

# Histoire d'une biothérapie dans l'asthme sévère : du concept à la vraie vie

**Gilles Garcia**

Service de Pneumologie

DHU Thorax Innovation

Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre

Inserm UMR\_S 999, Université Paris-Sud

*DHU  
THORAX INNOVATION*



# Déclaration de liens d'intérêt

- Liens d'intérêt dans les 5 dernières années
  - **Dans le domaine de l'asthme**, j'ai été en relation avec les laboratoires AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, GSK, Merck, Novartis, Sanofi, Roche, TEVA

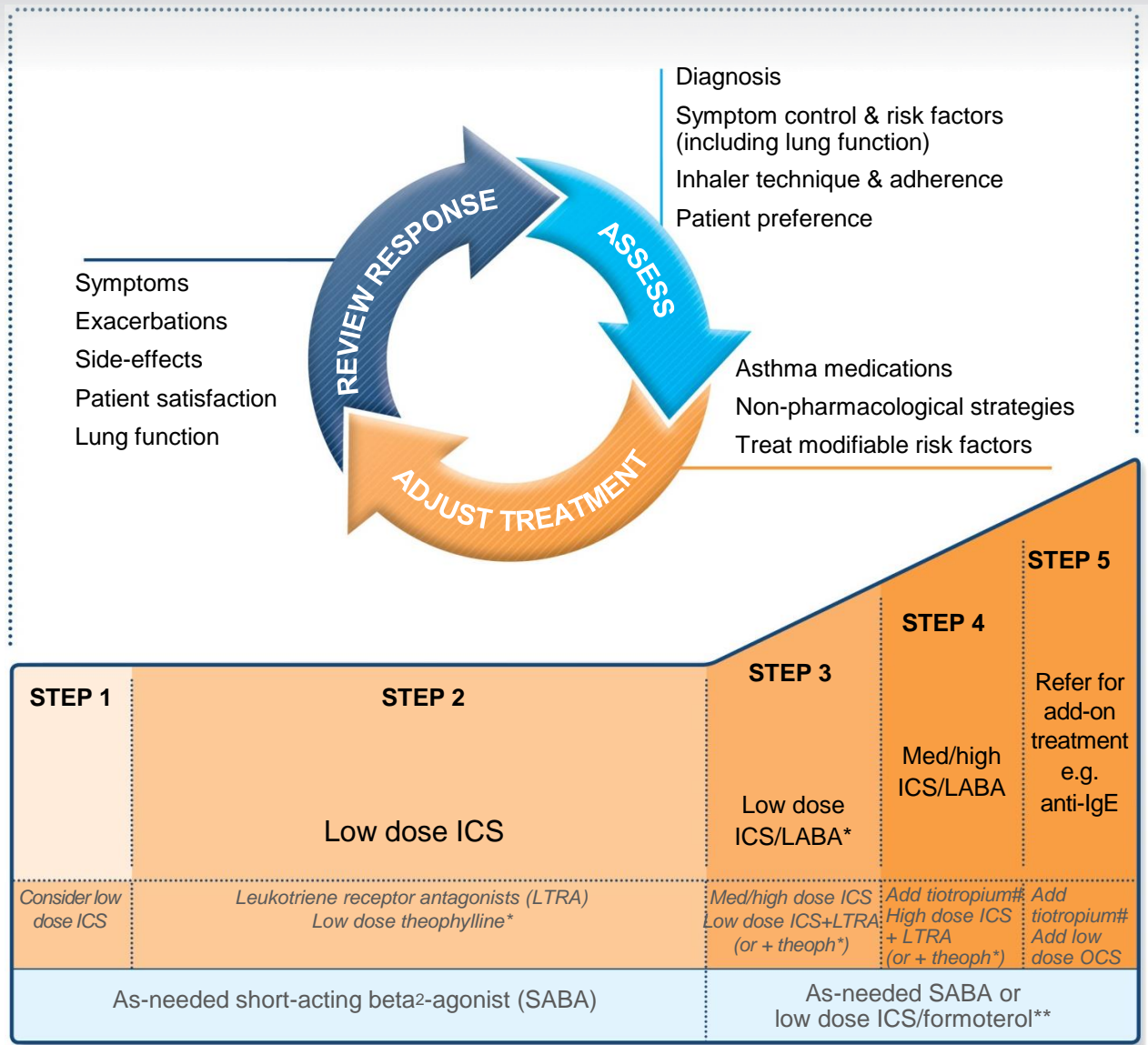
# Definition de l'asthme



L'asthme est une maladie hétérogène, habituellement caractérisée par une inflammation chronique

L'asthme est défini par une histoire de symptômes respiratoires, comme les sifflements, l'oppression thoracique, la respiration courte et la toux qui varient en fréquence et en intensité, associés à un trouble ventilatoire obstructif

# Stepwise management - pharmacotherapy

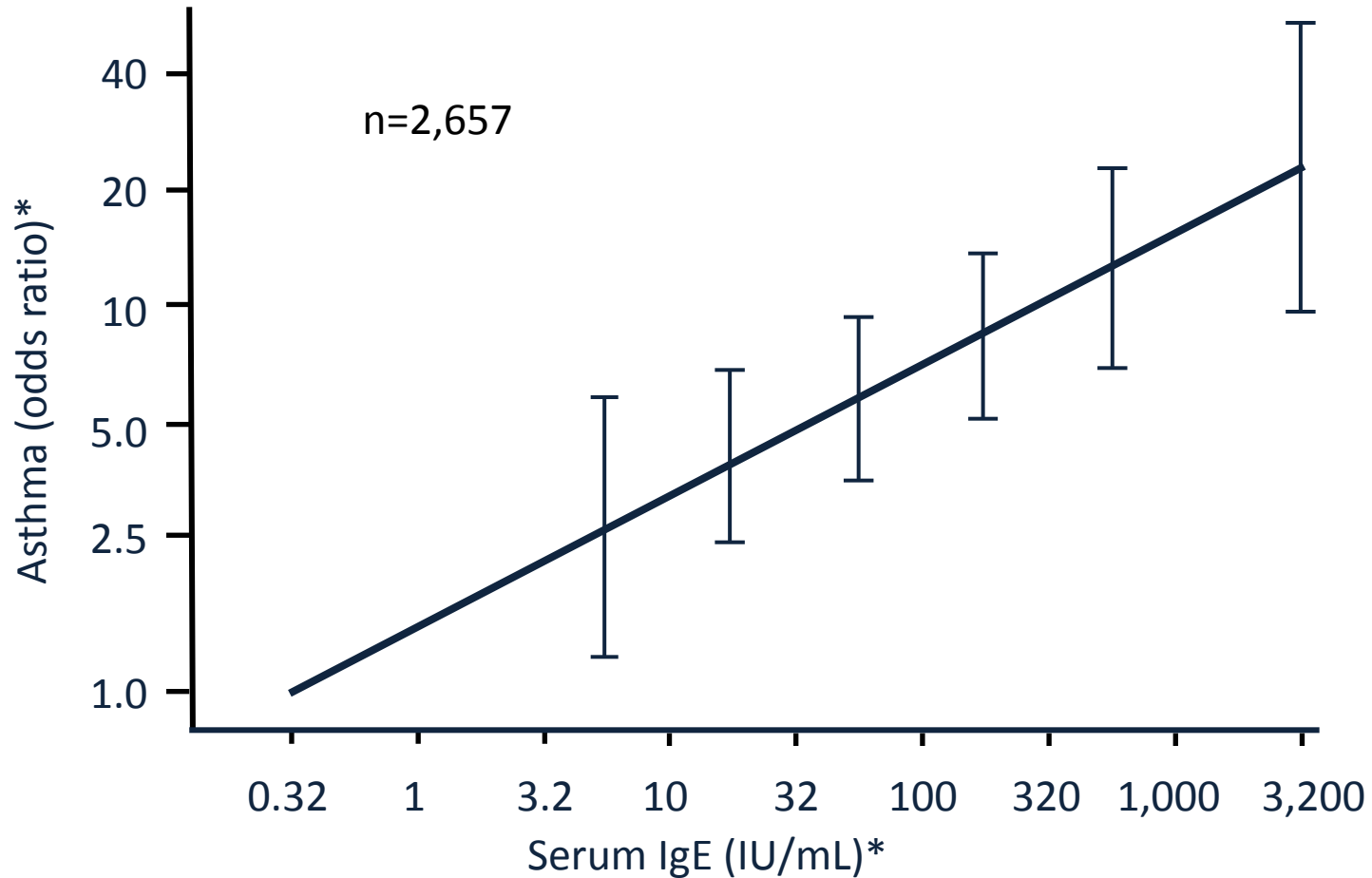


\*For children 6-11 years, theophylline is not recommended, and preferred Step 3 is medium dose ICS

\*\*For patients prescribed BDP/formoterol or BUD/formoterol maintenance and reliever therapy

# Tiotropium by soft-mist inhaler is indicated as add-on treatment for adults (≥18 yrs) with a history of exacerbations

# Prevalence of asthma is related to the level of serum IgE

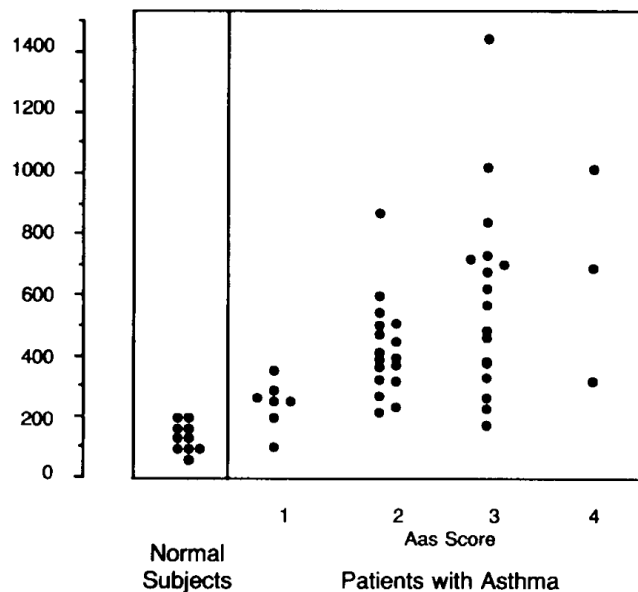
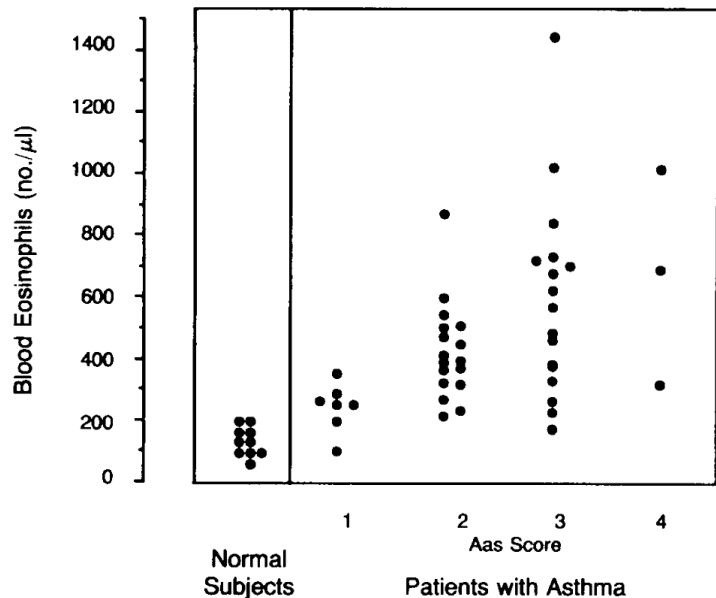


\*Logarithmic scale

Burrows B, et al. N Engl J Med 1989

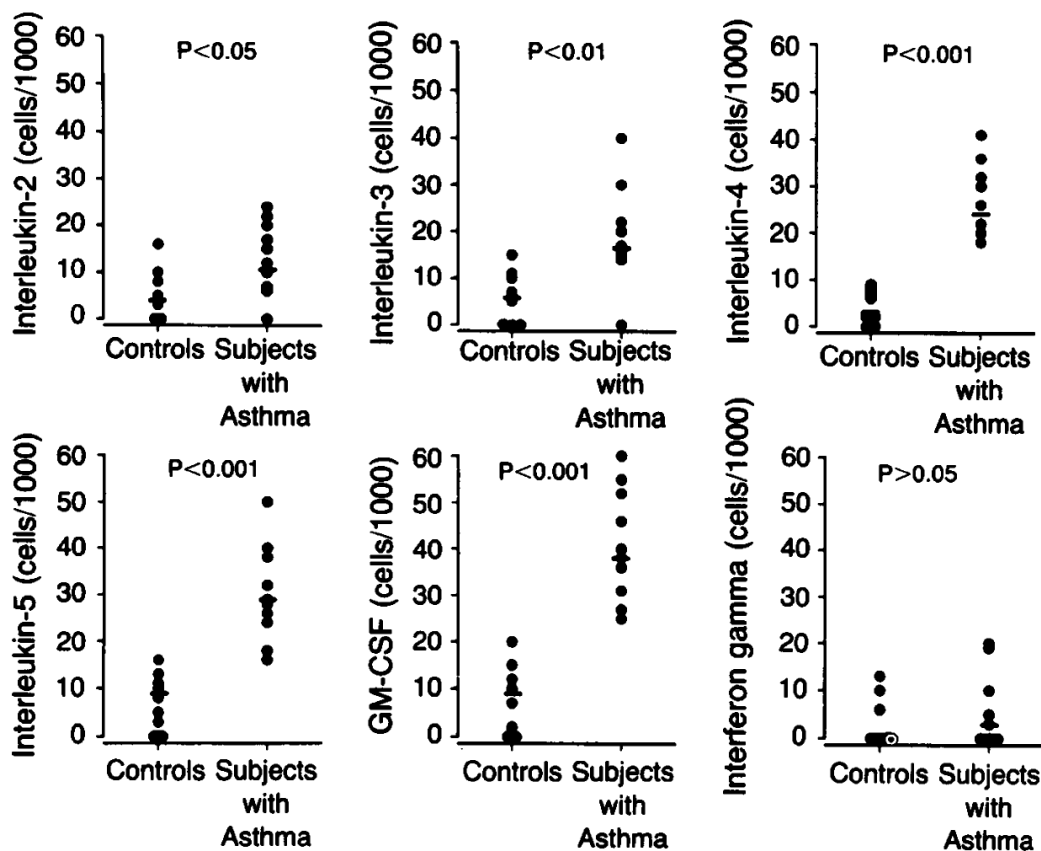
### EOSINOPHILIC INFLAMMATION IN ASTHMA

JEAN BOUSQUET, M.D., PH.D., PASCAL CHANEZ, M.D., JEAN YVES LACOSTE, M.D., GILBERT BARNÉON, M.D., NOUCHINE GHAVANIAN, PH.D., INGRID ENANDER, PH.D., PER VENGE, M.D., STAFFAN AHLSTEDT, M.D., JOELLE SIMONY-LAFONTAINE, M.D., PHILIPPE GODARD, M.D., AND FRANÇOIS-BERNARD MICHEL, M.D.



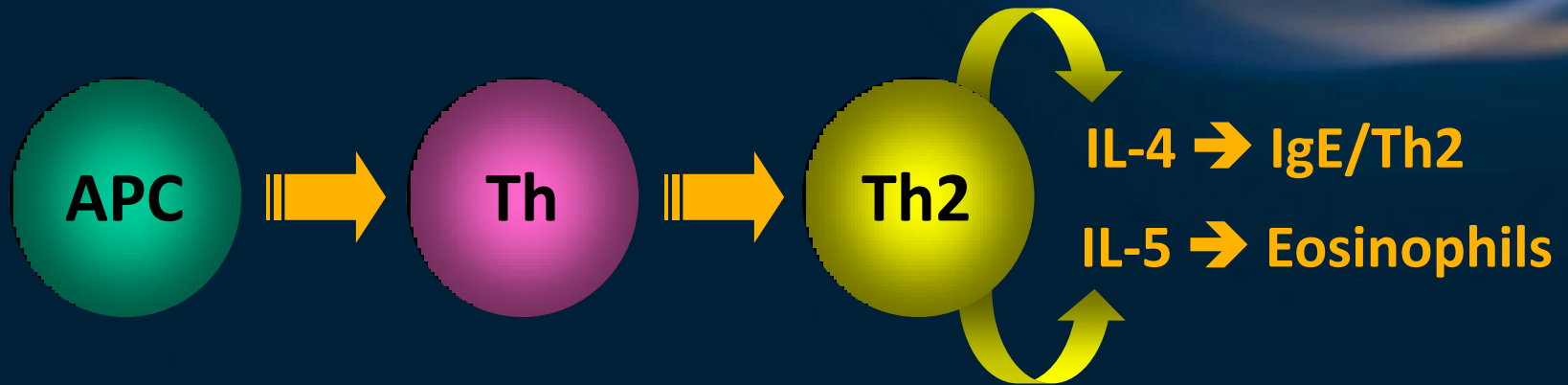
## PREDOMINANT T<sub>H</sub>2-LIKE BRONCHOALVEOLAR T-LYMPHOCYTE POPULATION IN ATOPIC ASTHMA

DOUGLAS S. ROBINSON, M.R.C.P., QUTAYBA HAMID, PH.D., SUN YING, M.D., ANNE TSICOPOULOS, M.D.,  
 JULIA BARKANS, ANDREW M. BENTLEY, M.R.C.P., CHRISTOPHER CORRIGAN, PH.D.,  
 STEPHEN R. DURHAM, M.D., AND A. BARRY KAY, PH.D.





