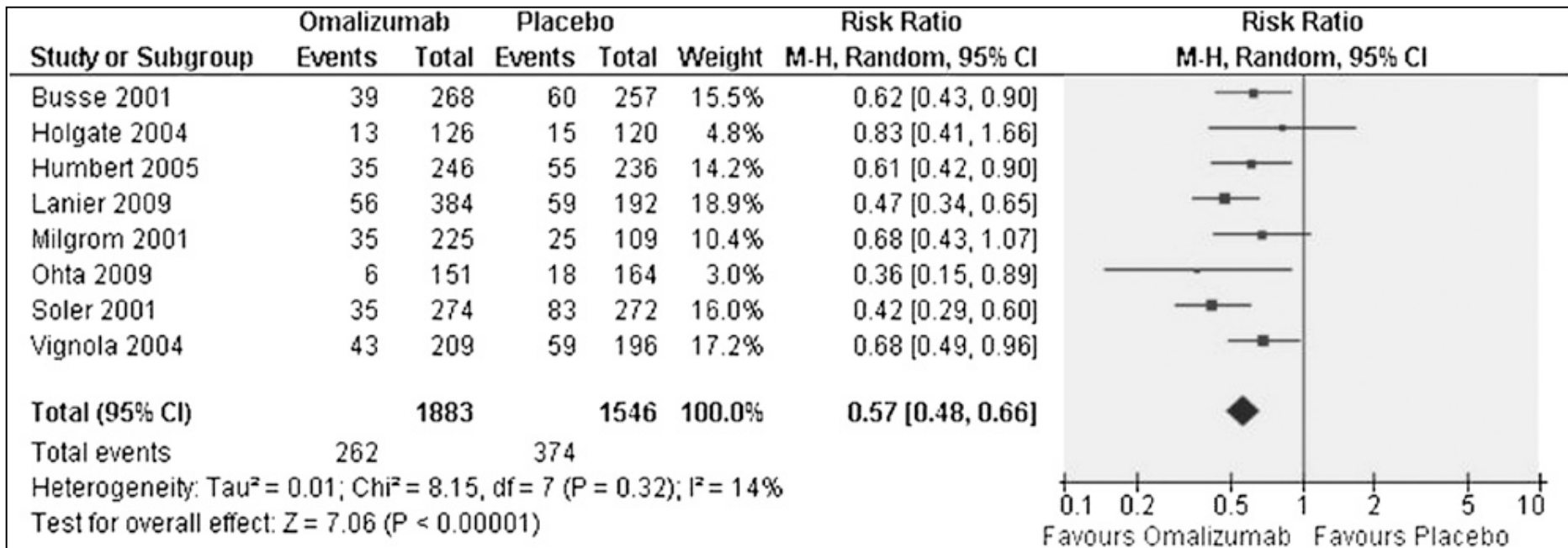
Anti IgE, Omalizumab



AMM:

- Asthme persistant modéré à sévère incontrôlé malgré un traitement optimal
- IgE totales 30 à 1500 UI/l
- Sensibilisation à un allergène per-annuel
- VEMS < 80%
- Evaluation après 16 semaines

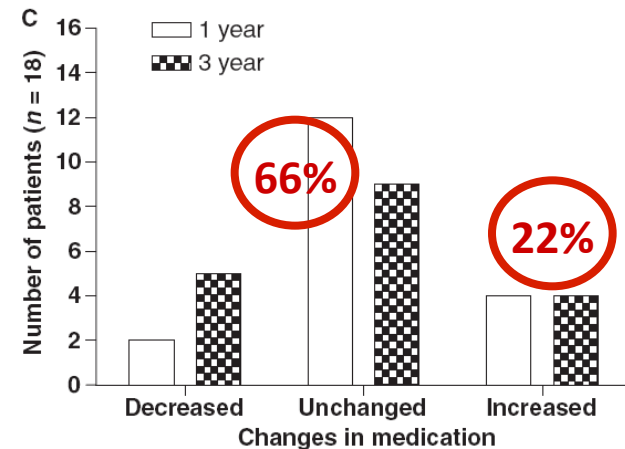
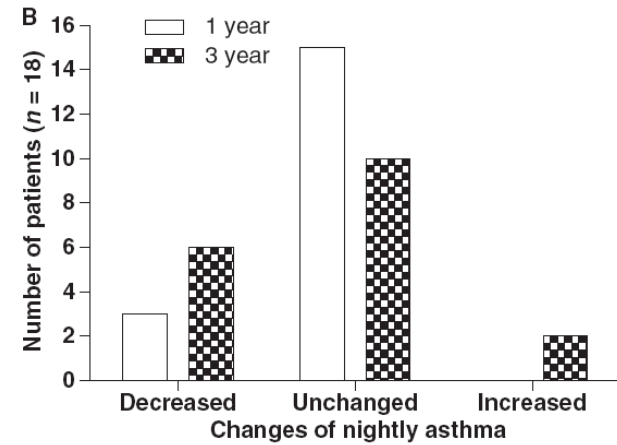
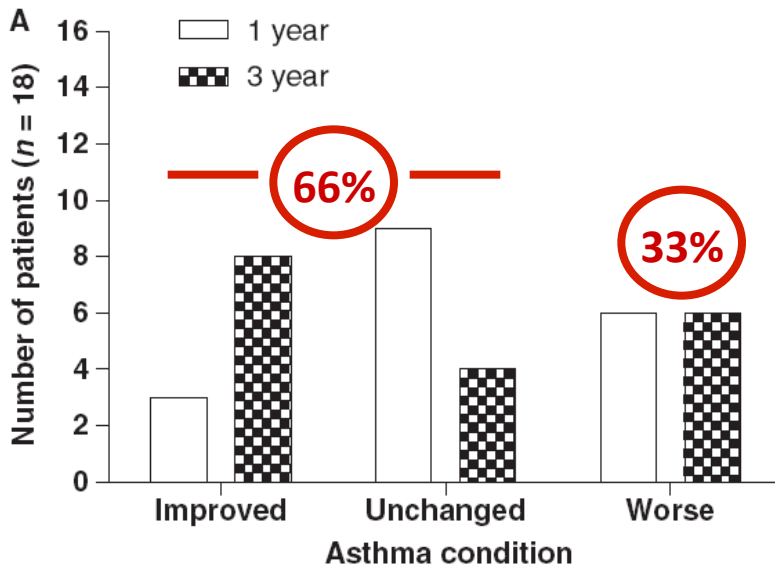
Omalizumab : efficacité



- études de vraie vie : résultats similaires
- coût-efficacité démontrée

Omalizumab: Modification durable du profil de l'asthme à l'arrêt du traitement ?

