

Antibiotiques inhalés dans les dilatations des bronches adultes hors mucoviscidose

Septembre 2019



Raphael Chiron
Médecin CRCM
Pneumologue, pédiatre
CRCM Mixte de Montpellier



Liens d'intérêts

- Investigateur essais cliniques depuis 2001
 - CF, NCFBx, Asthma, COPD, IPF, PTHA
 - Pneumologie et centre de recherche MedBioMed CHU Montpellier
 - Novartis, Sanofi, Astra, Vertex, Chiesi, Celtaxys, Zambon, GSK...

-
- 1. Les atb inhalés en pneumologie – en vogue depuis 1990**
 - 2. Rationnel dans les DDB non muco**
 - 3. En pratique**

1. Les atb inhalés en pneumologie – en vogue depuis 1990

- ✓ **Avantages:** optimisation de l'administration du médicament sur le site de l'infection et moins d'effets systémiques

Quon BS, et al. Ann Am Thorac Soc. 2014

- ✓ **Expériences** en réa/USI pour la prévention et le traitement des trachéobronchites ou VAP
Études et méta-analyses: en faveur des antibiotiques (colistine) pour la prévention et le traitement des infections des voies respiratoires inférieures chez les patients hospitalisés.

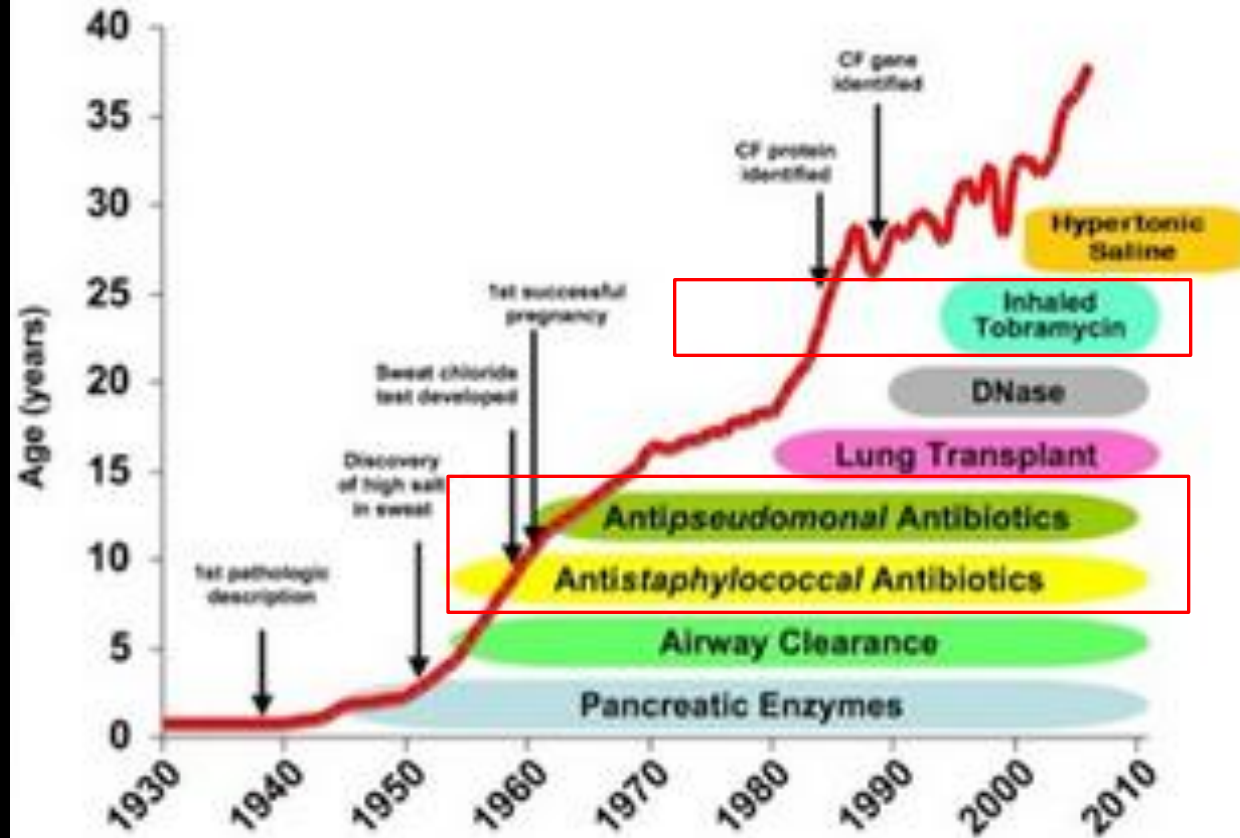
Falagas ME et al. Critical Care 2006

Korbila IP, et al. Clin Microbiol Infect. 2010

Ioannidou E, et al. J Antimicrob Chemother. 2007

- ✓ De nombreuses **preuves et recommandations de grade A dans l'infection chronique à PA dans la mucoviscidose**
 - FDA: tobramycine (en solution et en poudre) et aztréonam (solution),
 - EMA: en plus: colistiméthate (poudre sèche) et la lévofloxacine (solution)

Mucoviscidose: Les stratégies antibiotiques ont amélioré la survie



(1). Modification of slide by Prof Jerry Nick, from 2005 Annual Data Report to the Center Directors. Cystic Fibrosis Patient Registry, Bethesda, MD.

Antibiotiques inhalés: efficaces en traitement d'entretien pour ralentir le déclin et réduire le nombre d'exacerbations à PA (mucoviscidose)

Devenus un standard dans la pratique

- Recommandations Européennes & Américaines

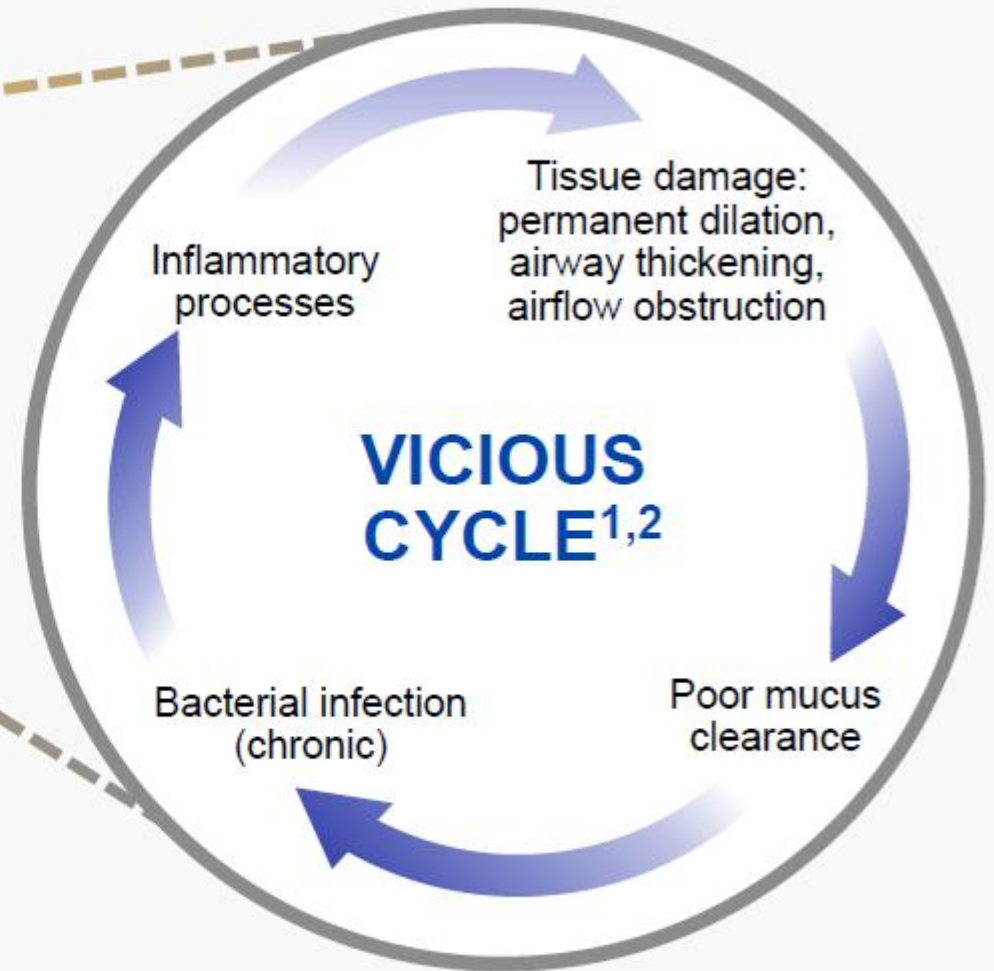
tobramycine inhalée (Tobi Solution®, Tobi Podhaler® ou Bramitob®)