## Th2 TYPE LYMPHOCYTES IN ASTHMA

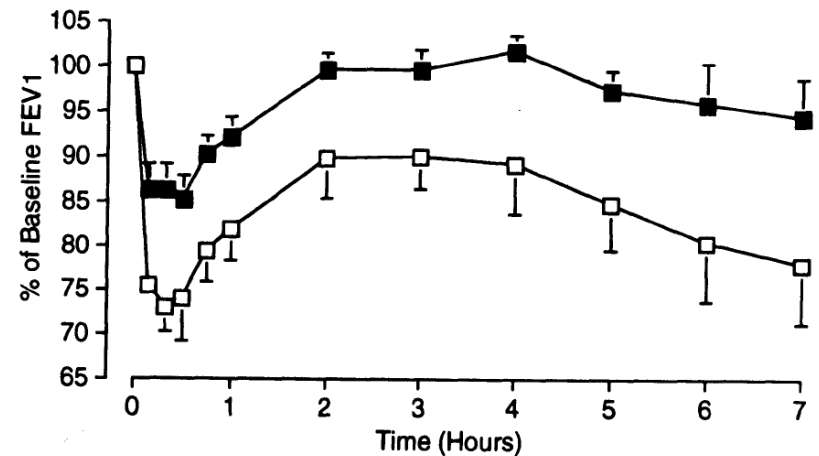
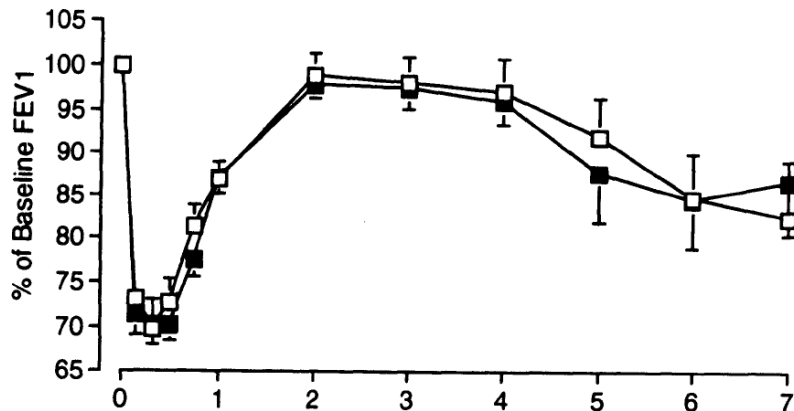




# The Effect of an Anti-IgE Monoclonal Antibody on the Early- and Late-Phase Responses to Allergen Inhalation in Asthmatic Subjects

JOHN V. FAHY, H. EDWARD FLEMING, HOFER H. WONG, JANE T. LIU, JOHN Q. SU, JAMES REIMANN, ROBERT B. FICK, Jr., and HOMER A. BOUSHEY

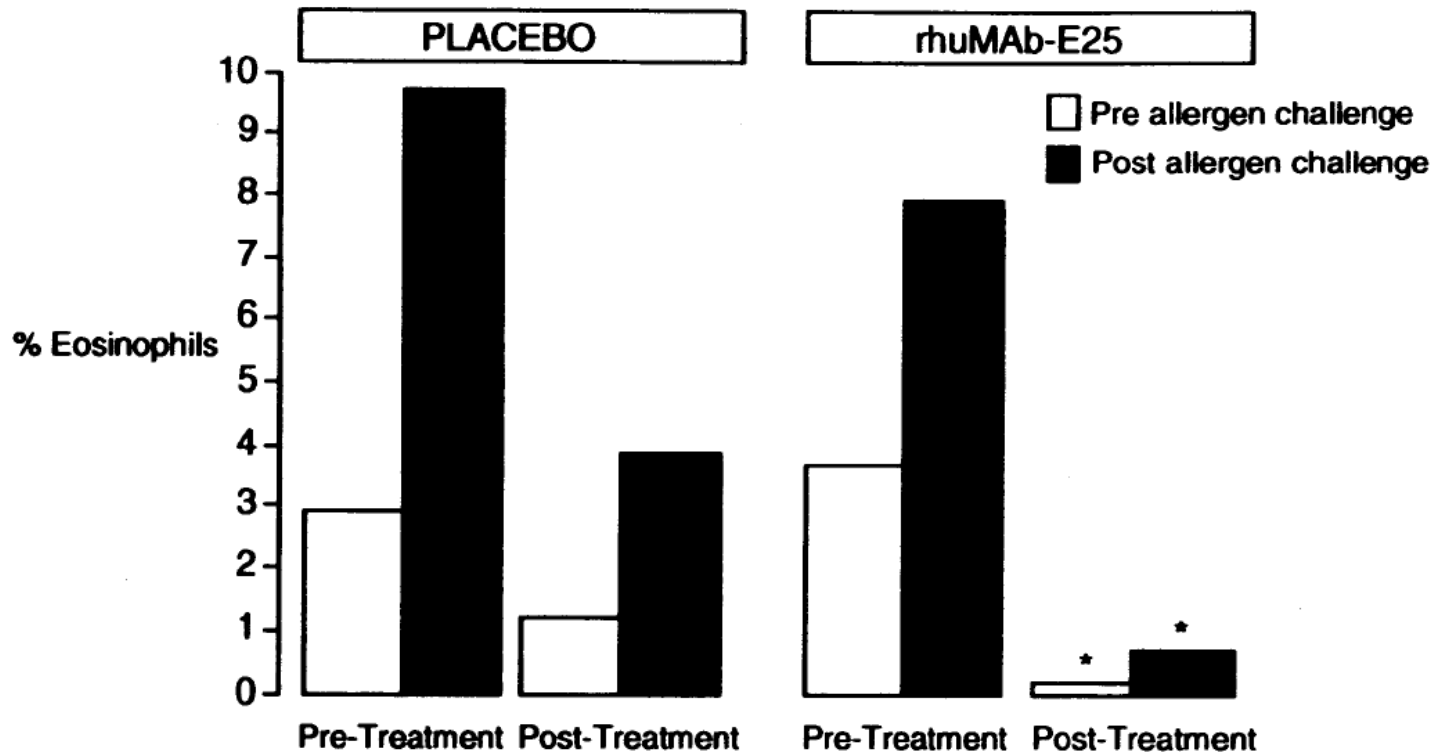
Cardiovascular Research Institute and the Department of Medicine, University of California, San Francisco, California; and Genentech Inc., South San Francisco, California



# The Effect of an Anti-IgE Monoclonal Antibody on the Early- and Late-Phase Responses to Allergen Inhalation in Asthmatic Subjects

JOHN V. FAHY, H. EDWARD FLEMING, HOFER H. WONG, JANE T. LIU, JOHN Q. SU, JAMES REIMANN, ROBERT B. FICK, Jr., and HOMER A. BOUSHEY

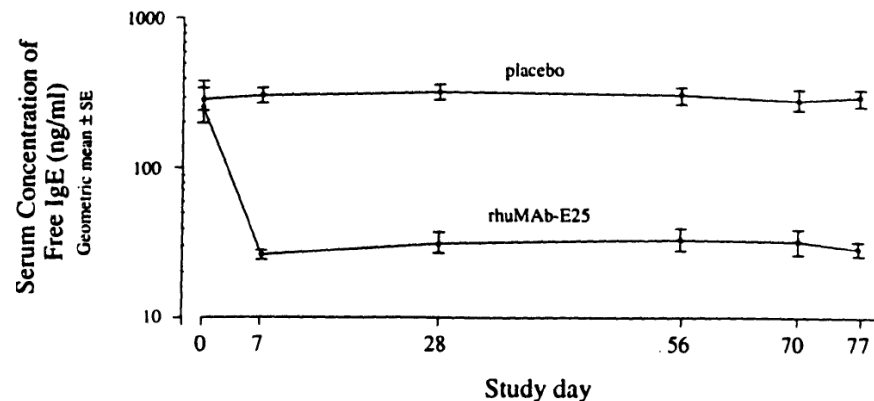
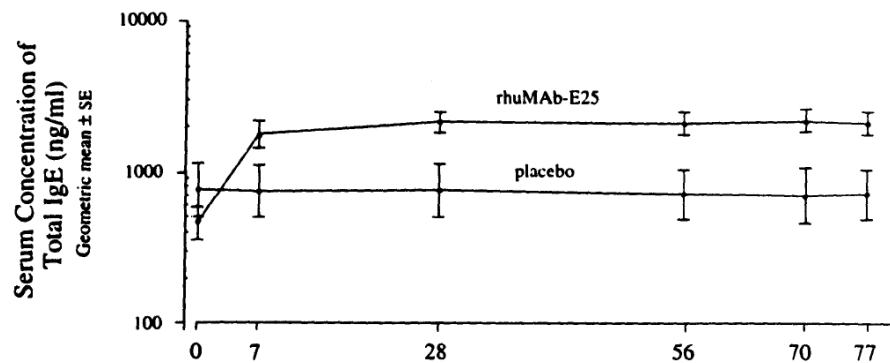
Cardiovascular Research Institute and the Department of Medicine, University of California, San Francisco, California; and Genentech Inc., South San Francisco, California



# Inhibitory Effects of an Anti-IgE Antibody E25 on Allergen-induced Early Asthmatic Response

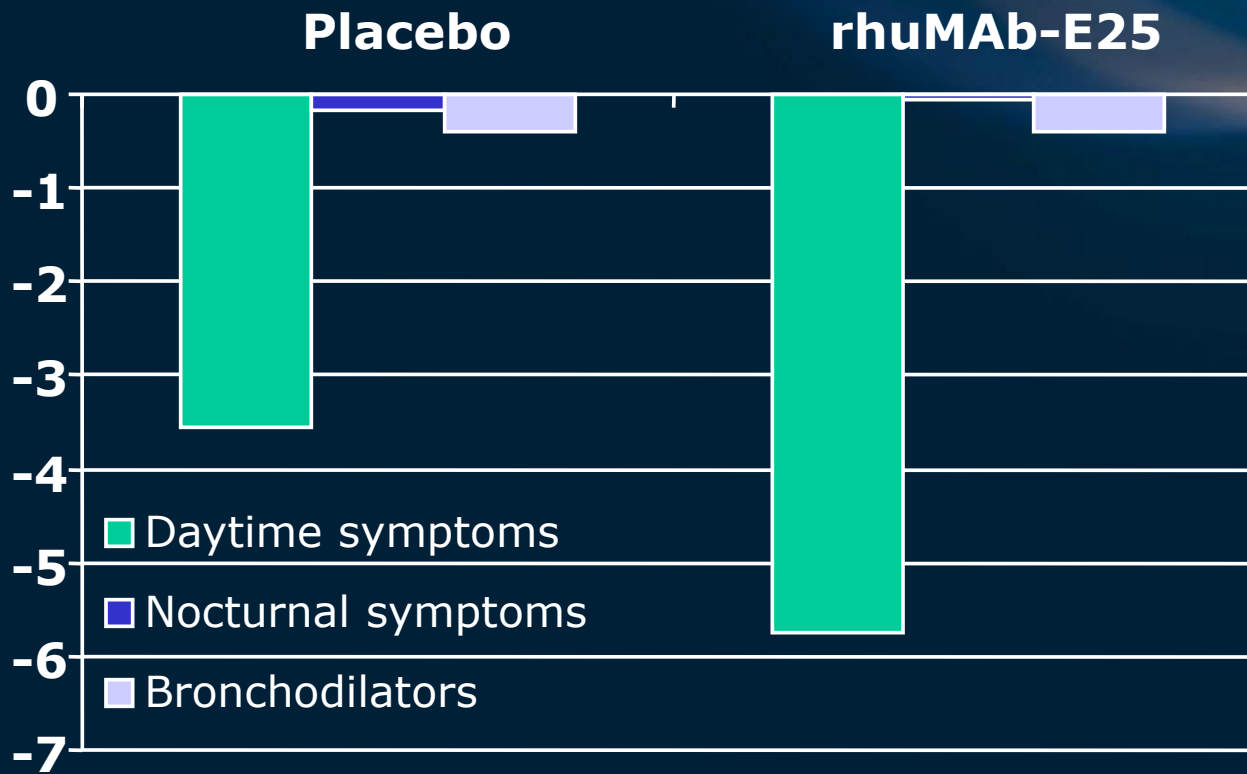
LOUIS-PHILIPPE BOULET, KENNETH R. CHAPMAN, JOHANNE CÔTÉ, SANJAY KALRA, RAJESH BHAGAT, VERONICA A. SWYSTUN, MICHEL LAVIOLETTE, LAURA D. CLELAND, FRANCINE DESCHESNES, JOHN Q. SU, ARTHUR DEVAULT, ROBERT B. FICK, Jr., and DONALD W. COCKCROFT

Centre de Pneumologie, Hôpital Laval, Sainte-Foy, Québec, Canada; Asthma Centre of the Toronto Hospital, Toronto, Ontario, Canada; Pulmonary Unit, Royal University Hospital, Saskatoon, Saskatchewan, Canada; and Genentech Inc., South San Francisco, California





# EFFECTS OF ANTI-IGE MONOCLONAL ANTIBODIES ON ASTHMA SYMPTOMS



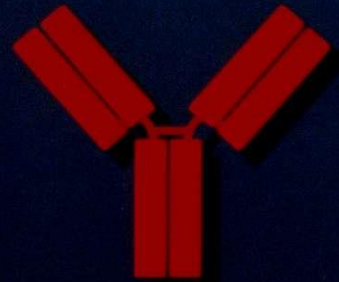
# XOLAIR

- Anticorps humanisé de type IgG1 (~150kD)
- Ne reconnaît que les IgE
- Se lie à toutes les formes circulantes d'IgE
- Ne se lie pas aux IgE fixées sur leurs récepteurs et ne peut donc entraîner d'anaphylaxie

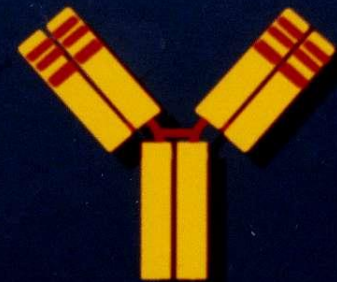




# HUMANISATION



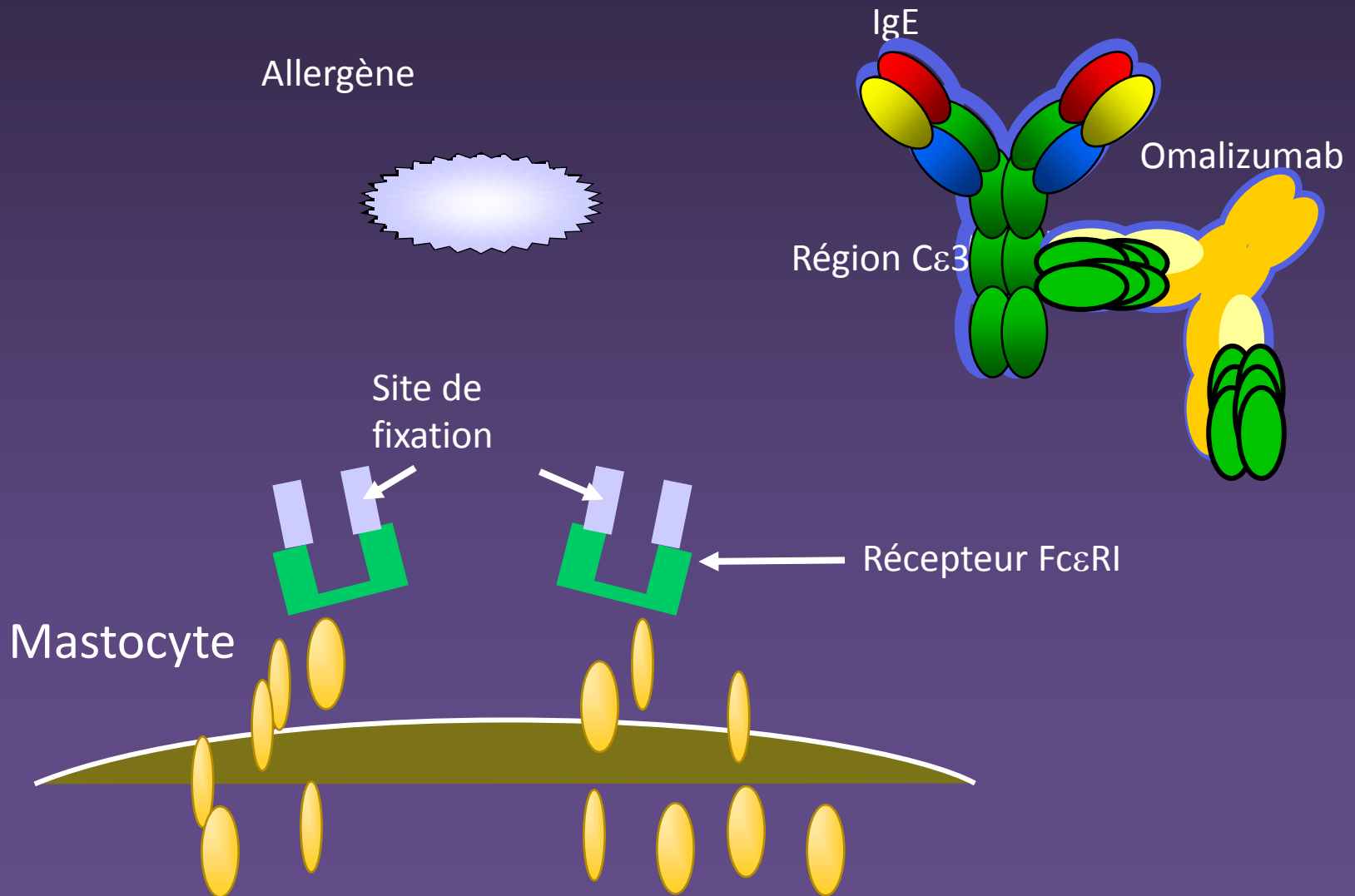
**MAE11 Murine  
Monoclonal Antibody**  
100% mouse amino acids