18 patients sévères traités pendant 6 ans
suivis 1 puis 3 ans.
Interrogés sur le maintien du bénéfice



ORIGINAL ARTICLE

Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma

Hector G. Ortega, M.D., Sc.D., Mark C. Liu, M.D., Ian D. Pavord, D.M.,
Guy G. Brusselle, M.D., J. Mark FitzGerald, M.D., Alfredo Chetta, M.D.,
Marc Humbert, M.D., Ph.D., Lynn E. Katz, Pharm.D., Oliver N. Keene, M.Sc.,
Steven W. Yancey, M.Sc., and Pascal Chanez M.D., Ph.D.,
for the MENSA Investigators*

ORIGINAL ARTICLE

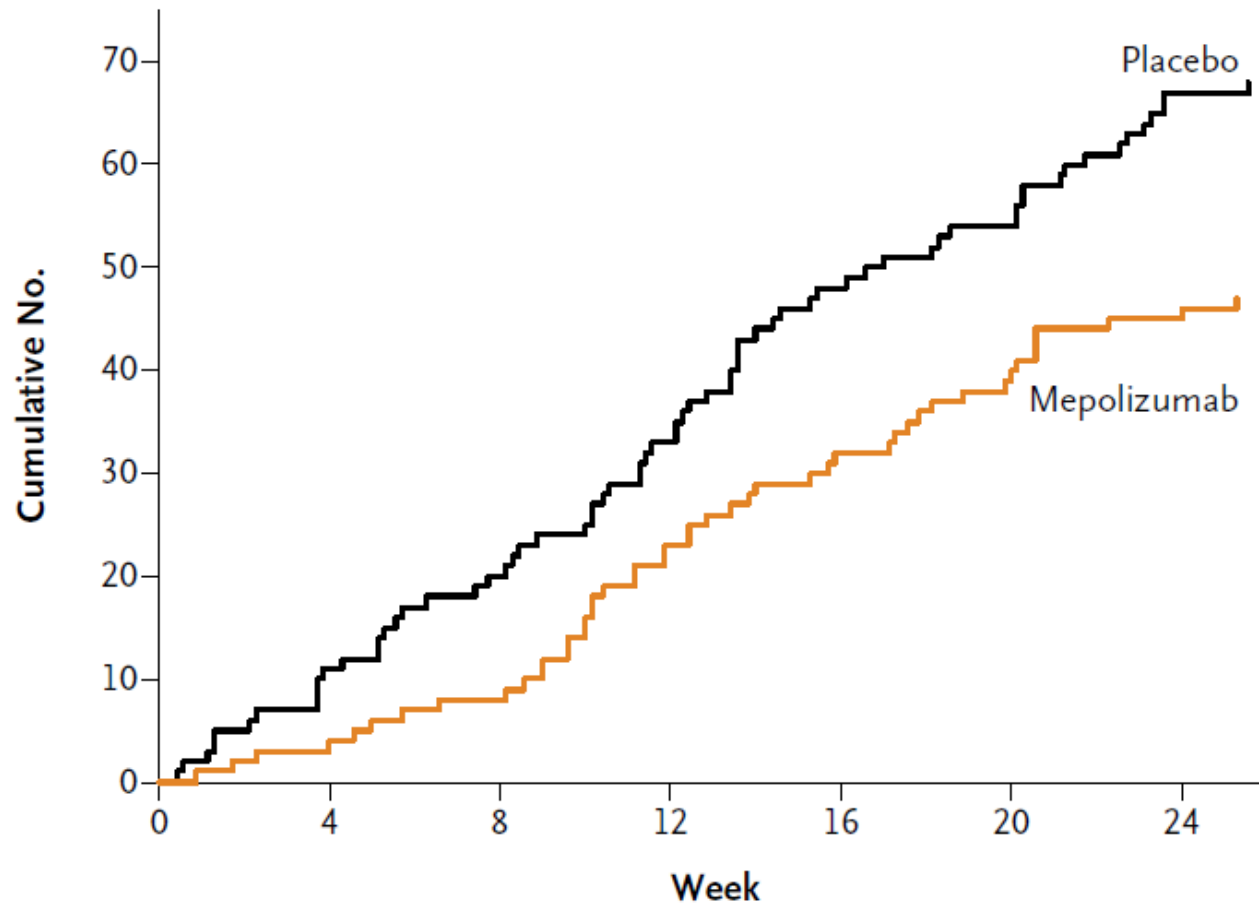
Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma

Elisabeth H. Bel, M.D., Ph.D., Sally E. Wenzel, M.D., Philip J. Thompson, M.D.,
Charlene M. Prazma, Ph.D., Oliver N. Keene, M.Sc., Steven W. Yancey, M.Sc.,
Hector G. Ortega, M.D., Sc.D., and Ian D. Pavord, D.M.,
for the SIRIUS Investigators*

Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma

Elisabeth H. Bel, M.D., Ph.D., Sally E. Wenzel, M.D., Philip J. Thompson, M.D., Charlene M. Prazma, Ph.D., Oliver N. Keene, M.Sc., Steven W. Yancey, M.Sc., Hector G. Ortega, M.D., Sc.D., and Ian D. Pavord, D.M., for the SIRIUS Investigators*