aztréonam lysine (AZLI dans les études (Cayston®))

= **1ère ligne** des antibiotiques inhalés dans le traitement d'entretien lors d'infection chronique à PA chez **l'adulte** et **l'enfant** atteints de **mucoviscidose (niveau A)**

2. Rationnel dans les DDB non muco

Rôle des bactéries dans la physiopathologie



1. Cole PJ. *Eur J Respir Dis.* 1986;69:6.

2. King PT. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:411.

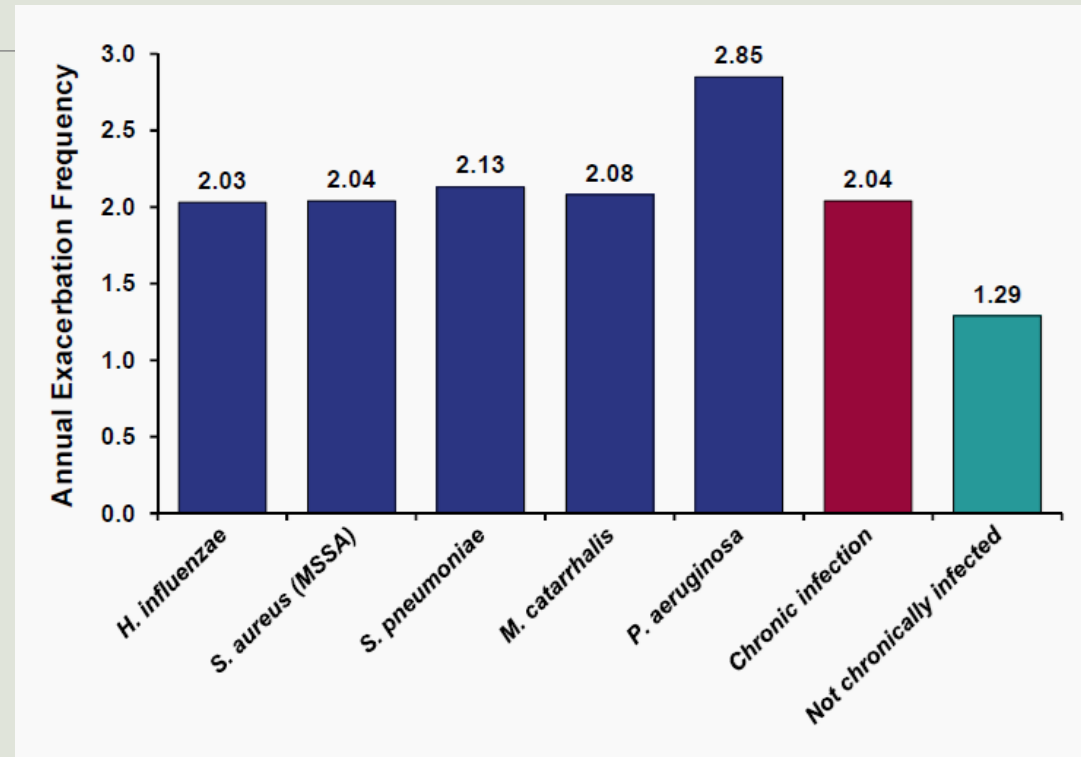
CT of the chest with coronal image, Dr. McShane; markings: mucus plug and dilated airways.