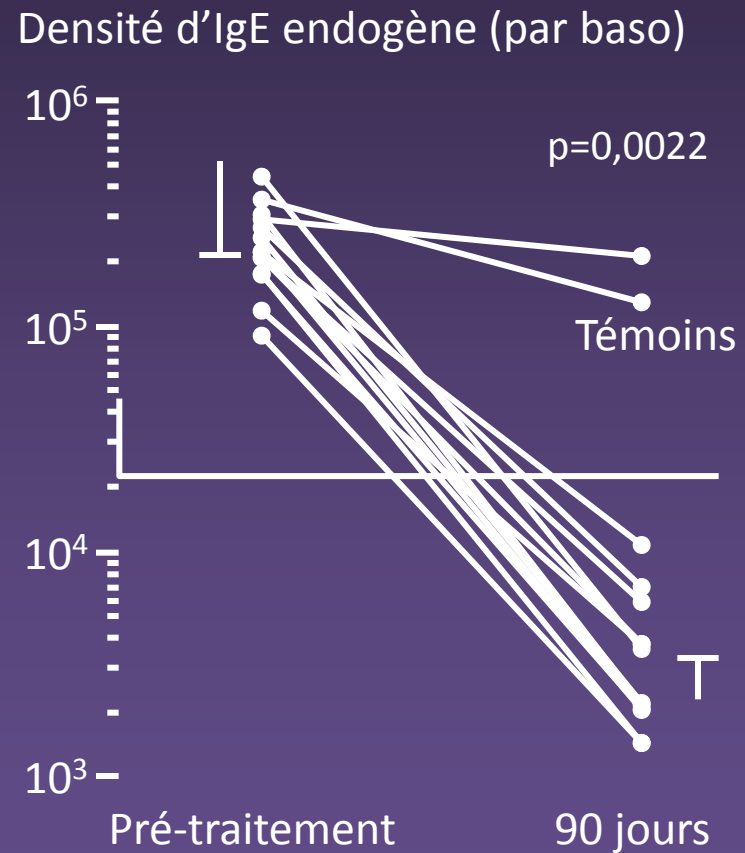
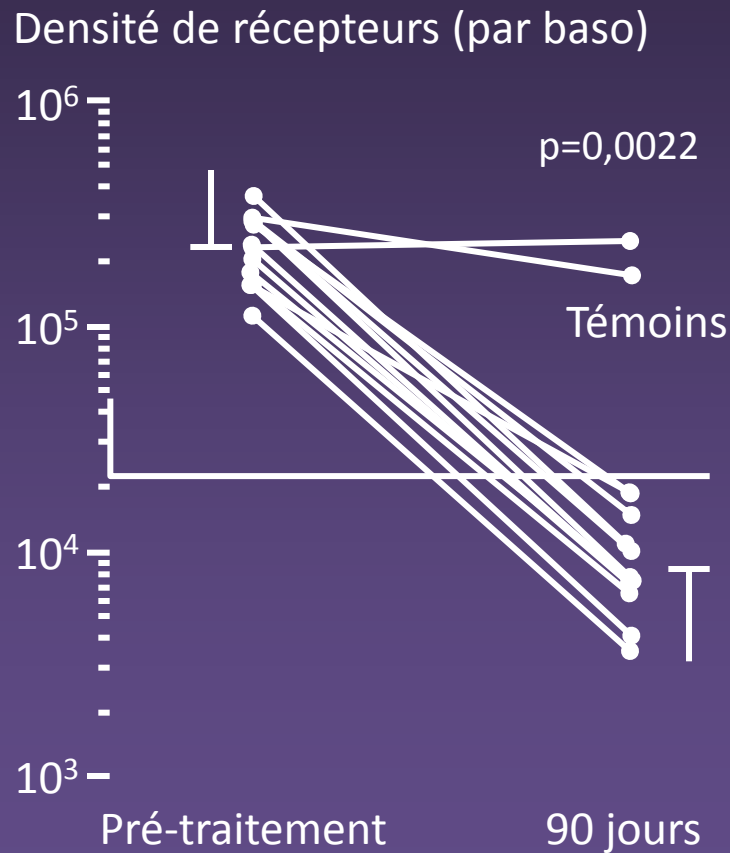
**Humanized Antibody  
(Version 25)**  
5.4% mouse amino acids



# Mode d'action de l'omalizumab



# Expression des FcεRI des basophiles après omalizumab



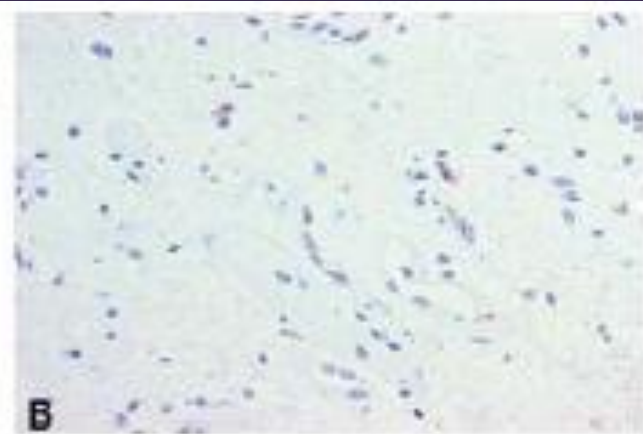
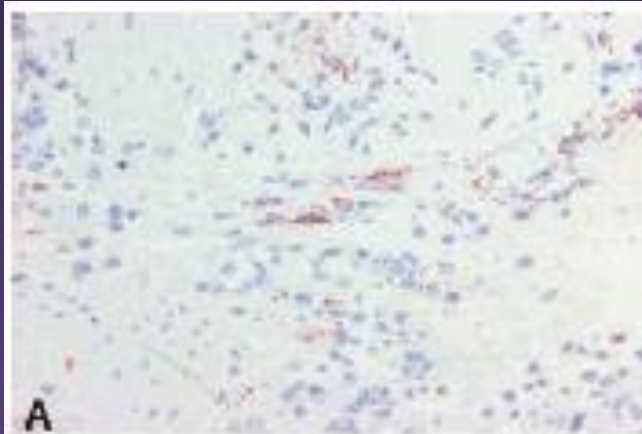


# Effet anti-inflammatoire

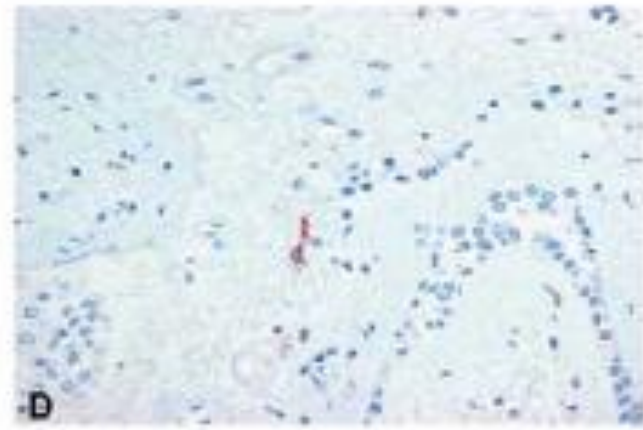
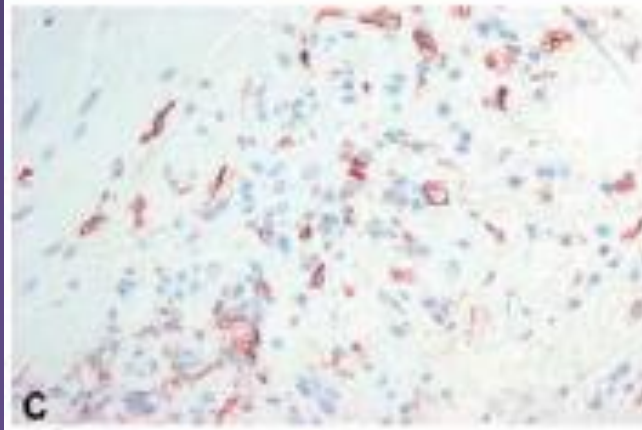
Avant

Après

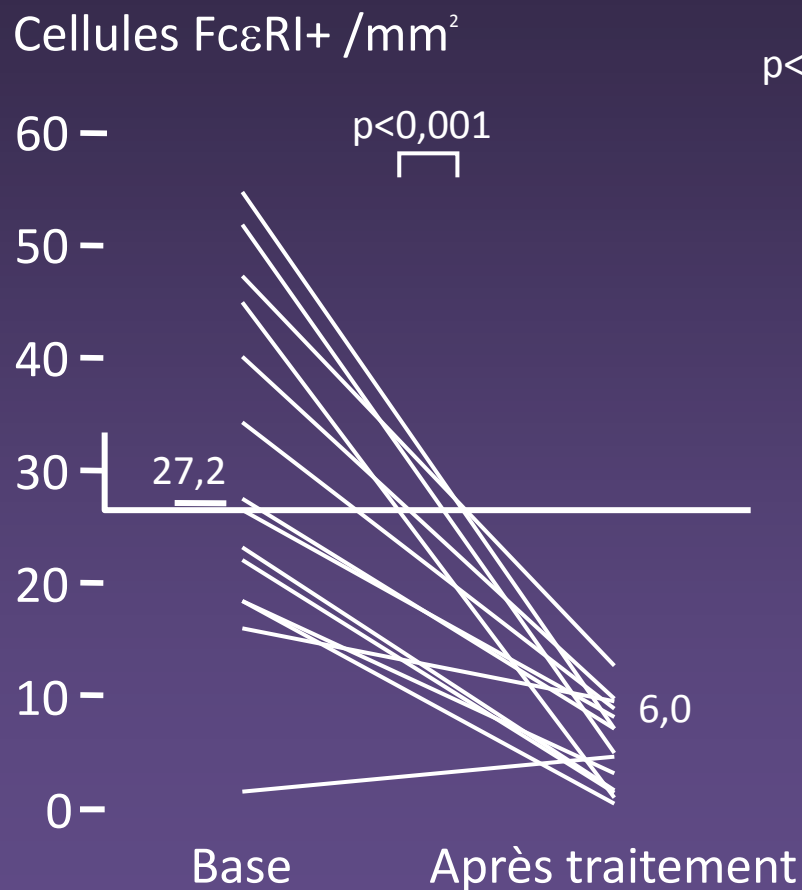
ECP



IgE

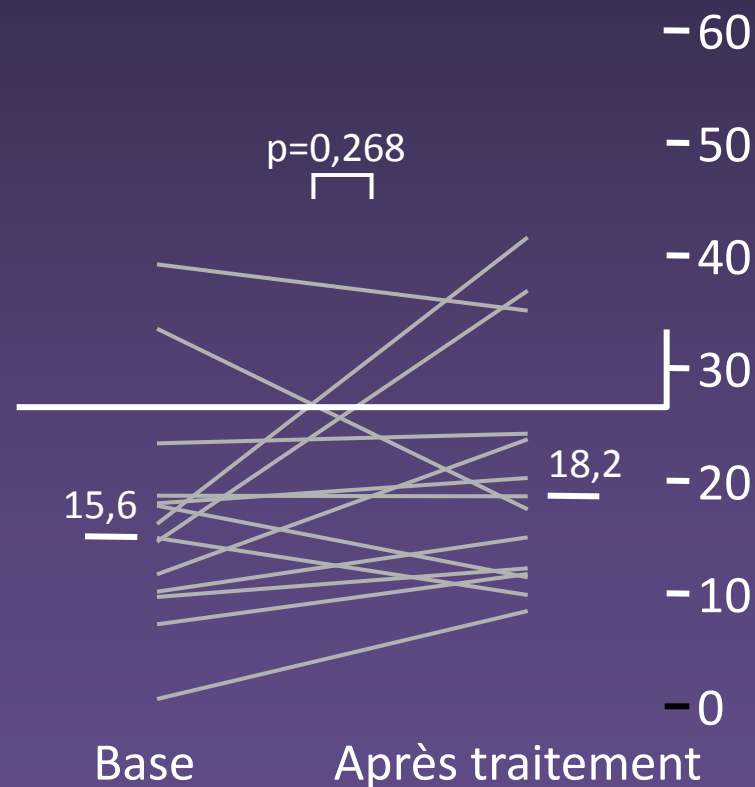


# Récepteurs FcεRI



**Omalizumab (n=14)**

$p < 0,001$



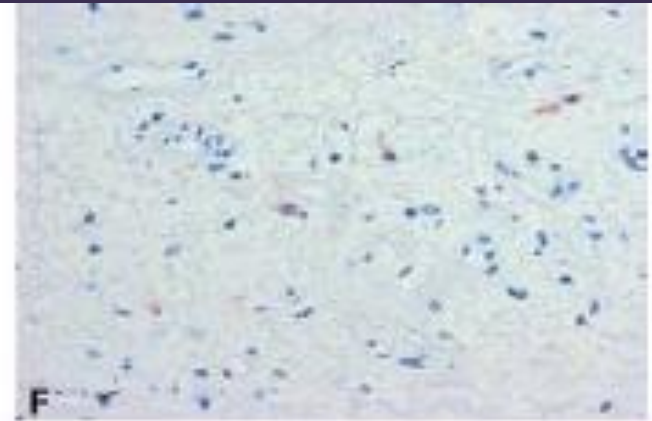
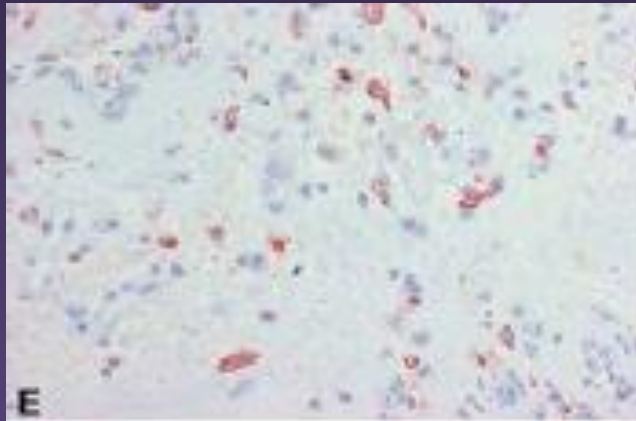
**Placebo (n=14)**

# Effet anti-inflammatoire

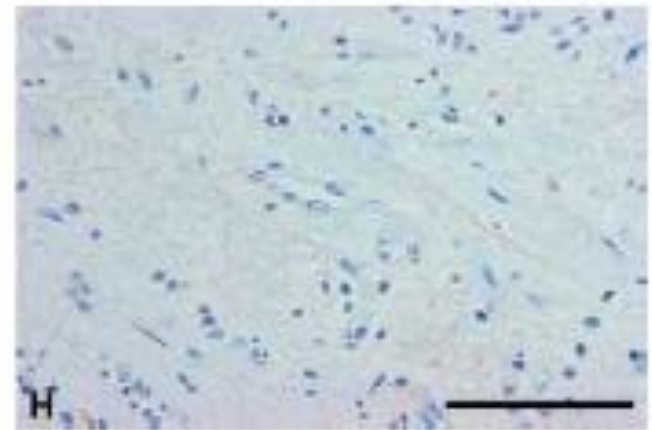
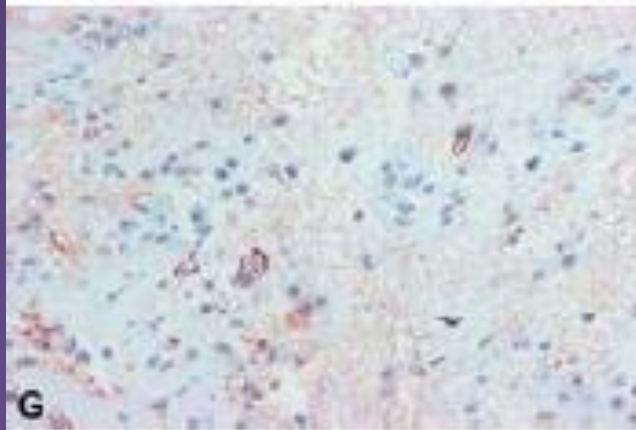
Avant