B Asthma Exacerbations

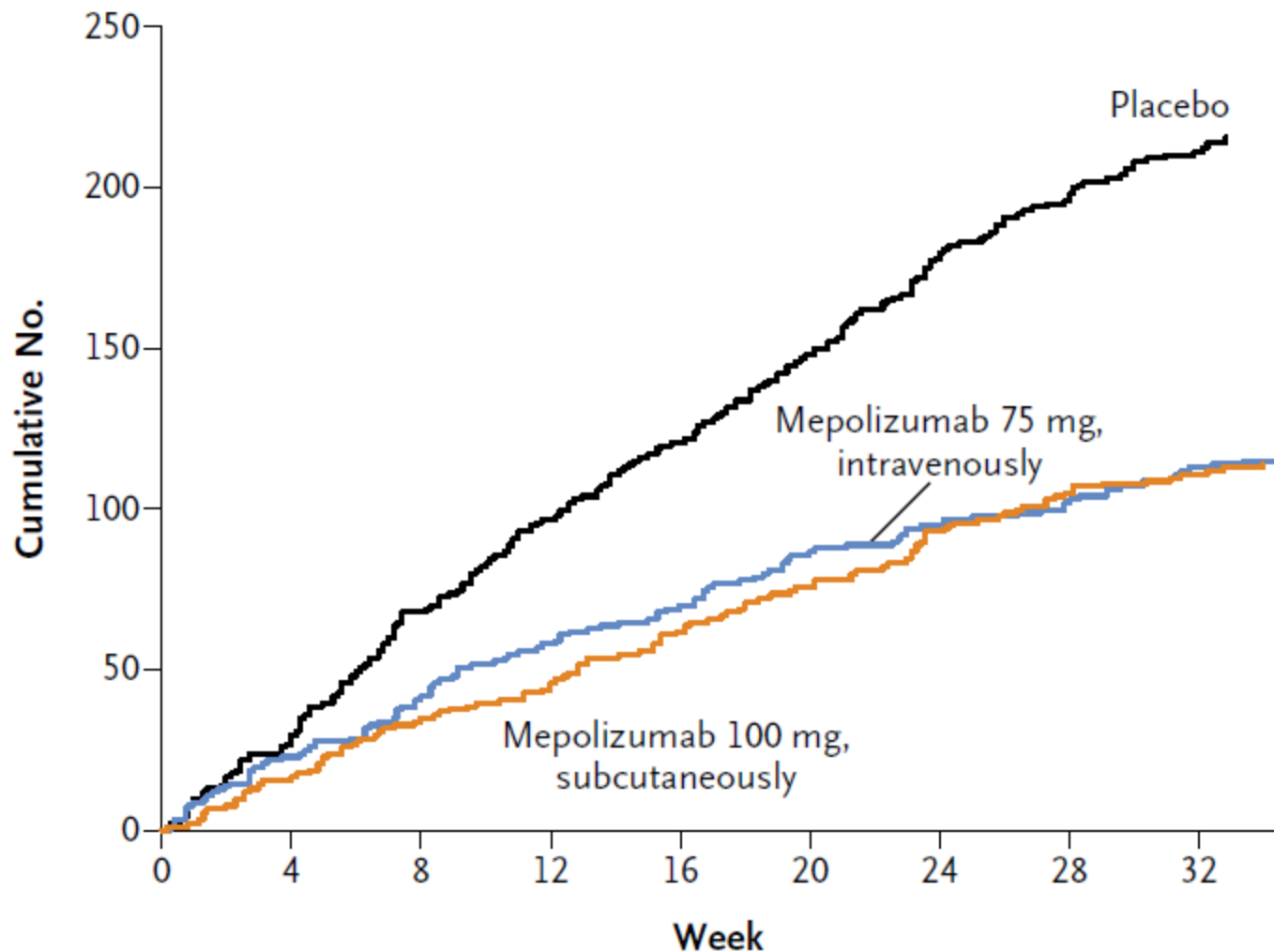


Mepolizumab Treatment in Patients

A Asthma Exacerbations

Hec
Guy
Marc F

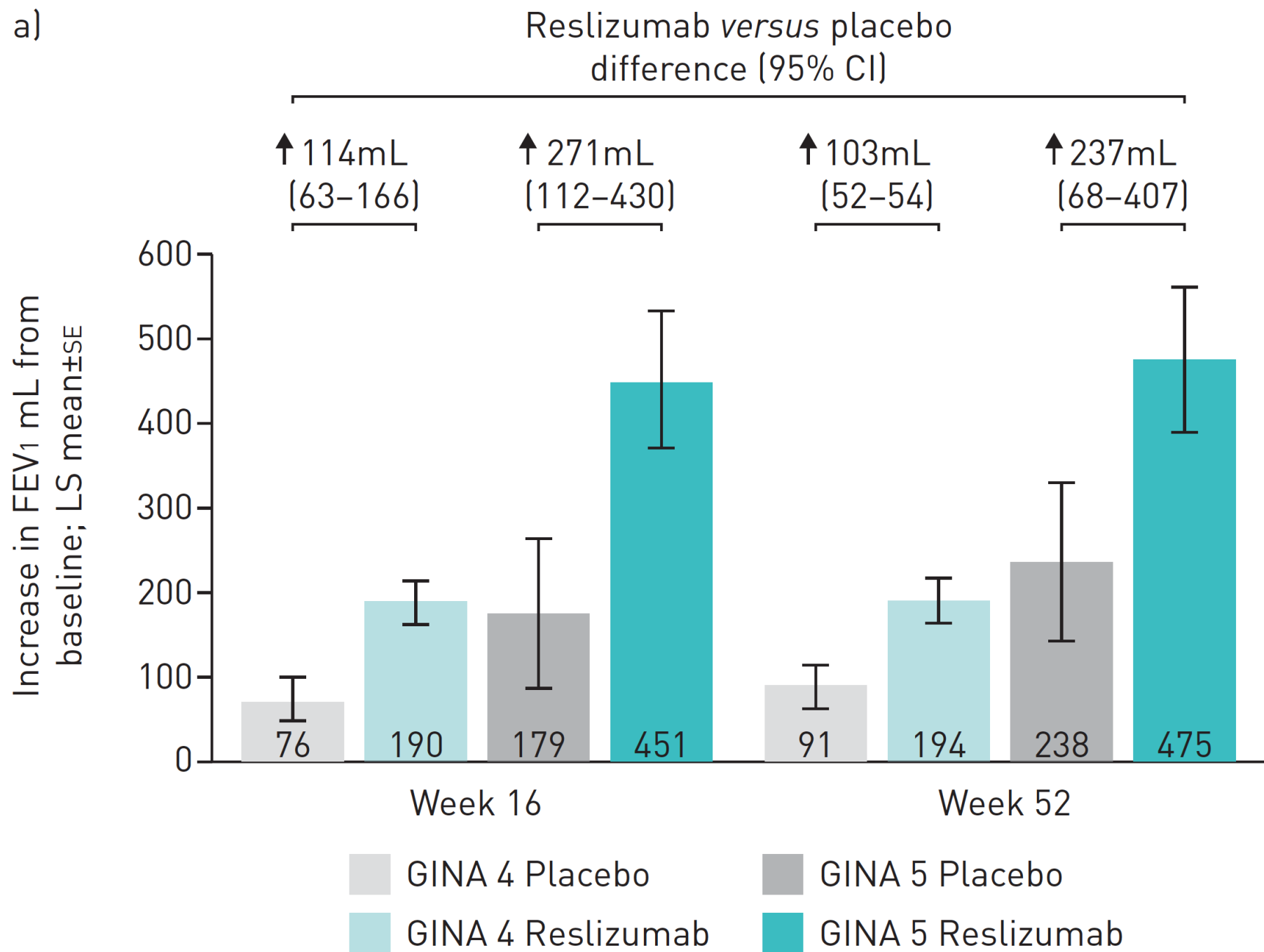
.M.,
.D.,
M.Sc.,



Reslizumab

- Anti-IL5
- Essai dans la polypose nasale: efficacité pour les patients avec IL-5 augmenté dans les sécrétions nasales
 - *Gevaert P JACI 2006*
- Dans l'oesophagite à éosinophile: diminution éosinophilie oesophagienne mais effet clinique = 0
 - *Spergel JM JACI 2012*
- Asthme non contrôlé avec éosinophilie dans l'expectoration >3%: Efficacité sur ACQ (contrôle) chez les asthmes avec PNS
 - *Castro M Am J Respi Crit Care Med 2011*

a)



Benralizumab

- Bloque le récepteur cellulaire de l'IL-5
- Essai négatif dans la BPCO (exacerbateurs fréquents)
 - *Brightling CE Lancet Respir Med 2014*
- Essai de recherche de dose: asthme modéré à sévère
 - Réduction du taux d'exacerbation chez les patients avec éosinophilie sanguine > 300/ul
 - *Castro M et coll. Lancet Respir Med 2014*
- Administration unique après une hospitalisation aux urgences pour exacerbation
 - *Nowak RM. Am J Emerg Med 2014*