Quelles bactéries?

➤ Pathogène communs détectées dans les expectorations

- Haemophilus influenzae
- Pseudomonas aeruginosa
- Streptococcus pneumoniae
- Moraxella catarrhalis
- Staphylococcus aureus
- Stenotrophomonas
- Burkholderia

➤ Les patients peuvent avoir plusieurs pathogènes



Angrill J, et al. Thorax. 2002

King PT, et al. Respir Med. 2007

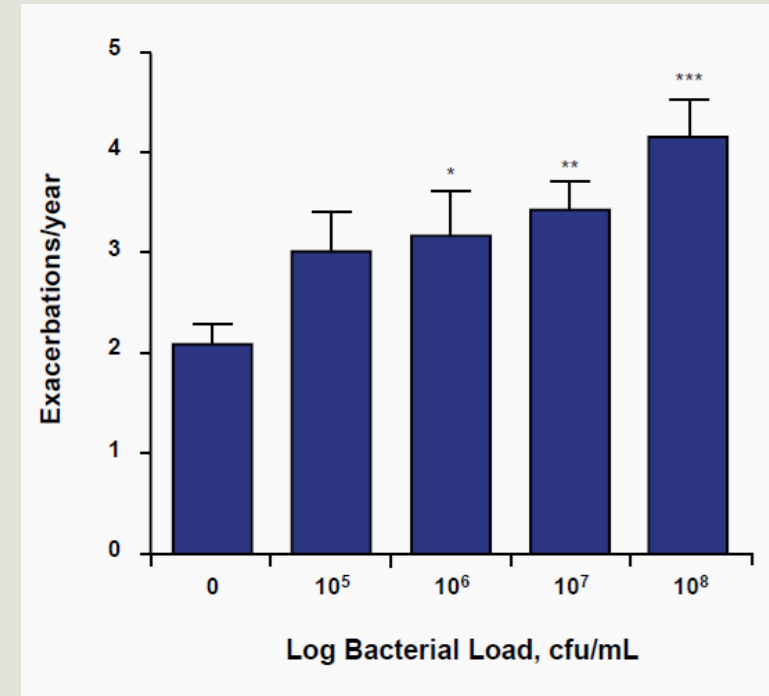
Chalmers JD, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2014

La charge bactérienne

État stable: associée aux marqueurs de l'inflammation

1 an de suivi, associée à:

- Des exacerbations plus fréquentes
- Plus d'hospitalisations
- Des symptômes (toux) rapportés plus importants



* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.0001$.