Après

FceRI



IL-4





# TREATMENT OF ALLERGIC ASTHMA WITH MONOCLONAL ANTI-IGE ANTIBODY

- 317 patients (moderate to severe allergic asthma)
- Randomised double-blind placebo-controlled study
- Group 1: rhuMAb-E25 0.006 mg/kg/IU/mL (n=106)
- Group 2: rhuMAb-E25 0.014 mg/kg/IU/mL (n=106)
- Group 3: Placebo (n=105)
- IV treatment at days 0, 4, 7 then every 2 weeks until week 20



# PATIENTS

**Total (n=317)**

Mean age	30 years (11-50)
Asthma duration	11 years (0-44)
Hospitalisation	15%
ER visits	1 (0-30)
Inhaled corticosteroids (median)	800µg (200-4000), n=282
Oral corticosteroids (median)	10 mg (2.5-40), n=35
FEV <sub>1</sub> (% th)	71% (29-129)
Symptom scores (1-7)	4.0 (1.5-6.5)
β <sub>2</sub> -agonists (puffs/day)	8.6 puffs (2-38)

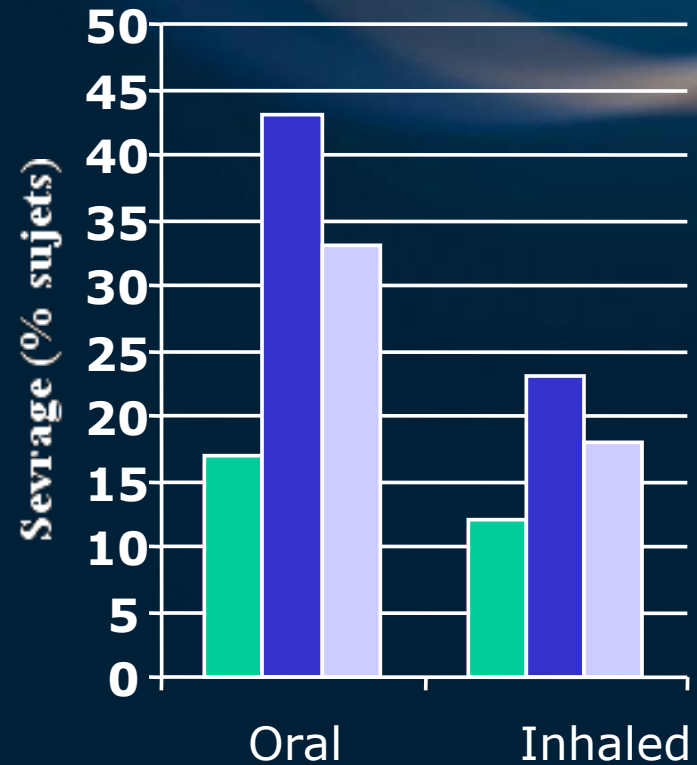
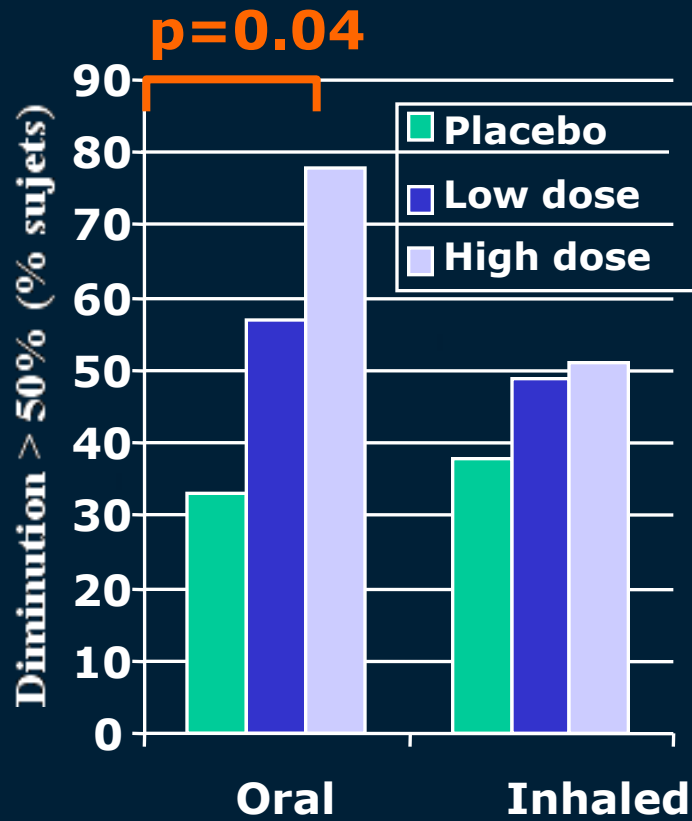


# EFFECTS OF ANTI-IGE MONOCLONAL ANTIBODIES ON ASTHMA SYMPTOMS

Score	High dose (n=103)	Low dose (n=103)	Placebo (n=100)
<b>Baseline</b>			
Mean	4.1±0.1	4.0±0.1	4.0±0.1
Median	3.8	4.0	3.8
<b>Week 12</b>			
Mean	2.8±0.1	2.8±0.1	3.1±0.1
p value	0.008	0.005	
Score decrease > 50% (nb subjects)	50(49)	48(47)	24(24)
p value	<0.001	<0.001	
<b>Week 20</b>			
Mean	2.7±0.1	2.7±0.1	2.9±0.1
p value	0.048	0.14	
Score decrease > 50% (nb subjects)	51(50)	48(47)	34(34)
p value	0.03	0.07	



# CORTICOSTEROID-SPARING EFFECTS OF ANTI-IGE MONOCLONAL ANTIBODIES



# Etude INNOVATE

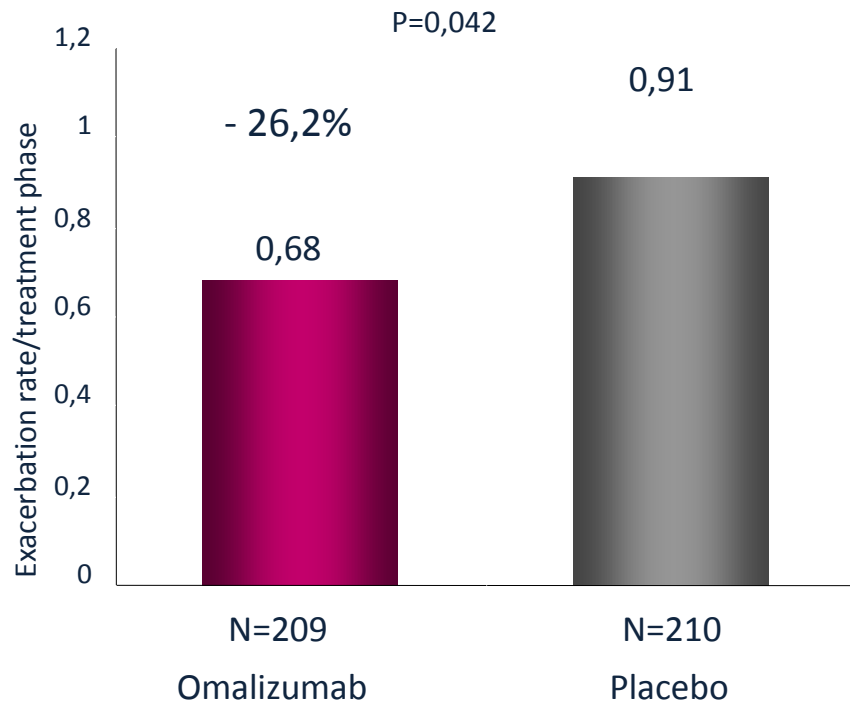
## InvestigationN of Omalizumab in seVere Asthma TrEatment

	Omalizumab (N=209)	Placebo (N=210)
Age (ans) Moy (ET)	43,4 ( 13,29)	43,3 (13,49)
Sexe – n (%) Femmes	141 ( 67,5)	138 (65,7)
Poids (kg) Moy (ET)	81,2 (19,75)	79,2 (17,48)
IgE (UI/ml) Moy (ET)	197,6 (145,2)	189,6 (153,1)
VEMS % th. Moy (ET)	61,0 (14,42)	61,6 (13,83)
Réversib. VEMS Moy (ET)	28,9 (23,27)	24,5 (23,27)
Dose quotid. CSI (µg/j) Moy (ET)	2359 (1210)	2301 (978)
Prise de β <sub>2</sub> -LDA (%)	100	100
Prise quotid. de CS oral (%)	23,4	20,0
Théophylline (%)	30,6	24,3
Antileucotriène (%)	35,4	34,3

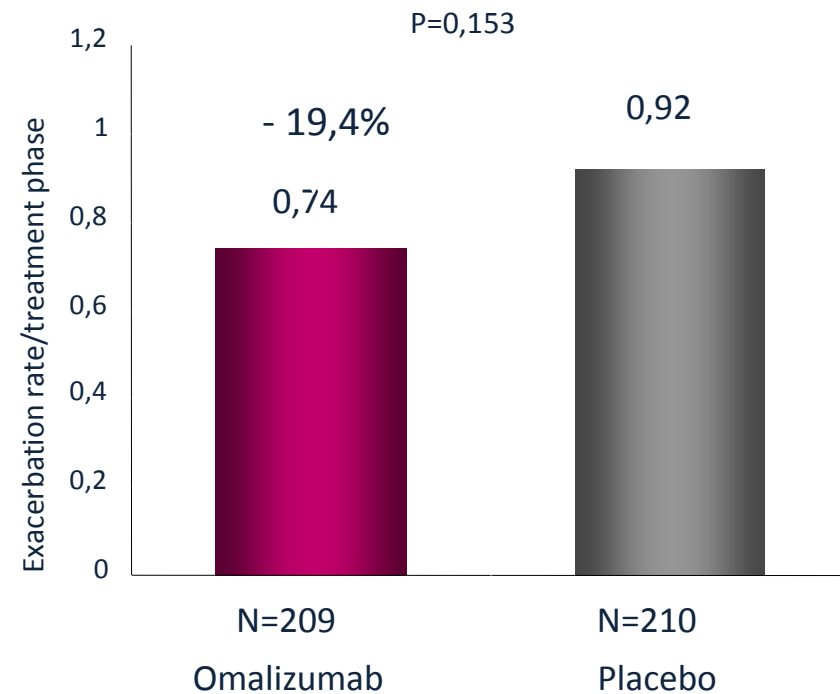


# Analyse principale du taux d'exacerbation de l'asthme

Analyse principale  
avec ajustement sur les exacerbations à  
l'entrée

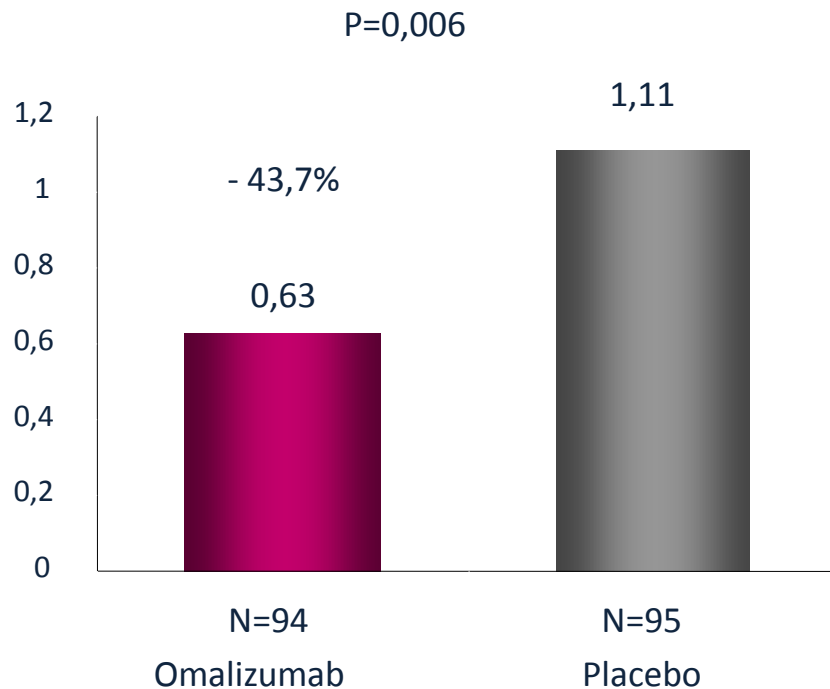


Analyse principale  
sans ajustement sur les exacerbations à  
l'entrée



# Réduction du taux d'exacerbation chez les patients les plus sévères (VEMS < 60% th)

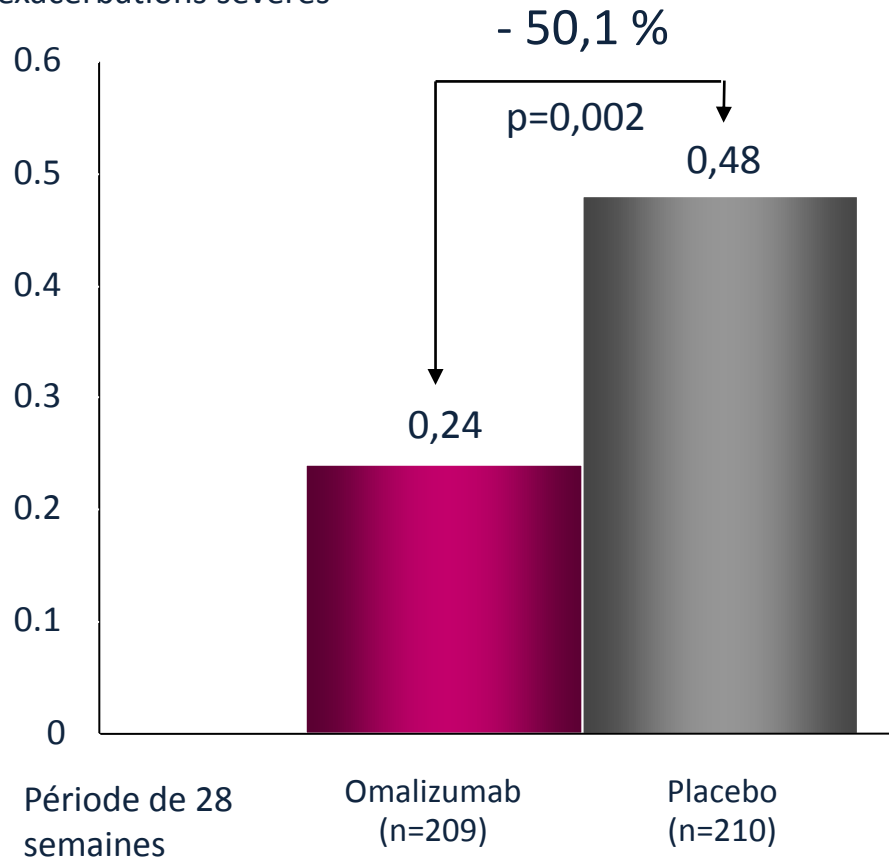
Taux d'exacerbation ajusté sur les exacerbations à l'entrée



- Résultats similaires sans l'ajustement sur les exacerbations à l'entrée (42,8%,  $p < 0,01$ )
- Réduction significative des hospitalisations ( $p < 0,01$ )

# L'omalizumab réduit significativement le taux d'exacerbations sévères

Taux d'exacerbations sévères \*



\* Définition GINA (DEP/VEMS <60%)  
meilleure valeur personnelle)

### Q4-week dosing table\*

Pretreatment serum IgE (IU/mL)	Body weight			
	Pounds			
	66-132	>132-154	>154-198	>198-330
	Kilograms			
	30-60	>60-70	>70-90	>90-150
≥30-100	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg
>100-200	300 mg	300 mg	300 mg	
>200-300	300 mg			

See table at right ►

**cerfa** **ORDONNANCE DE MEDICAMENTS OU DE PRODUITS ET PRESTATIONS D'EXCEPTION** **VOLET 1 à conserver par l'assuré(e)**  
 N° 12708\*01 (art. R 163-2, 3ème alinéa et R 165-1 dernier alinéa du Code S.S.)

**RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ASSURE(E)**

NUMERO D'IMMATRICULATION

NOM et Prénom (suivis, s'il y a lieu, du nom d'époux(se))

ADRESSE

SI LA PERSONNE RECEVANT LES SOINS N'EST PAS L'ASSURE(E)

NOM

Prénom  Sexe  Date de naissance

- 1 **Informations patient**  
 Nom, prénoms, sexe, âge, taille et le poids si nécessaire

**A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR**

1 **1** Médicament prescrit   
 Produit ou prestation prescrit(e)

S'il s'agit d'un médicament :  
 Présentation : forme, dosage, voie d'administration, posologie

S'il s'agit d'un produit ou d'une prestation :  
 Présentation : nombre d'unités ou posologie

Durée du traitement, le cas échéant :

2 **2** Si le patient est atteint d'une affection de longue durée, la prescription est-elle en rapport avec celle-ci ?  OUI  NON

3 **3** Je soussigné(e), Docteur ....., atteste que la prescription concernant le patient sus-visé est conforme aux indications et aux conditions de prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique validée par la Haute Autorité de Santé.  
 S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

Le ..... à .....