Benralizumab = anti récepteur de l' IL5

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

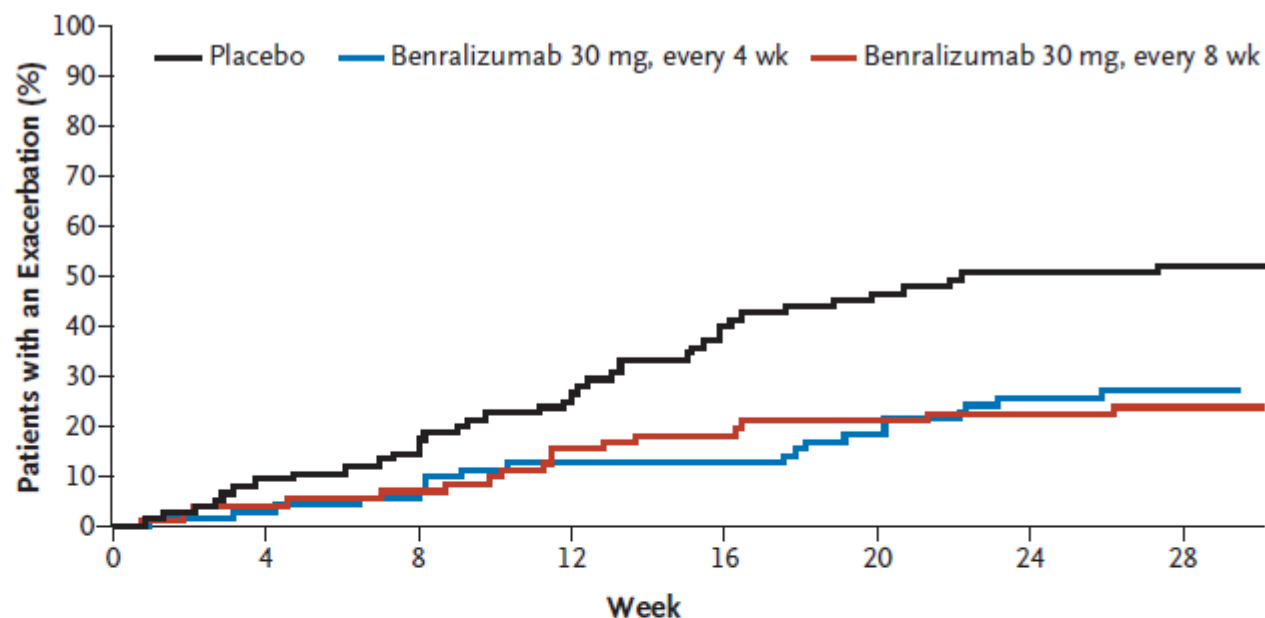
ORIGINAL ARTICLE

Oral Glucocorticoid–Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma

Parameswaran Nair, M.D., Ph.D., Sally Wenzel, M.D., Klaus F. Rabe, M.D., Ph.D., Arnaud Bourdin, M.D., Ph.D., Njira L. Lugogo, M.D., Piotr Kuna, M.D., Ph.D., Peter Barker, Ph.D., Stephanie Sproule, M.Math., Sandhia Ponnarambil, M.D., and Mitchell Goldman, M.D., for the ZONDA Trial Investigators*



B Time to First Asthma Exacerbation



No. at Risk

Benralizumab 30 mg, every 4 wk	72	69	67	62	61	56	51	45
Benralizumab 30 mg, every 8 wk	73	68	66	60	58	56	55	51
Placebo	75	68	64	56	45	40	37	31

Figure 2. Change from Baseline in the Oral Glucocorticoid Dose and Asthma Exacerbations.

Panel A shows the median percentage change from baseline to week 28 in the oral glucocorticoid dose in patients who received benralizumab or placebo. Error bars represent 95% confidence intervals. Values are slightly offset from each other at each time point for clarity. Panel B is a Kaplan–Meier cumulative incidence curve for the time to the first exacerbation in patients who received benralizumab as compared with those who received placebo. Benralizumab administered every 4 weeks was associated with a longer time to the first exacerbation than was placebo (hazard ratio, 0.39; 95% confidence interval [CI], 0.22 to 0.66; $P < 0.001$), and benralizumab administered every 8 weeks was also associated with a longer time to the first exacerbation than was placebo (hazard ratio, 0.32; 95% CI, 0.17 to 0.57; $P < 0.001$).

Anti-IL5 therapies for asthma (Review)

Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ

13 études (4 mepolizumab, 4 reslizumab et 5 benralizumab),
6000 patients

Risque de biais faible

Diminution de 50% des exacerbations

Amélioration modeste QDV

Modeste gain du VEMS (environ 100mL)

	AZ	GSK	Teva	Novartis
<i>Molecule</i>	Benralizumab	Mepolizumab	Reslizumab	Omalizumab
<i>MOA</i>	Anti ILR α -5	Anti IL-5	Anti IL-5	Anti-IgE
<i>Phase</i>	Registration Fasenra	Marketed Nucala	Marketed Cinquaero	Marketed Xolair
<i>Dose</i>	30 mg s.c.	100 mg s.c.	3mg/Kg I.V.	Weight-based s.c.
<i>Frequency</i>	Q4W (3 month) then Q8W	Q4W	Q4W	Q2W, Q4W
<i>Device</i>	PFS (launch) AI (in development)	Vial + syringe	s.c. expected in 2018	PFS
<i>Other indication(s)</i>	COPD (Ph 3) HES (ESR)	COPD (Ph3), Churg-Strauss (Ph3); HES (Ph3); Nasal polyposis (Ph2); Atopic Eczema (Ph2)	No phase II or III conducted by Teva currently ongoing Loa Loa infection (ESR)	CIU (approved)
<i>Filing date (EU)</i>	4Q 2016	May 2015	Q3 2015	Jul 2004
<i>Approval date</i>	4Q 2017	Dec 2015	Q3 2016	Jul 2005