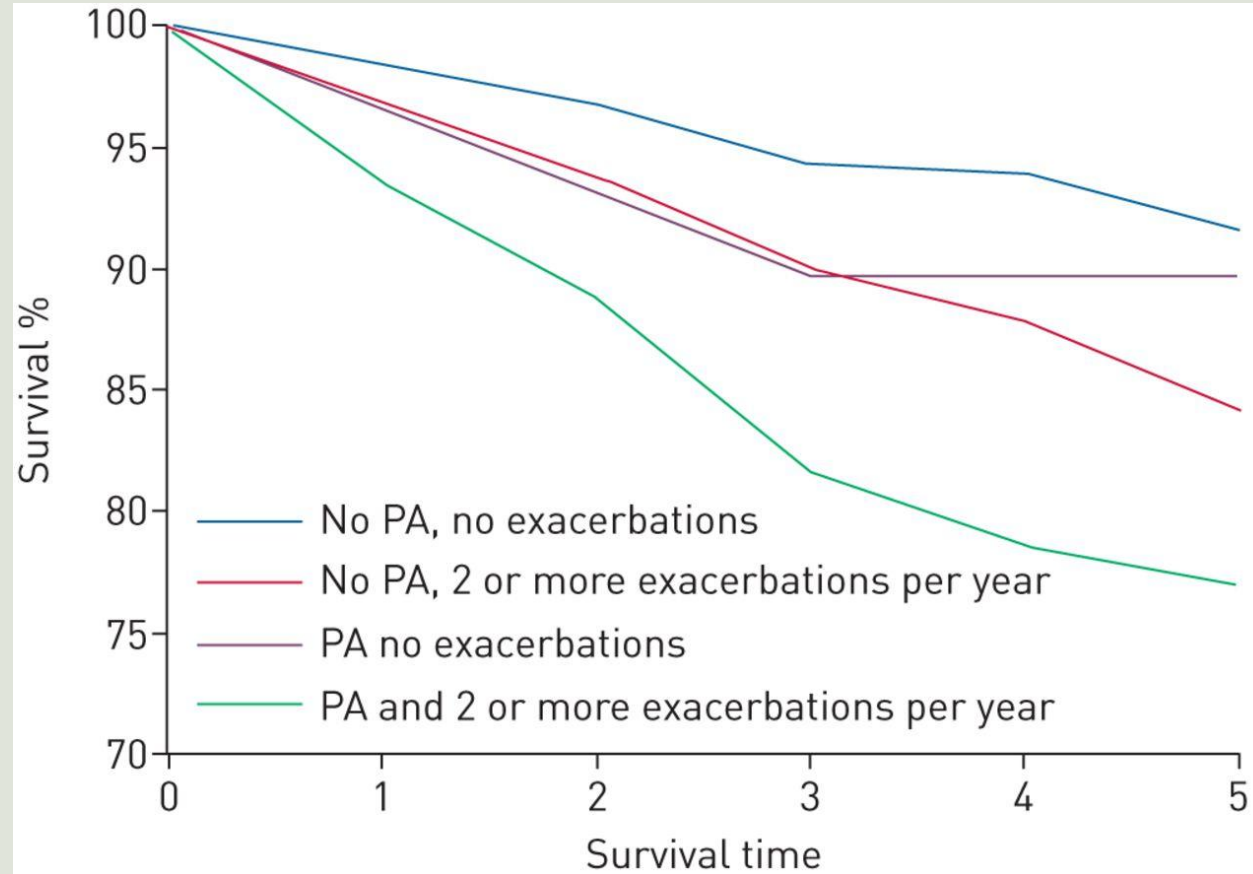
cfu: Colony-Forming Units.

Chalmers JD, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:657.

Microbiological Result	Data Available (No.)	Overall (N = 1,826)
Bacterial culture findings, No. (%)		
No growth in any culture	1,406	93 (7)
Oropharyngeal flora	1,406	1,037 (74)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,406	116 (8)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,406	49 (3)
<i>Staphylococcus aureus</i> ^b	1,406	170 (12)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^c	1,406	470 (33)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1,406	76 (5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,406	35 (2)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,406	20 (1)
<i>Achromobacter</i>	1,406	15 (1)
<i>Alcaligenes</i>	1,406	13 (1)
<i>Serratia marcescens</i>	1,406	30 (2)
<i>Burkholderia</i> species	1,406	5 (0)