Signature du praticien

Qualification ou titre du prescripteur

Cachet ou identification du praticien ou de l'établissement (sur les 4 volets)

Date limite de la prochaine consultation dans l'établissement de santé (1)

(1) si prescription initiale par Et. de santé

- 2 **Informations prescription**  
 Dénomination médicament, posologie et mode d'emploi, durée du traitement, nombre de renouvellements de la prescription le cas échéant

- 3 **Informations prescripteur**  
 Nom, qualité, qualification, titre ou spécialité  
 Adresse, nom de l'établissement ou du service de santé le cas échéant  
 Numéro identification (Adeli ou RPPS)  
 Date de rédaction de l'ordonnance  
 Signature

# Libellé d'indication de l'omalizumab

Adulte et adolescent de plus de 12 ans

En traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme

Asthme persistant  
sévère allergique

chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel,

Sous forte dose de  
corticoïde inhalé  
et  $\beta_2$ -agoniste LDA

et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un  $\beta_2$ -agoniste inhalé à longue durée d'action (LDA) présentent :

Mal contrôlé

une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS < 80% de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

Le traitement par Xolair® ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE a été établie sur des critères probants.

# Xolair dans la vie réelle : Données ATU France

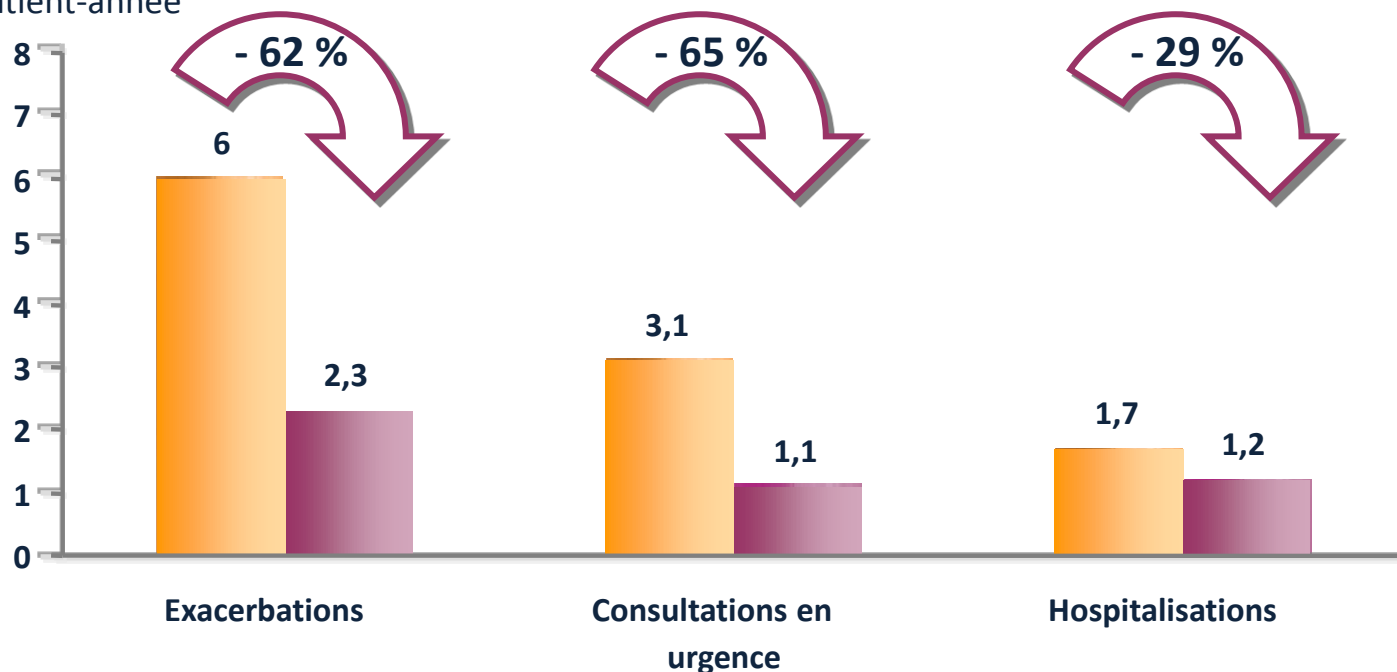
- Caractéristiques de la cohorte
  - Age :  $46,5 \pm 13,5$  ans (min 14, max 83)
  - Sexe : 63,3% de femmes
  - Poids :  $71,3 \pm 15,6$  kg
  - IgE totales :  $283 \pm 228$  UI/mL (min 23, max 1071)
  - Posologie de corticoïde inhalé :  $3071 \pm 1579$   $\mu$ g éq. DPB / jour
  - Corticothérapie orale continue chez 85 patients (58,2%)  
à la dose de  $26,5 \pm 20,4$  mg/j
  - Nombres moyens d'événements liés à l'asthme au cours de l'année précédente : 5,5 exacerbations, 3 consultations en urgence et 1,5 hospitalisation

# Xolair dans la vie réelle : Données ATU France

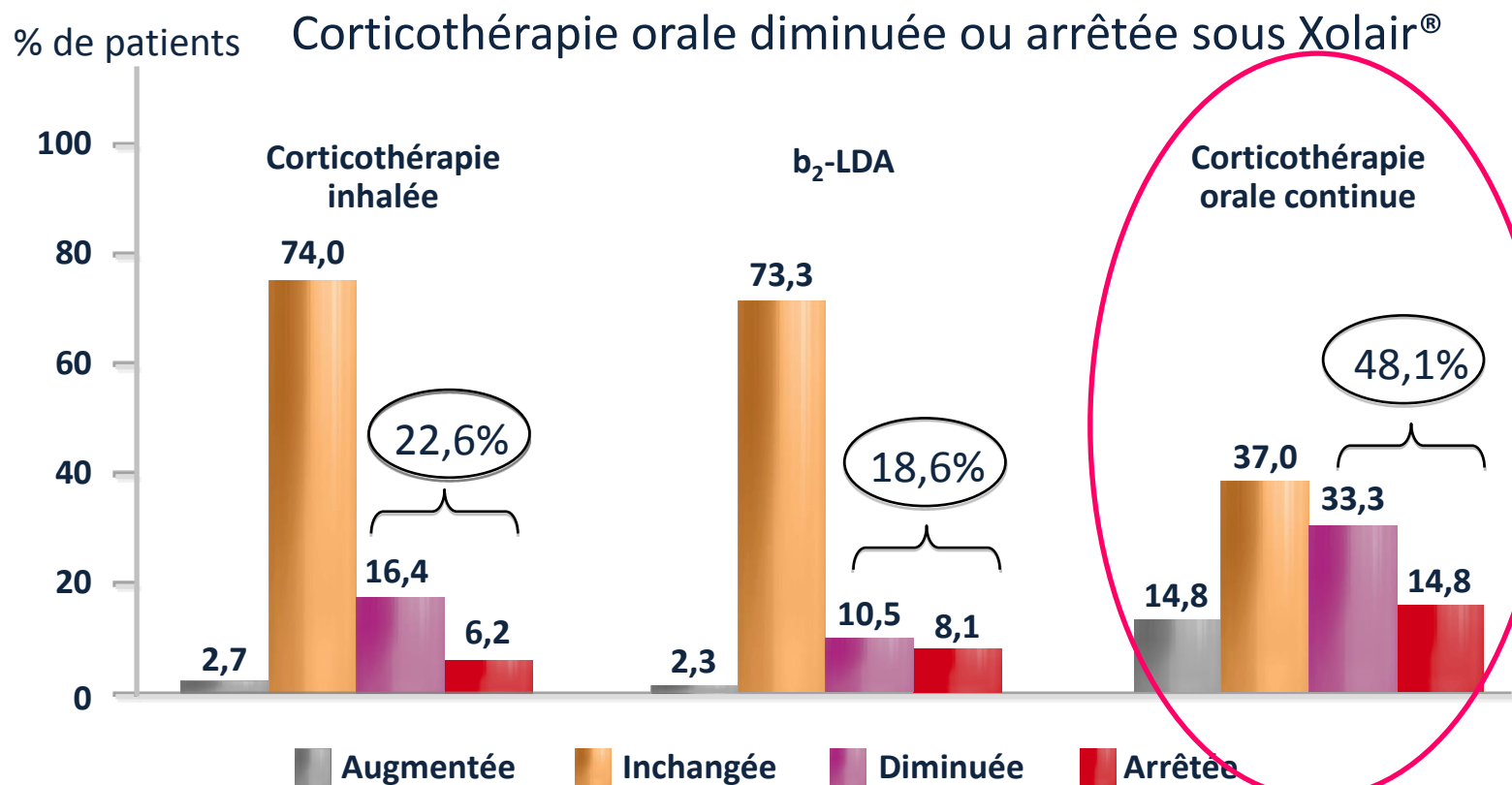
Taux d'événements liés à l'asthme chez les patients traités > 5 mois par Xolair® (n = 74)

**Au cours des 12 mois précédant Xolair**      **Sous Xolair**

Taux d'événements  
par patient-année



# Xolair dans la vie réelle : Données ATU France



Lors du recueil de données, la corticothérapie orale avait été diminuée ou arrêtée chez près d'un patient sur deux



*Xolair dans la vie réelle :*

*Etude de vraie vie européenne*

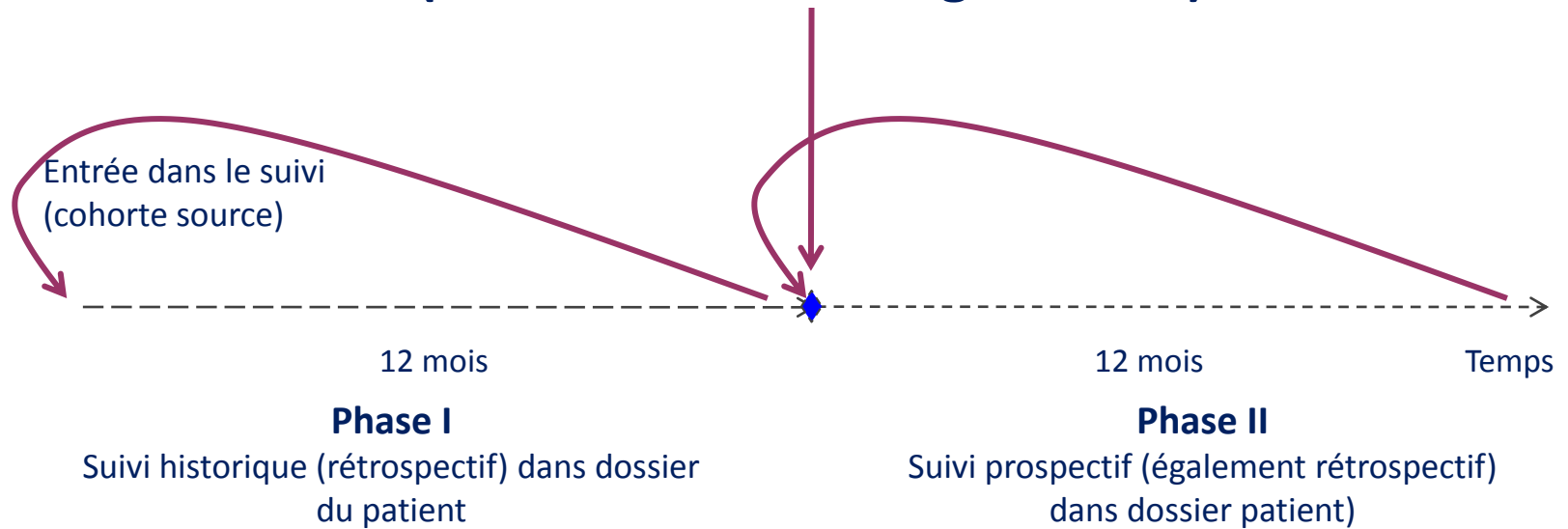
*Etude Pax*

# Type d'étude

- Etude de cohorte historico-prospective de 1000 patients souffrant d'asthme persistant sévère mal contrôlé avec un suivi moyen de 2 ans :
  - les 12 premiers mois correspondant à un suivi historique
  - et un suivi moyen de 12 mois suivants pour l'aspect prospectif

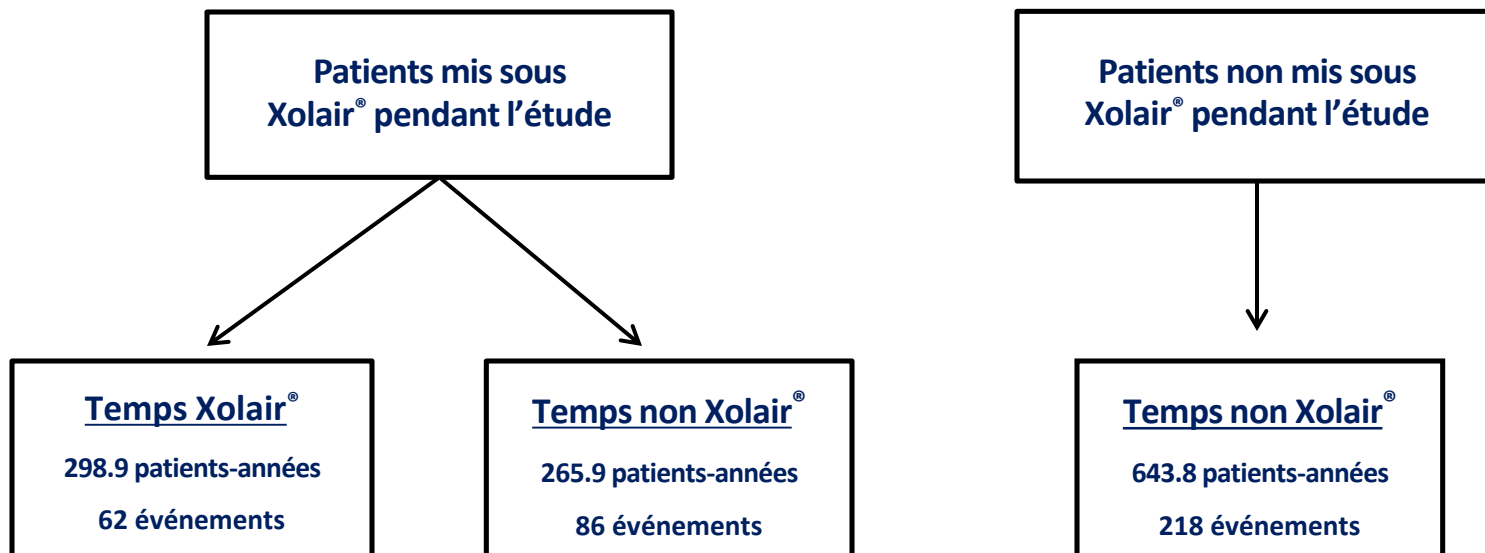
# Type d'étude : Suivi historico-prospectif

## Identification des patients éligibles chez les pneumologues (données médicales générales)



(Recueil par des attachés de recherche clinique, indépendamment des investigateurs,  
des traitements, hospitalisations, visites aux urgences et consultations médicales)

Taux d'hospitalisation ou visite aux urgences chez les patients mis à un moment sous Xolair<sup>®</sup>, pendant et hors de leur exposition au Xolair<sup>®</sup>, et chez les patients n'ayant jamais Xolair<sup>®</sup> pendant l'étude



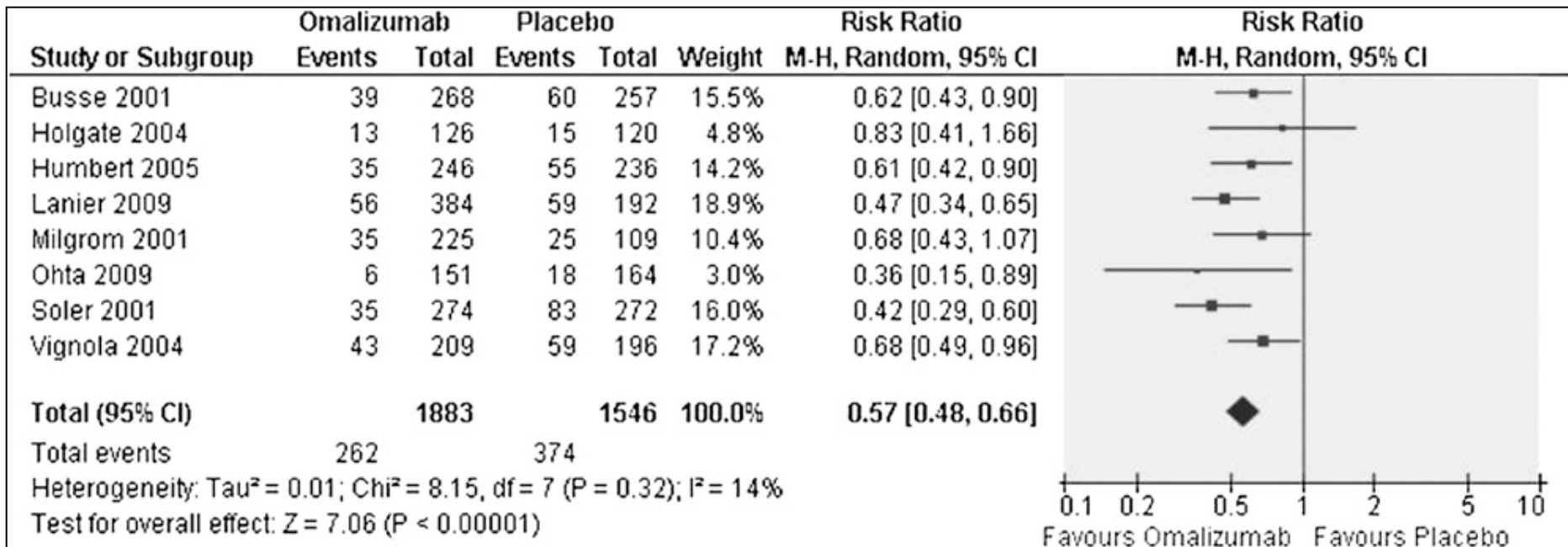
Taux d'événements par 100 patients-années :