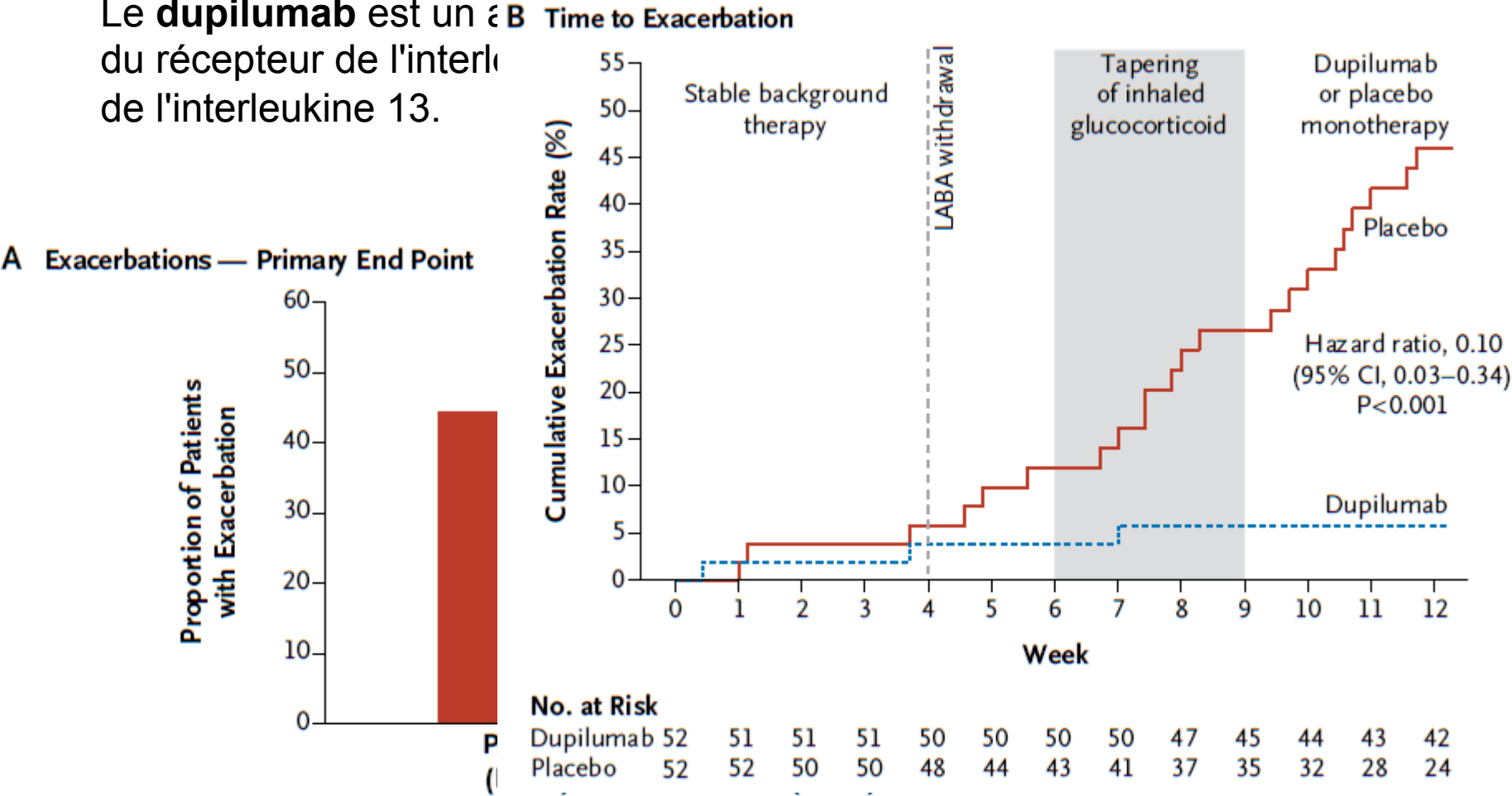
Q4W/ Q8W : every 4 week / 8 week
PFS : Pre-Filled Syringe

AI : Auto-Injector
ESR : externally sponsored research

Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels

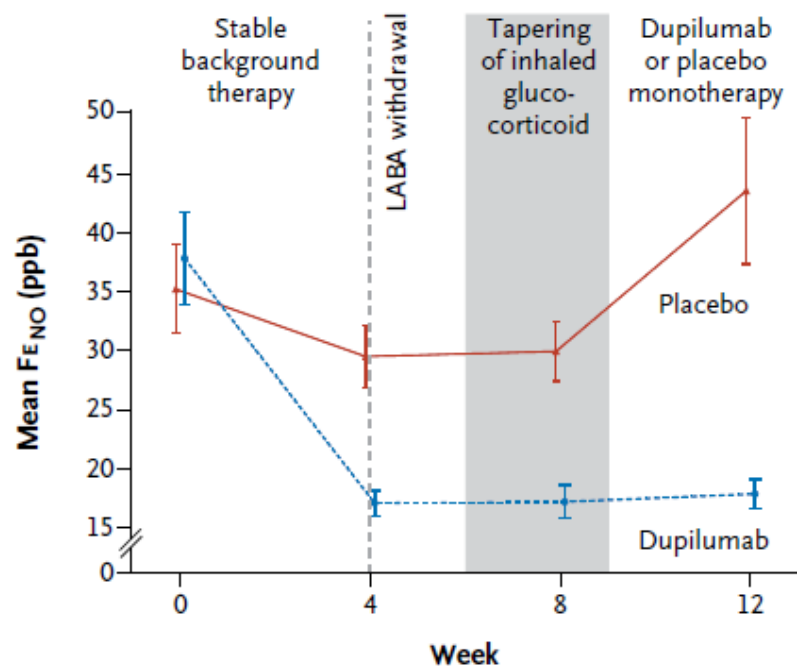
Sally Wenzel, M.D., Linda Ford, M.D., David Pearlman, M.D., Sheldon Spector, M.D., Lawrence Sher, M.D.,
Franck Skobieranda, M.D., Lin Wang, Ph.D., Stephane Kirkesseli, M.D., Ross Rocklin, M.D., Brian Bock, D.O.,
Jennifer Hamilton, Ph.D., Jeffrey E. Ming, M.D., Ph.D., Allen Radin, M.D., Neil Stahl, Ph.D.,
George D. Yancopoulos, M.D., Ph.D., Neil Graham, M.D., and Gianluca Pirozzi, M.D., Ph.D.

Le dupilumab est un antagoniste du récepteur de l'interleukine 13.



Dupilumab (anti IL4-13)