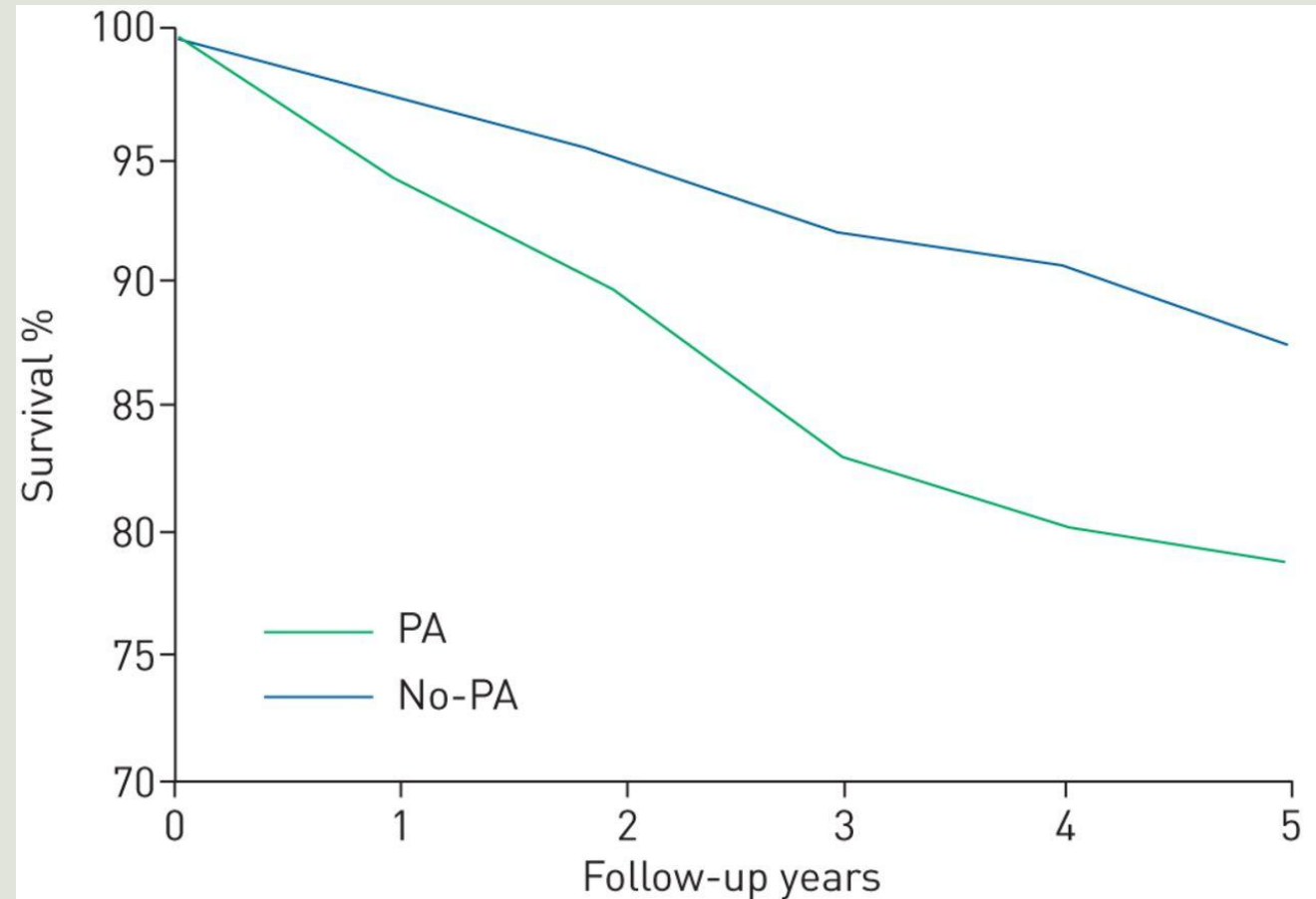
Mycobacterial smear/culture		
AFB smear positive	1,314	319 (24)
Growth in any culture	1,314	657 (50)
<i>Mycobacterium avium</i> complex	1,314	484 (37)
<i>Mycobacterium abscessus/chelonae</i> ^d	1,314	130 (10)
<i>Mycobacterium kansasii</i>	1,314	8 (1)
<i>Mycobacterium goodii</i>	1,314	37 (3)
Other mycobacterial species	1,314	36 (3)