**20.7**

**32.3**

**33.8**

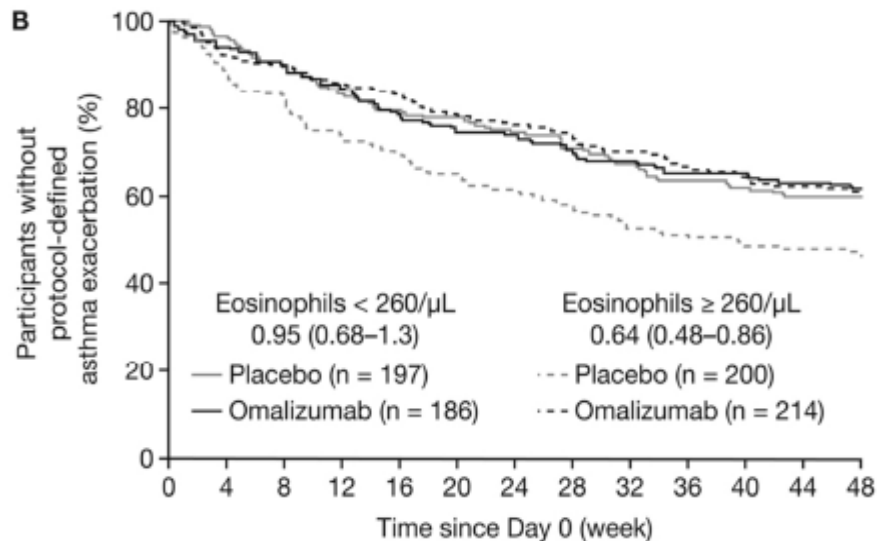
# Omalizumab : efficacité



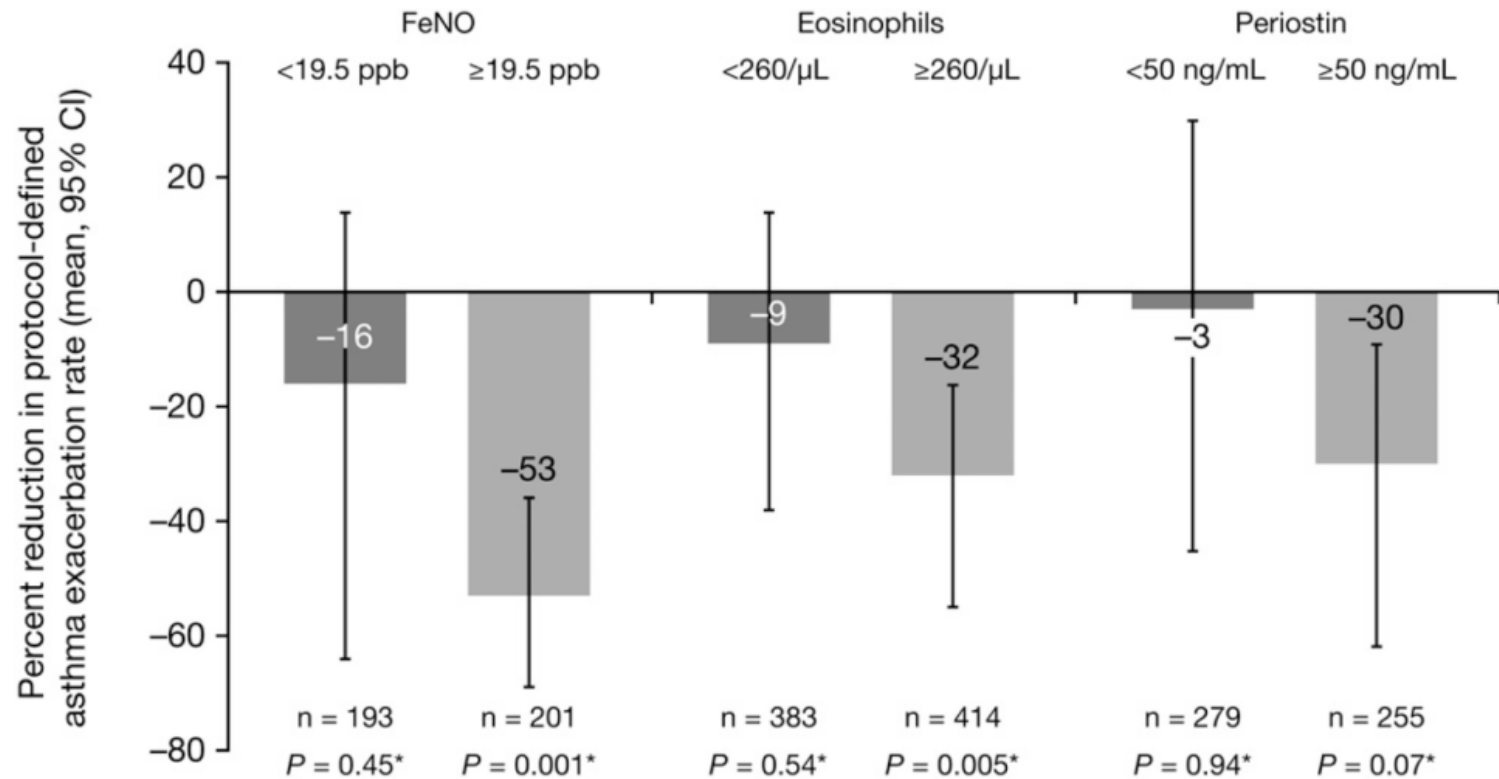
- études de vraie vie : résultats similaires
- coût-efficacité démontrée

# Identification des répondeurs ?

- 70 à 80% de répondeurs
- Pas de définition d'une « bonne réponse » - Réponse « partielle » suffisante ?
- Facteurs prédictifs de réponse :
  - pas de différence sur les paramètres cliniques (S.Roussel, mémoire de DES)
  - bonne réponse associée à l'éosinophilie ou au FeNO (Hanania, AJRCCM, 2013)



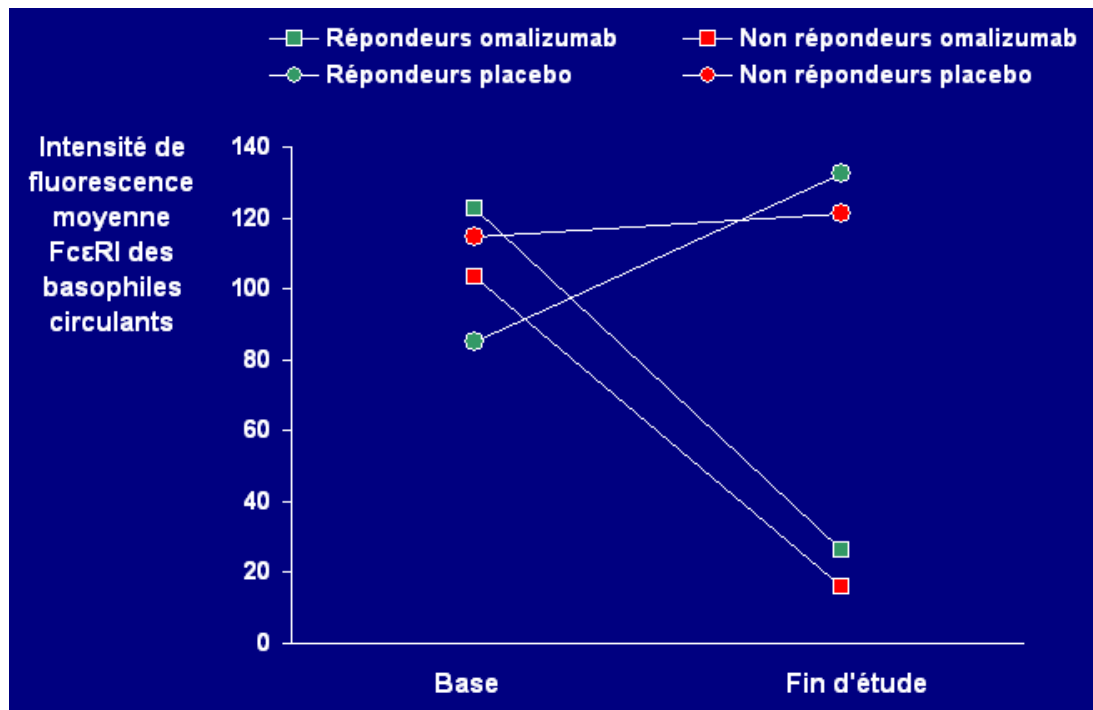
# Identification des répondeurs ?



# Corrélation entre réponse clinique et évolution de l'expression des récepteurs FcεRI des basophiles et des DC's

## Etude Receptair (asthme sévère allergique)

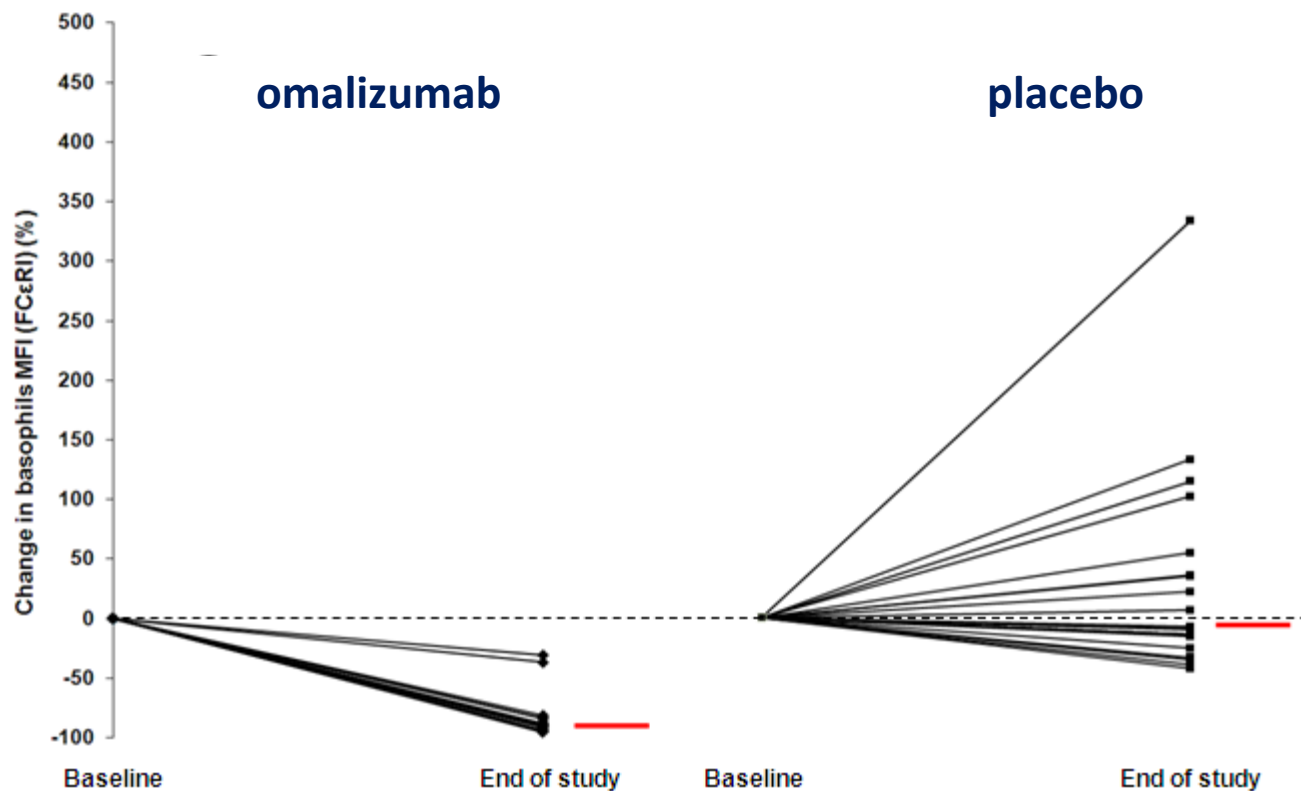
- Pas de corrélation entre les différents critères de contrôle clinique et l'expression des récepteurs FcεRI des basophiles et des cellules dendritiques
  - Coefficients de corrélation de Spearman entre 0,021 et 0,28 correspondant à des valeurs de p entre 0,91 et 0,16
- Expression moyenne des récepteurs FcεRI des basophiles selon la réponse :





# Evolution de l'expression des récepteurs FcεRI sur les basophiles circulants après 16 semaines d'omalizumab (valeurs individuelles) Etude Natair (asthme sévère non allergique)

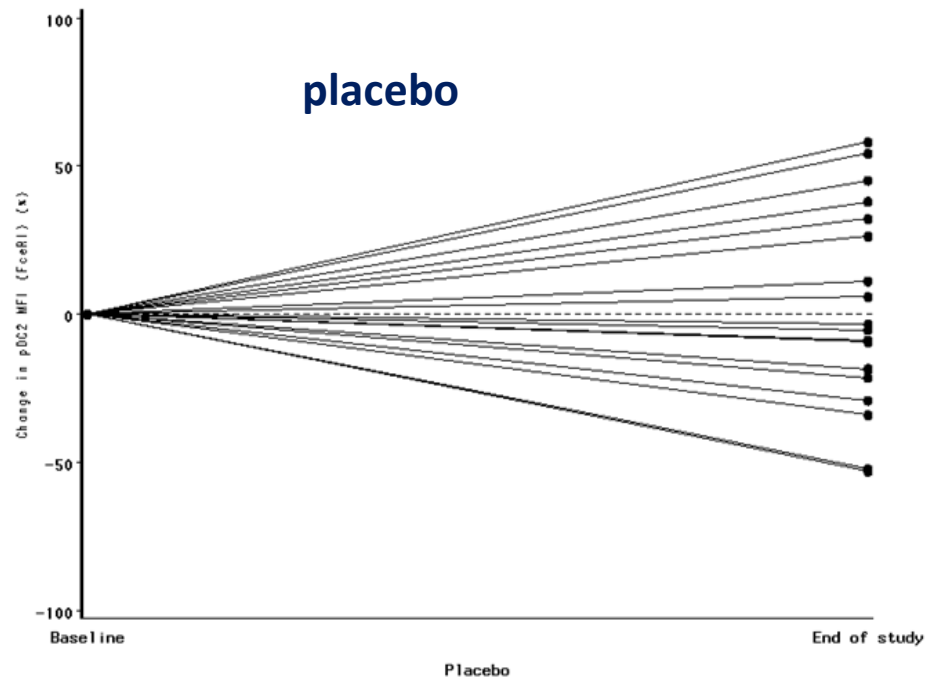
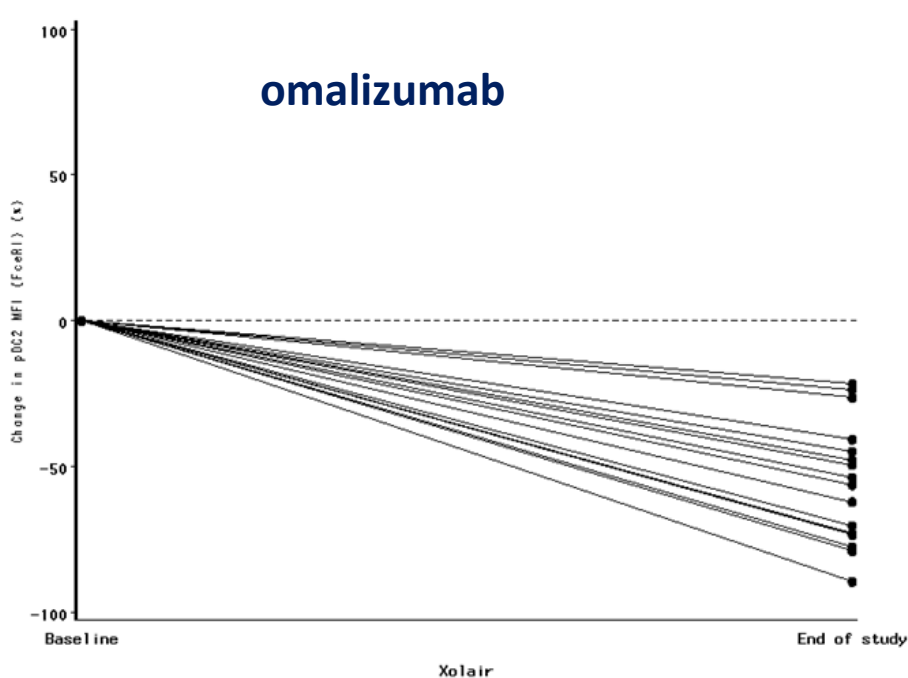
- Valeurs individuelles d'intensité de fluorescence moyenne des récepteurs FcεRI sur les basophiles circulants avant traitement et en fin d'étude (population ITT)