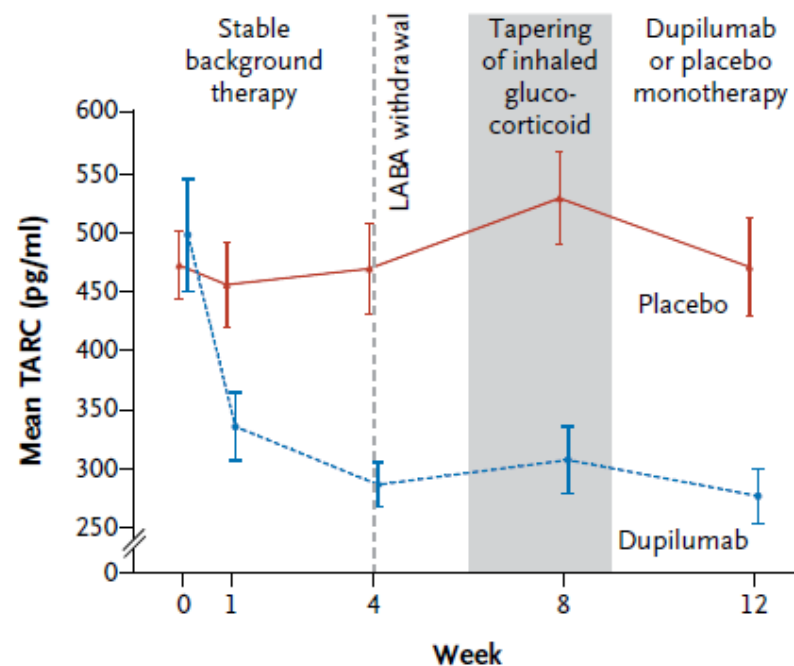
A FE_{NO}



No. of Patients

Dupilumab	51	49	51	41
Placebo	52	51	47	44

B TARC



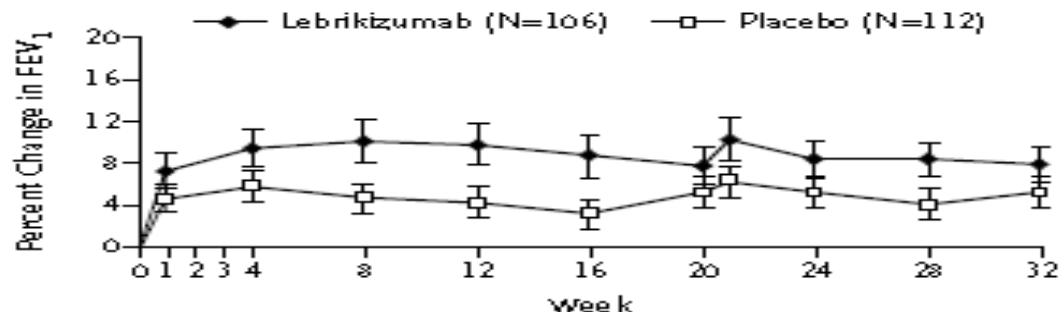
No. of Patients

Dupilumab	52	50	48	52	45
Placebo	52	52	48	48	44

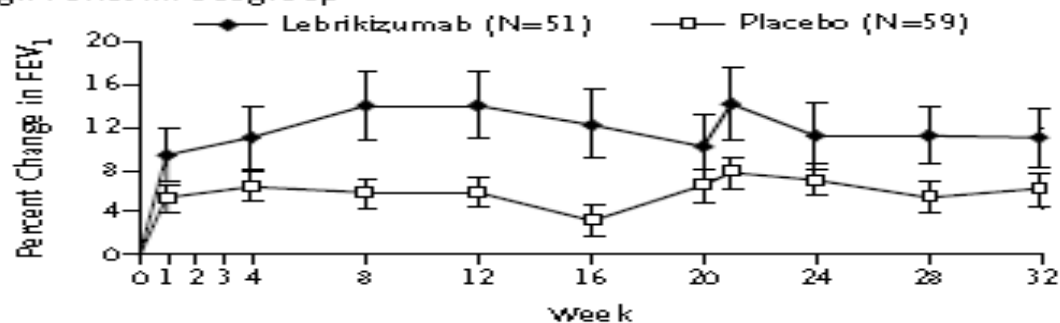
Lebrikizumab (anti IL-13) dans l'asthme sévère non contrôlé

Périostine: Un marqueur de réponse à l'IL13?

A Total Cohort



B High-Périostin Subgroup



C Low-Périostin Subgroup

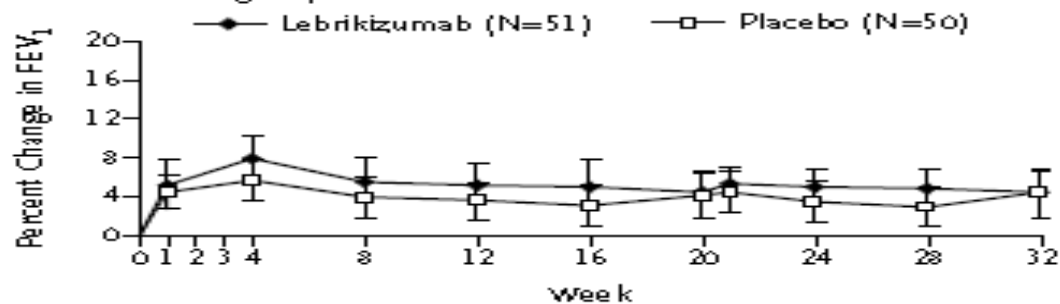
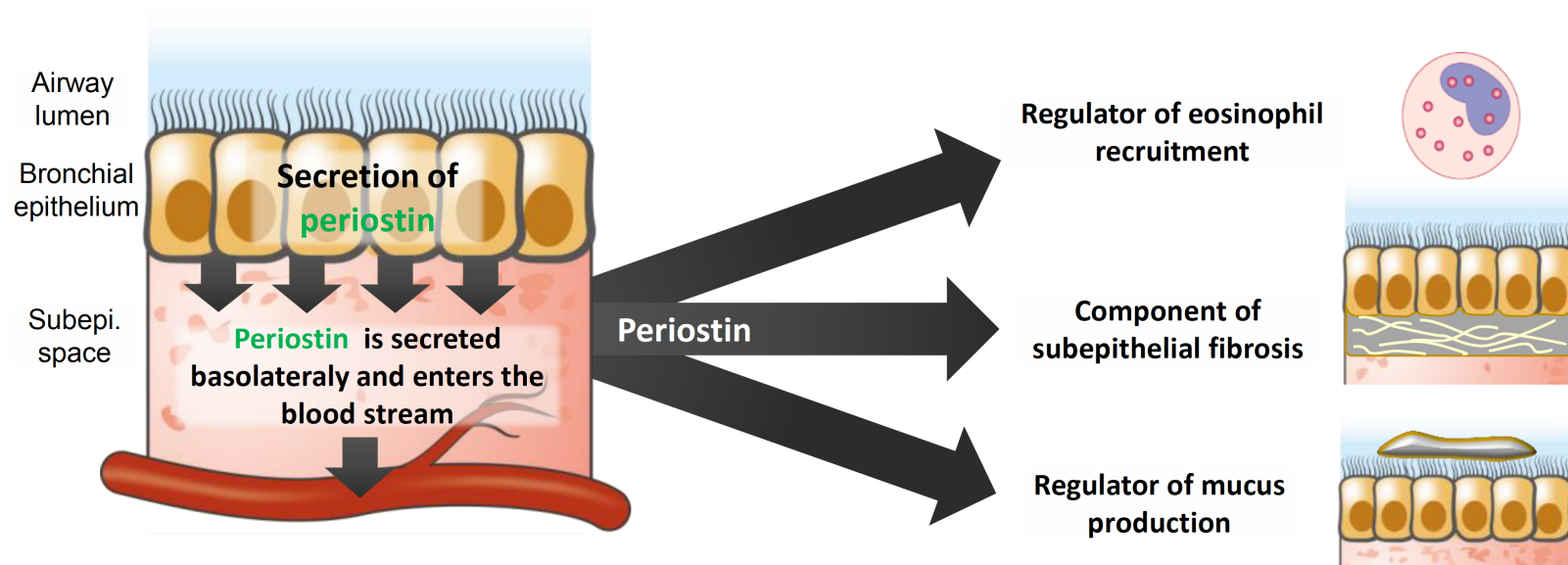


Figure 2. Relative Change in Forced Expiratory Volume in 1 Second (FEV₁) in the Intention-to-Treat Population.