Plus de 2 exacerbations par an impactent la survie



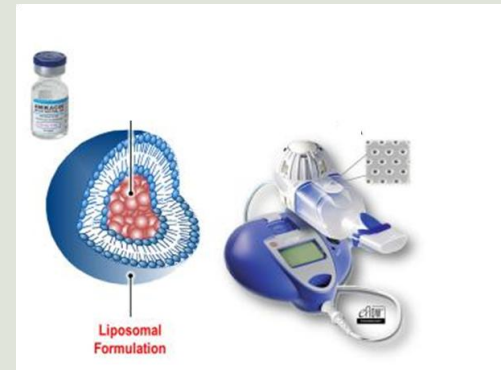
Kaplan–Meier log-rank test survival curve: comparison between 4 groups: chronic *Pseudomonas aeruginosa* (PA) infection with fewer than two exacerbations per year; chronic PA infection with two or more exacerbations per year; no PA and fewer than two exacerbation...

Pseudomonas est pronostique



Kaplan–Meier log-rank test survival curve and univariate analysis for mortality: chronic *Pseudomonas aeruginosa* (PA) infection versus all other patients.

Quelles molécules ont été testées?



Liposomal amikacin
ARIKAYCE®



TOBI PODHALER®



Essais Tobramycine TSI (TOBI®)

Studies of inhaled tobramycin in NCFB patients with *P. aeruginosa* present in sputum.

Study/Year	Preparation	Dose/Frequency	Duration	Patient Population	Key Outcomes after Treatment
Barker 2000 [95]	TSI	300 mg/BID	28 days	<i>n</i> = 74	Decrease in bacterial load
Scheinberg 2005 [96]	TSI	300 mg/BID	14 days on, 14 days off (3 cycles)	<i>n</i> = 41	Improvements in respiratory symptoms
Drobnic 2005 [97]	TSI	300 mg/BID	6 months	<i>n</i> = 30	admissions and days of admission to the hospital
Bilton 2006 [98]	Oral ciprofloxacin or oral ciprofloxacin + TSI	750 mg/BID (ciprofloxacin) 300 mg/BID (TSI)	2 weeks	<i>n</i> = 53, with an acute exacerbation	Double therapy resulted in a trend towards greater rates of eradication, but cure rates and relapse rates were similar in both groups

BID, twice a day; TSI, tobramycin solution for inhalation.



Essais colistine

Haworth <i>et al.</i> ³² AJRCCM 2014	RCT Double-blinded Placebo-controlled	FEV ₁ mean differences at 4, 12, and 26 weeks: -0.05, -0.11, and -0.10L Treatment differences: no statistical significance 95% CI -0.17 to 0.07, -0.17 to 0.07, and -0.22 to 0.02 SGRQ at baseline, week 12, and week 26 Mean difference at 12 weeks' colistin: -2.8 Units and placebo -2.2 Units Week 26 colistin: -10.4 and placebo -0.4 Reached statistical significance at week 26 (<i>p</i> =0.006)	Total 143 AEs in treatment versus 108 in placebo. Five colistin patients withdrew because of bronchoconstriction
Nebulised colistin versus nebulised saline	73 colistin 1 million IU BD 71 placebo (0.45% saline) BD 6 months		
Median time 168 days with colistin versus 103 days with placebo (<i>p</i> =0.038) in adherent patients importance of adherence emphasised Secondary endpoints: severity of exacerbations, adherence, Significant reduction in PA density in treatment group versus placebo group			



Promis II	Double-blind, Placebo-controlled 12 Months ,	Actual Study Start Date :	January 29, 2018
Estim 420 participants	Pseudomonas Aeruginosa	Estimated Primary Completion Date :	July 2020