# Evolution de l'expression des récepteurs FcεRI sur les cellules dendritiques circulantes après 16 semaines d'omalizumab (valeurs individuelles)

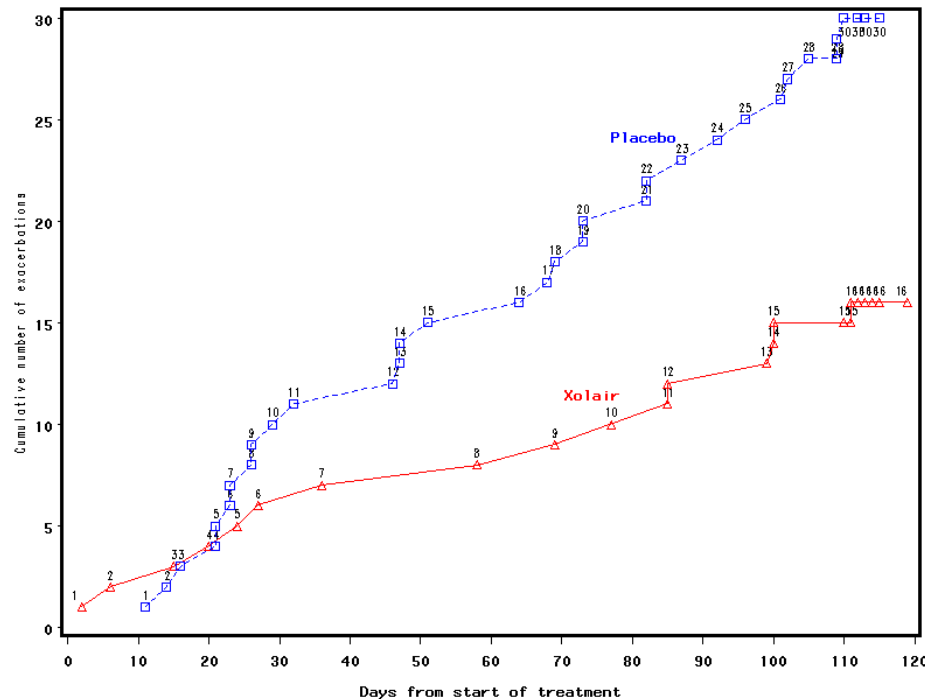
## Etude Natair (asthme sévère non allergique)

- Valeurs individuelles de fluorescence moyenne des récepteurs FcεRI sur les cellules dendritiques circulantes avant traitement et en fin d'étude (population ITT)

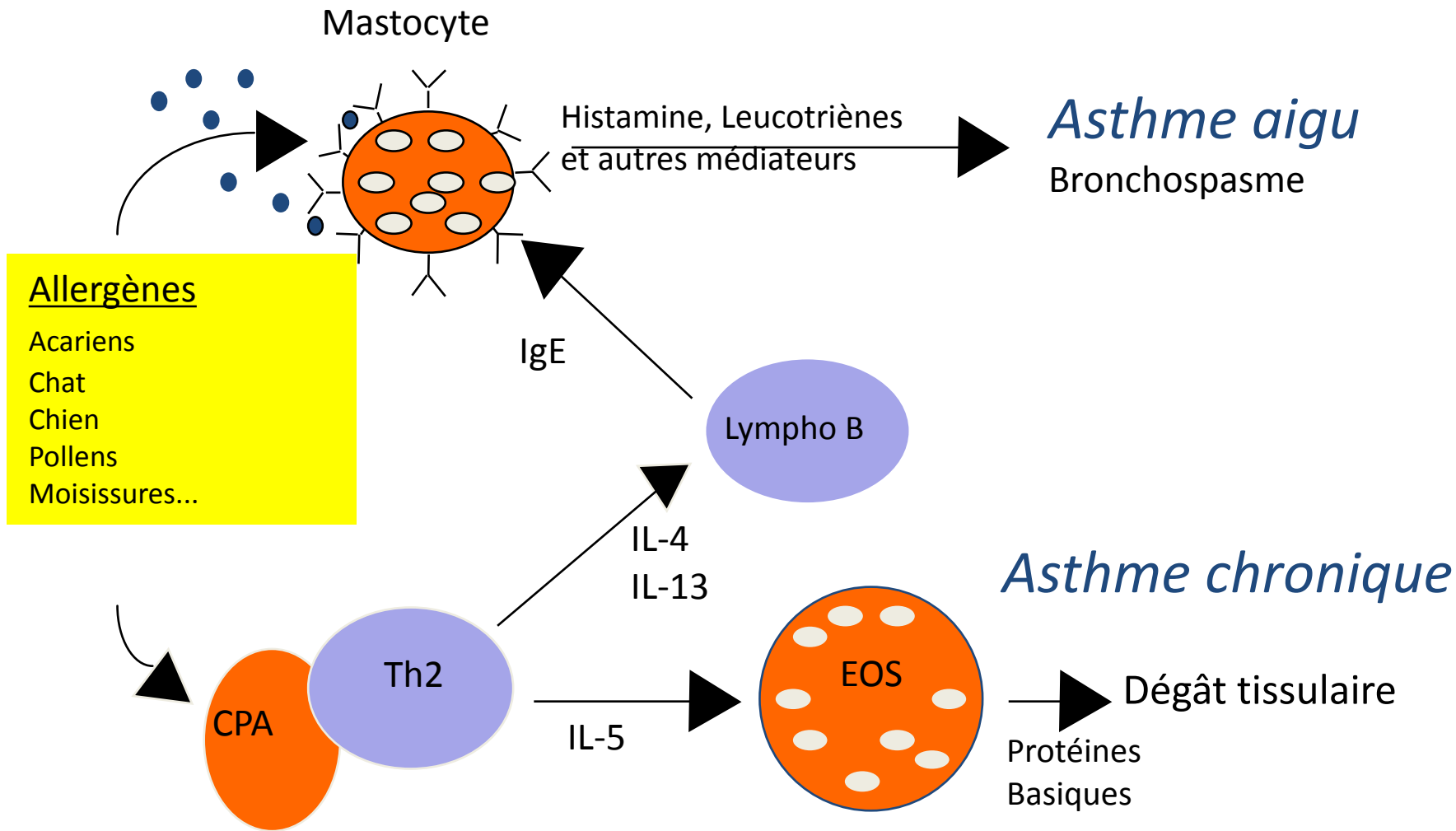


# Dans l'asthme non allergique ?

Outcome	Placebo N = 21	Omalizumab N = 20	Difference between Omalizumab and placebo (95% CI)	p value
FEV1 (ml)	0	250	250	0,032
FEV1 predicted %	- 0,2	9,72	9,52	0,029
GETE	5	9	4	0,185
Exacerbations (per year)	4,29	2,55	1,74	
ACQ	- 0,5	- 0,5	0	0,744
FeNO (ppb)	0,7	2,4	1,7	0,766
Eosinophils counts (%)	2,2	- 10,2	- 8	0,313

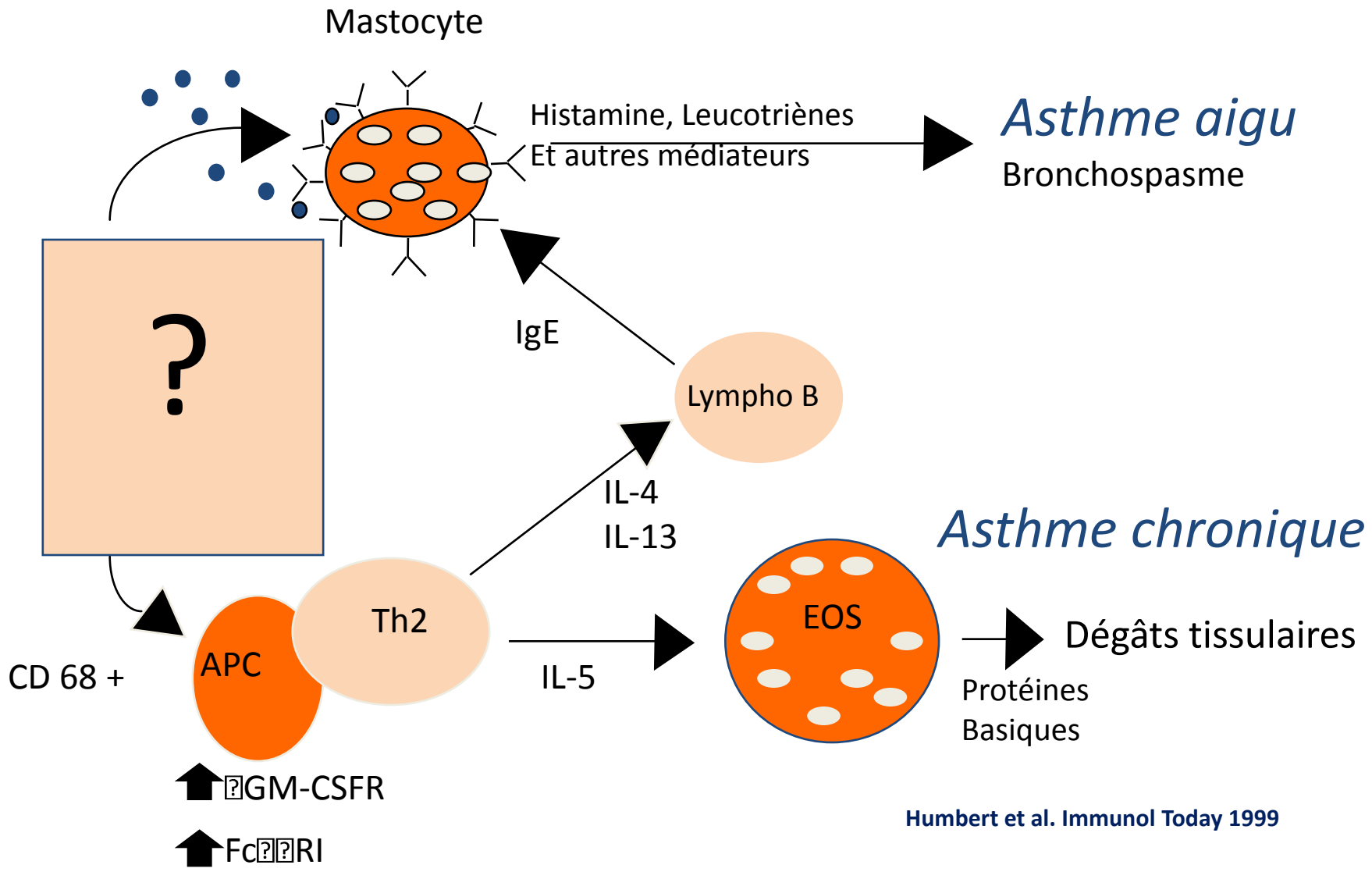


# AS : Immunopathologie – rôle de l'allergie



Humbert et al. Immunol Today 1999

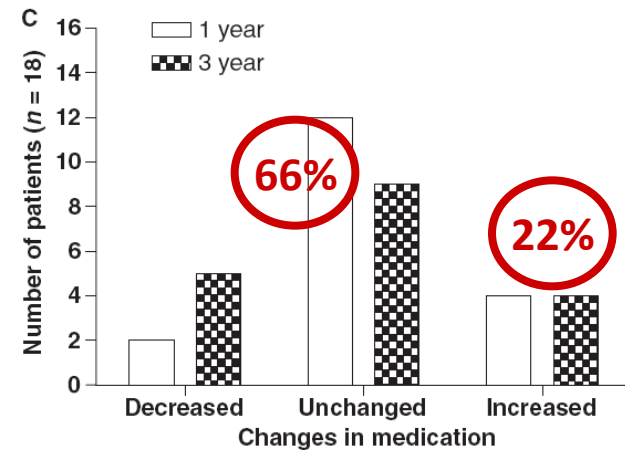
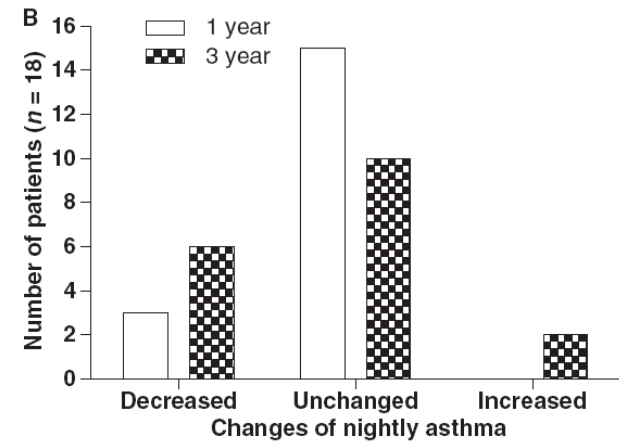
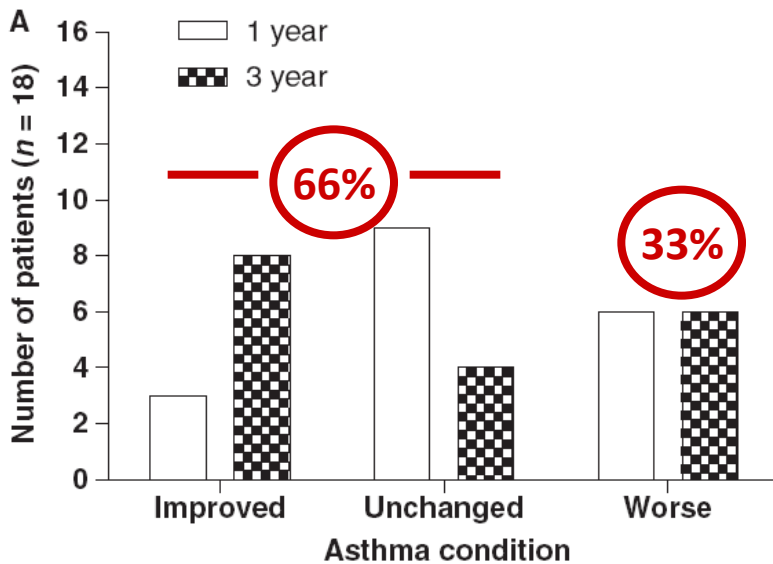
# AS : Immunopathologie – rôle de l'allergie