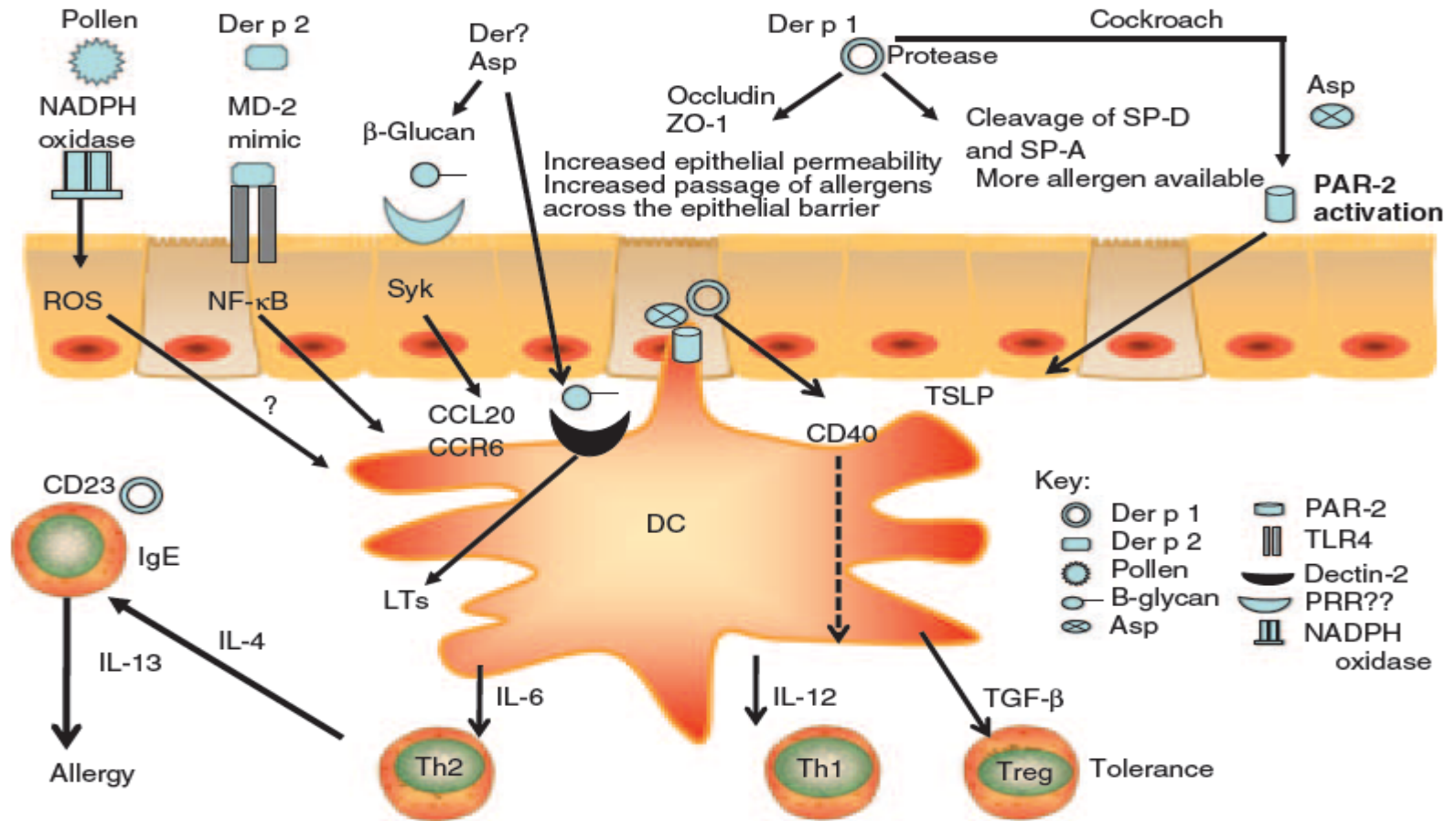
Corren, et al N Engl J Med 2011

Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients

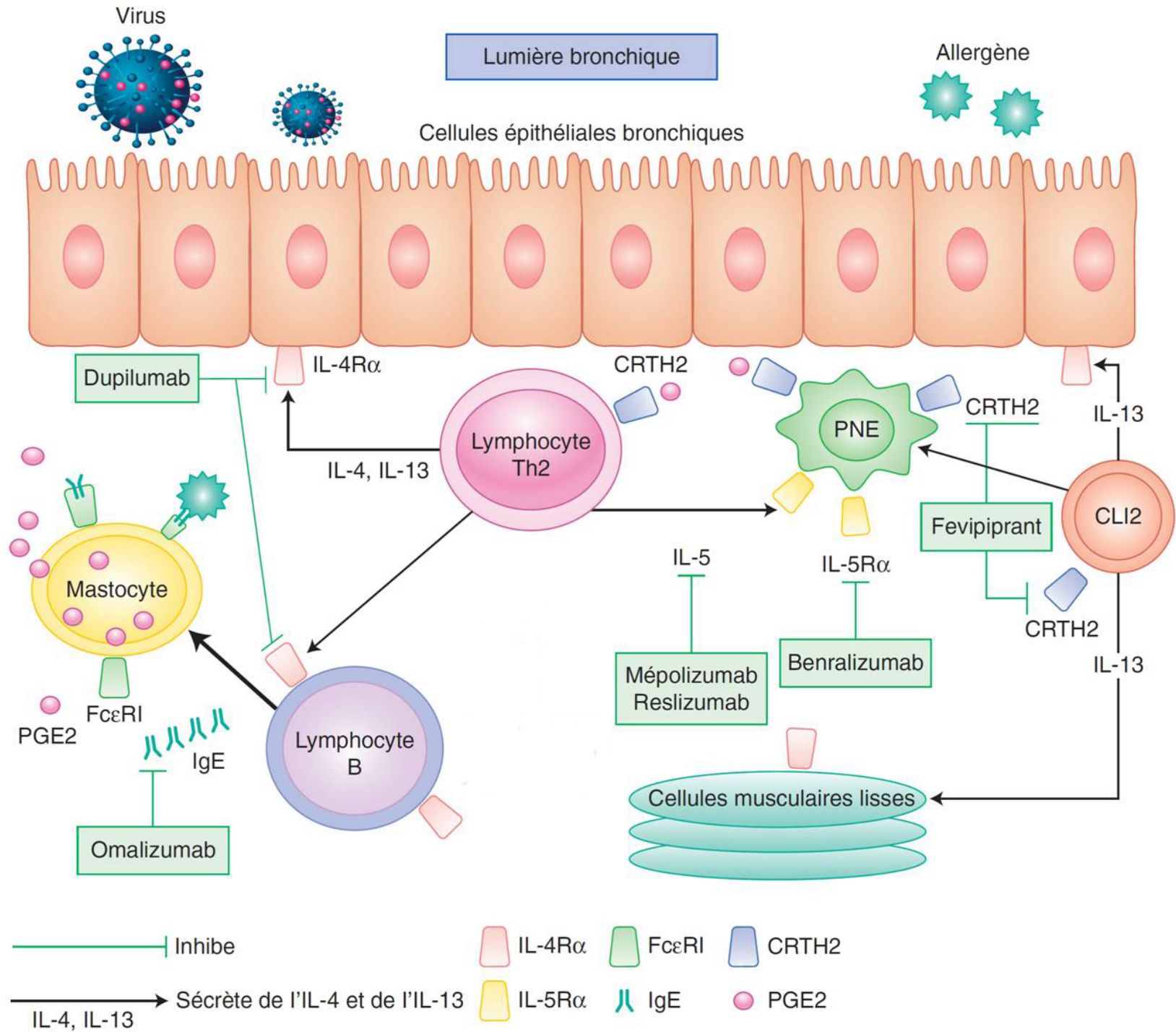
La périostine



Une biothérapie avant l'heure: l'Immunothérapie Allergénique ?