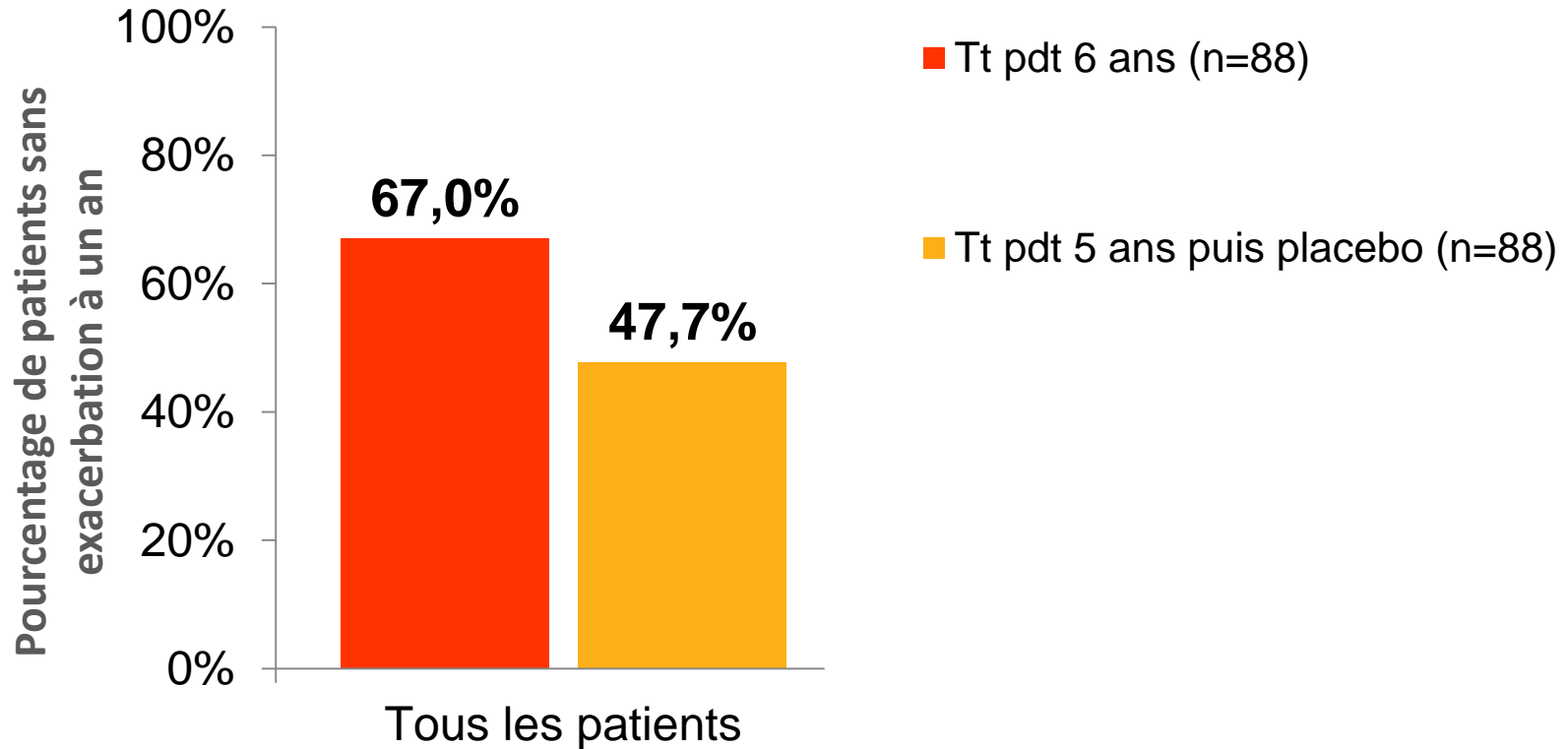
Humbert et al. Immunol Today 1999

# Quelle durée de traitement ?

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



# XPORT: Persistance de la réponse à l'omalizumab après un traitement au long cours ( $\geq 5$ ans)



- Le pourcentage de patients ne présentant aucune exacerbation a été significativement plus élevé dans le groupe **omalizumab** (67,0% ; n=59 [IC 95%, 57.2% - 76.9%]) comparé au groupe **placebo** (47,7% ; n=42 [IC 95%, 37.3% - 58.2%]).
- Une différence absolue de 19,3% [IC 95%, 5.0–33.6] a été observée, ce qui représente une différence relative de 40,1%

# Omalizumab et urticaire chronique

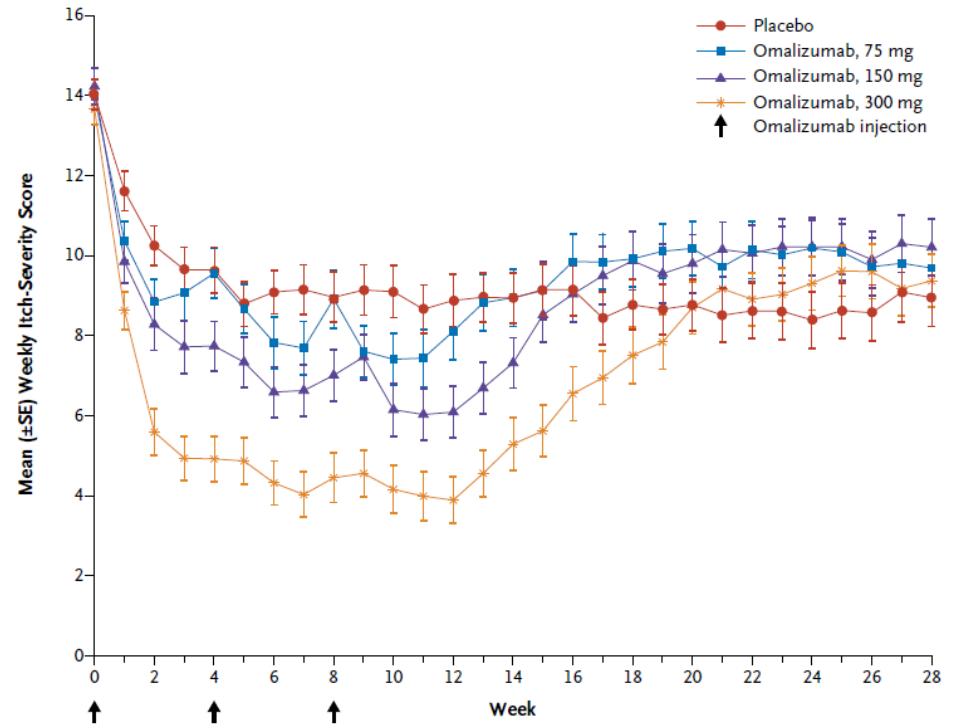
Phase 3

323 patients non contrôlés par anti H1

3 injections/ 4 semaines

Suivi 16 semaines

A Itch-Severity Score

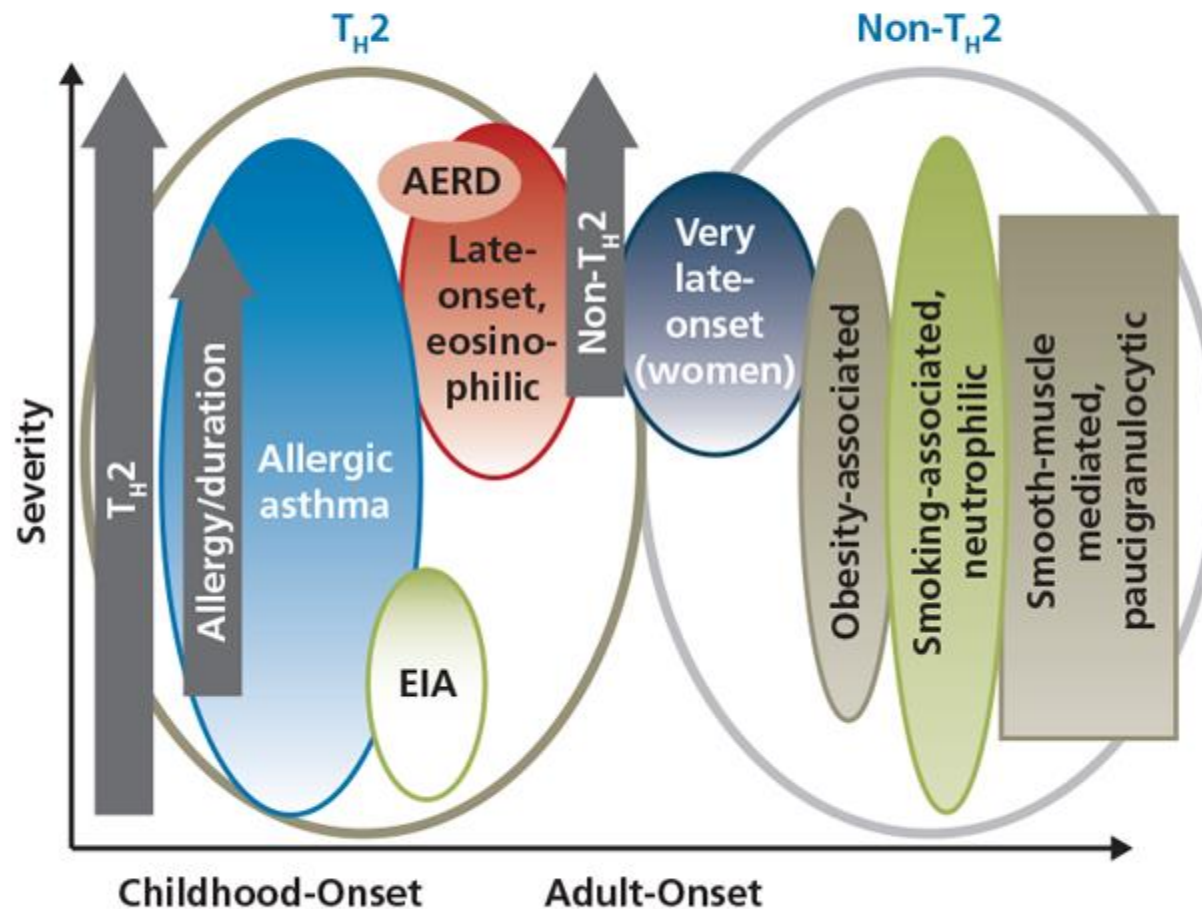




# Omalizumab : Conclusion

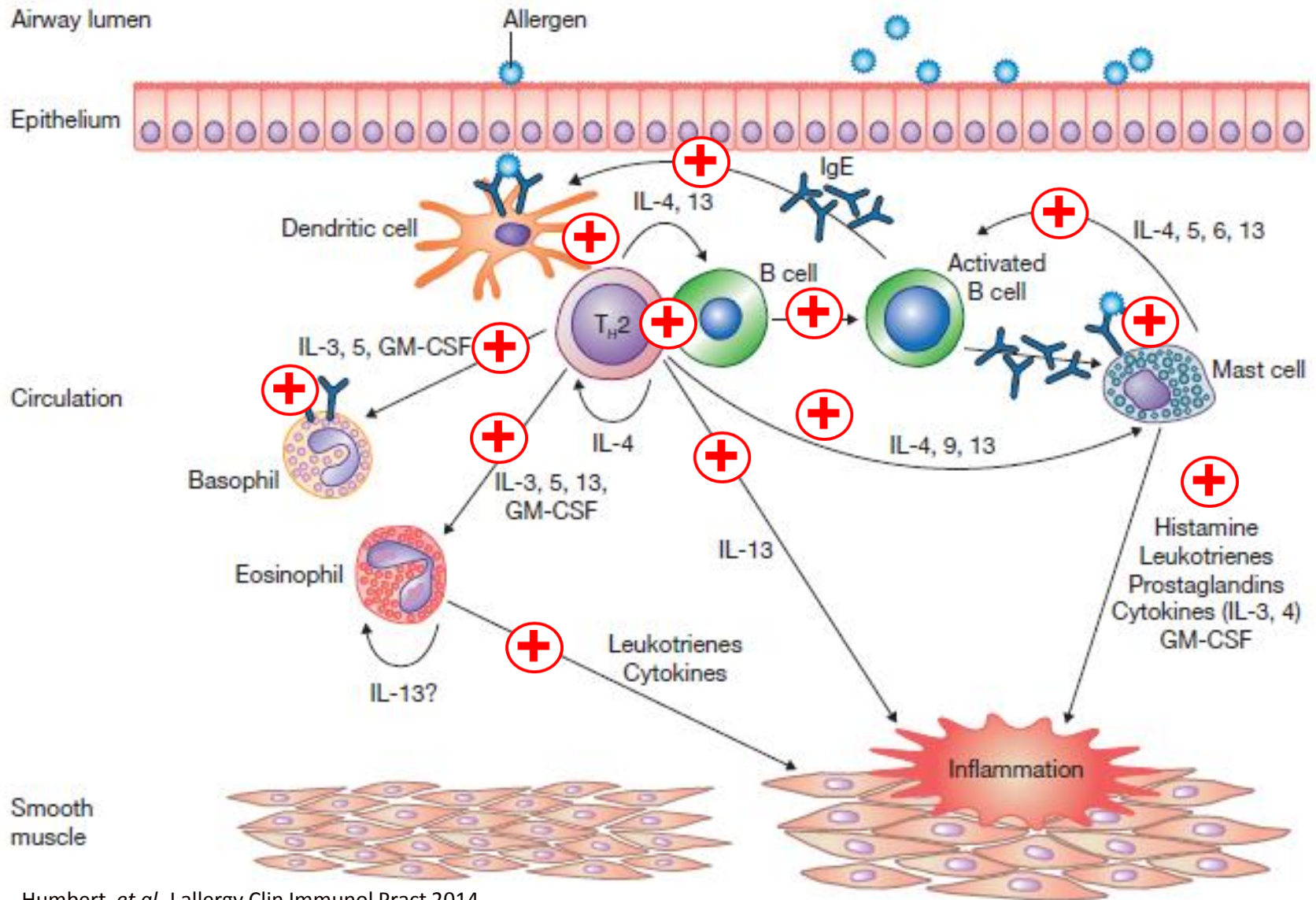
- Traitement efficace dans le cadre de l'AMM
- Traitement issu de la meilleure connaissance de l'immunopathologie
- *Mode d'action ?*
- *Durée de traitement ?*
- *Modalités d'arrêt du traitement ?*

## Asthma Phenotypes Based on $T_H2$ Levels

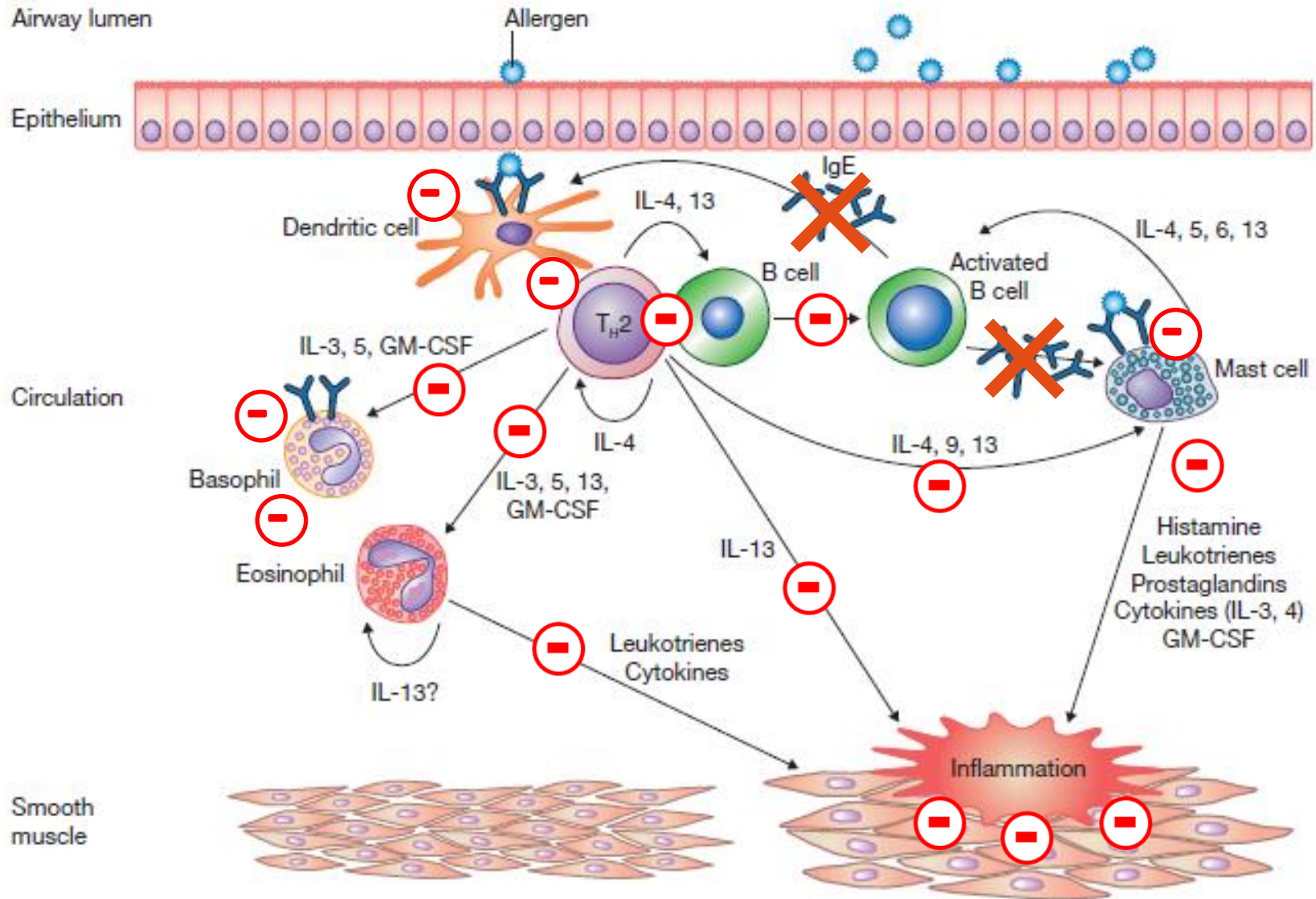


The intensity of the colours represents the range of severity; the relative sizes of the subcircles suggest relative proportions of affected individuals.

# IgE, un médiateur clé, à la source de la cascade inflammatoire, dans la physiopathologie de l'asthme



# Omalizumab, un mécanisme d'action au delà des IgE



- Biomarker – Biological Marker
  - Indicateur d'un processus biologique normal, pathologique ou correspondant à la réponse à une intervention thérapeutique
  - Outil diagnostique
  - Outil permettant d'évaluer la sévérité
  - Outil pronostique
  - Outil prédictif de l'évolution
  - Outil permettant d'évaluer une intervention thérapeutique

*Biomarkers Definitions Working Group Bethesda  
Clin Pharmacol Ther 2001*

# Conclusion

## □ Asthme

- Maladie fréquente
- Diagnostic clinique ... pas toujours simple
- Prise en charge standardisée avec un traitement efficace
- Stratégies de prise en charge claires
- 60% des asthmatiques en France sont mal contrôlés

## □ Asthme sévère

- Diagnostic difficile
- Prise en charge diagnostique et thérapeutique complexes
- Plusieurs thérapeutiques prometteuses sont en cours d'évaluation