Mécanisme d'action des allergènes sur l'immunité innée
D'après Wills-Karp M et coll. Mucosal Immunology 2010



Asthme sévère

Implications thérapeutiques



- Contrôle et ETP +++
- Sévérité +++ Biothérapies en palier 4 et 5, thermoplastie ?
- Traitement
 - Asthme allergique
 - Immunothérapie
 - Omalizumab
 - Asthme éosinophilique
 - Anti-IL5
 - Anti-IL13; Anti IL4-IL13

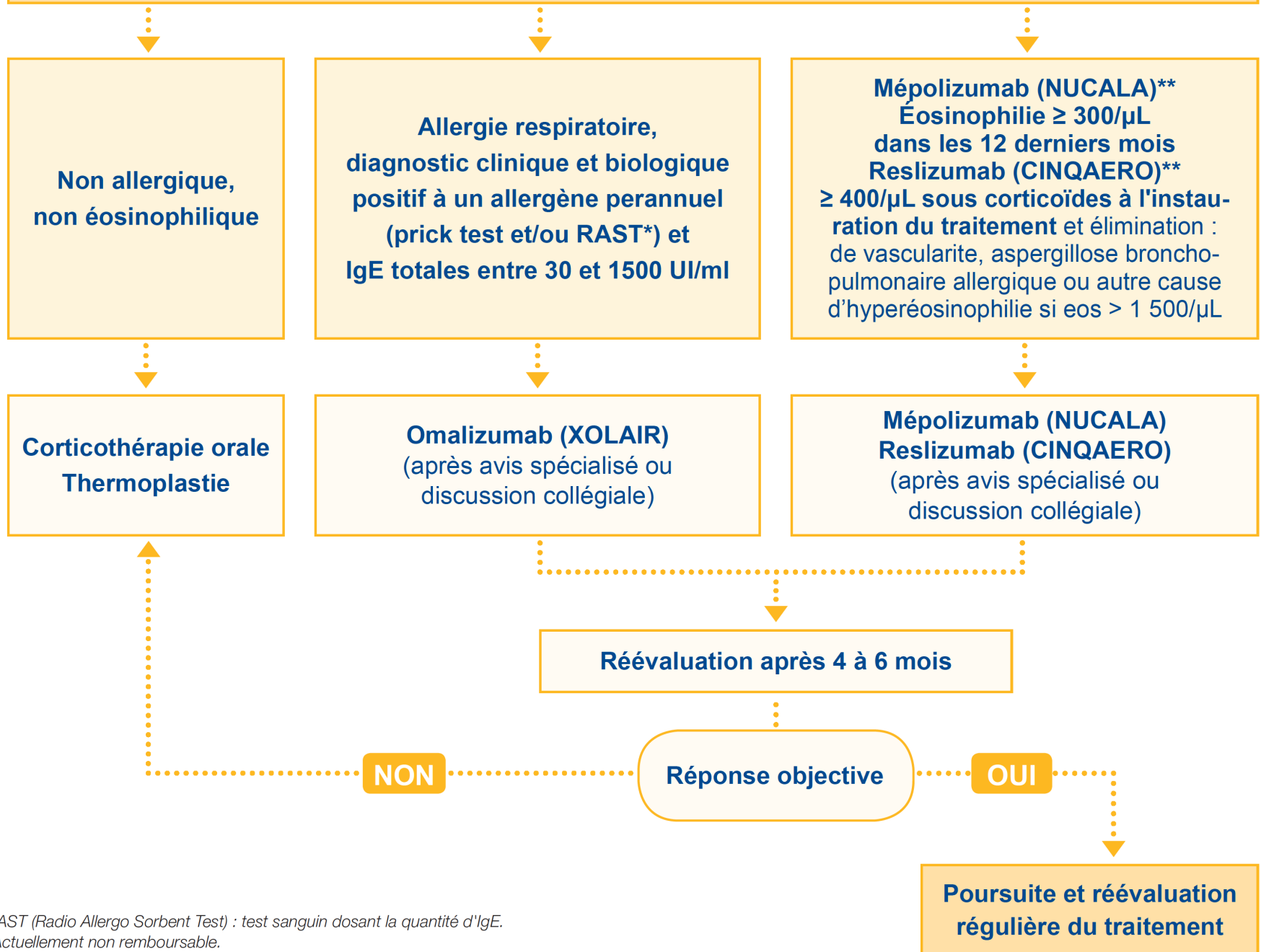


Prise en charge selon des paliers

TRAITEMENT DE FOND DE 1 ^{re} INTENTION	PALIER 1	PALIER 2 Faible dose de CSI*	PALIER 3 Faible dose de CSI + LABA**	PALIER 4 Dose moyenne ou forte de CSI + LABA	PALIER 5 Forte dose de CSI + LABA + après réunion collégiale ou avis spécialisé, omalizumab, mépolizumab, reslizumab, tiotropium
Alternatives au traitement de fond de 1 ^{re} intention	Faible dose de CSI	Montélukast Faible dose de théophylline LP	Dose moyenne ou forte de CSI Faible dose de CSI + montélukast (ou + théophylline LP)	Ajout tiotropium Forte dose de CSI (ou + théophylline LP)	Ajout faible dose de corticoïde oral
Traitement de la crise à la demande	Si besoin, bêta2-agonistes de courte durée d'action		Si besoin, bêta2-agonistes de courte durée d'action ou faible dose de CSI/formotérol		

* CSI : corticoïdes inhalés.
 **BALA : bêta2-agonistes de longue durée d'action.

Asthme sévère non contrôlé : Palier 5 du GINA malgré un traitement CSI à fortes doses + LABA bien conduit



Prescription de NUCALA (mépilizumab) et CINQAERO (reslizumab)

uniquement SI :

- taux d'éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{L}$ dans les douze derniers mois [Mépilizumab (NUCALA)] ;
- taux d'éosinophiles sanguins $\geq 400/\mu\text{L}$ sous corticoïdes à l'instauration du traitement [Reslizumab (CINQAERO)] ;

ET

au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ;

OU traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

- **Cinqaero** : la dose recommandée est de 3 mg/kg de poids corporel, en perfusion intraveineuse, toutes les 4 semaines.
- **Nucala** : la dose recommandée est de 100 mg, administrée par voie sous-cutanée par un professionnel de santé, une fois toutes les 4 semaines.
- Cinqaero et Nucala sont destinés à un traitement au long cours.
- Médicaments sur prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie.
Médicaments d'exception.
- Prix :
 - **Cinqaero** (flacon de 2,5 ml et 10 ml de solution à diluer pour perfusion), prix non fixé à ce jour ;
 - **Nucala** (flacon de 100 mg de poudre pour solution injectable) : 1 027,37 €.

La prescription doit toujours observer la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins. Nucala est remboursable à 65 % par l'Assurance maladie.

L'asthme est complexe !