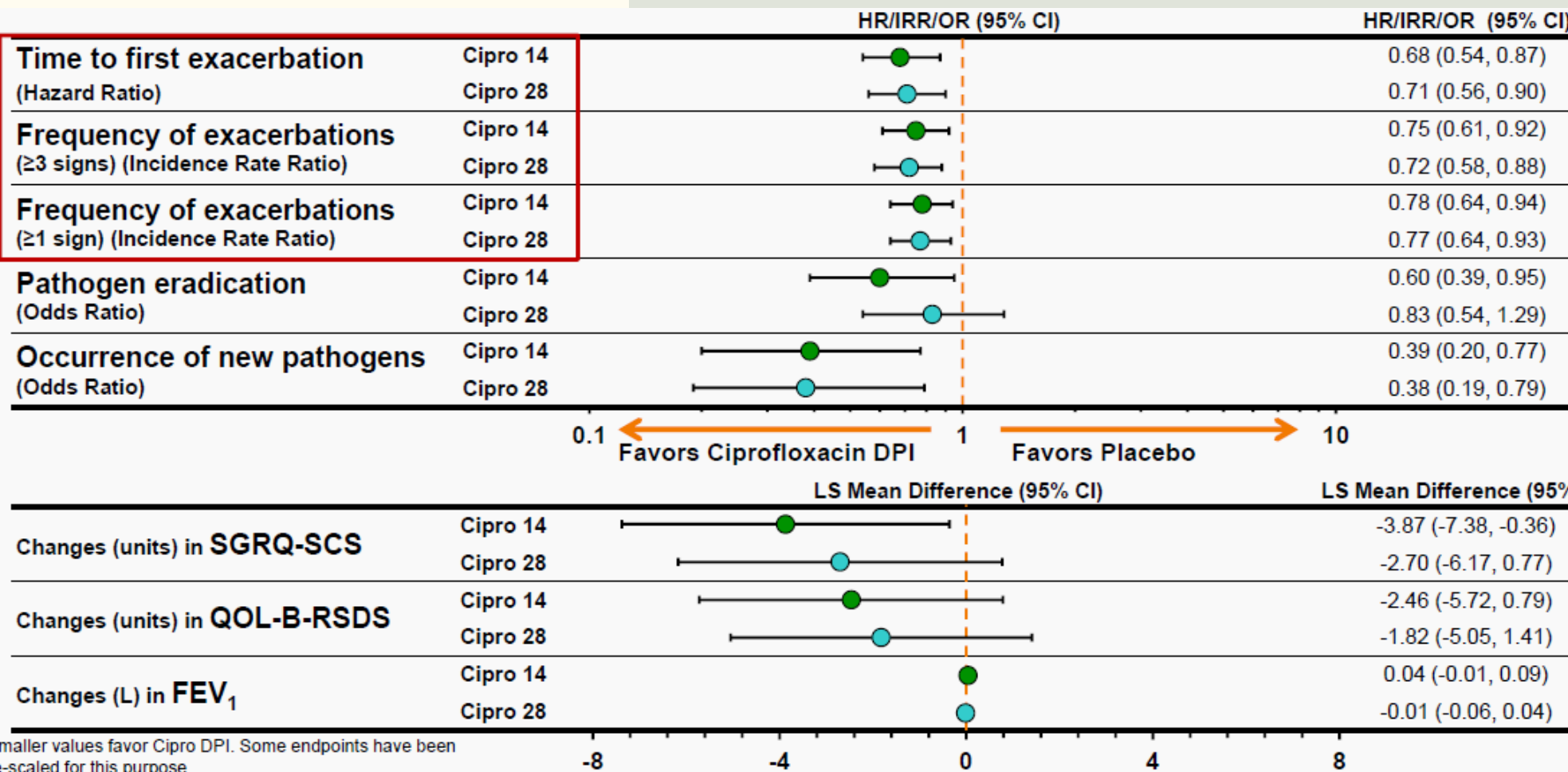


Essais Ciprofloxacin (poudre: CiDP; liposomal: ILC)

Studies of inhaled ciprofloxacin in NCFB patients with *P. aeruginosa* present in sputum.

Study/Year	Preparation	Dose/Freq
Wilson 2013 [100]	CiDP	32.5 mg
Bilton 2010 [101]	ILC	150 mg c mg/da
Bilton 2011 [102]	ILC	100 mg c mg/da
Serisier 2013 [103]	ILC + CiSI	150 mg (I 60 m (CiSI)/c
Haworth 2017 [104]	ILC + CiSI	150 mg (I 60 m (CiSI)/c

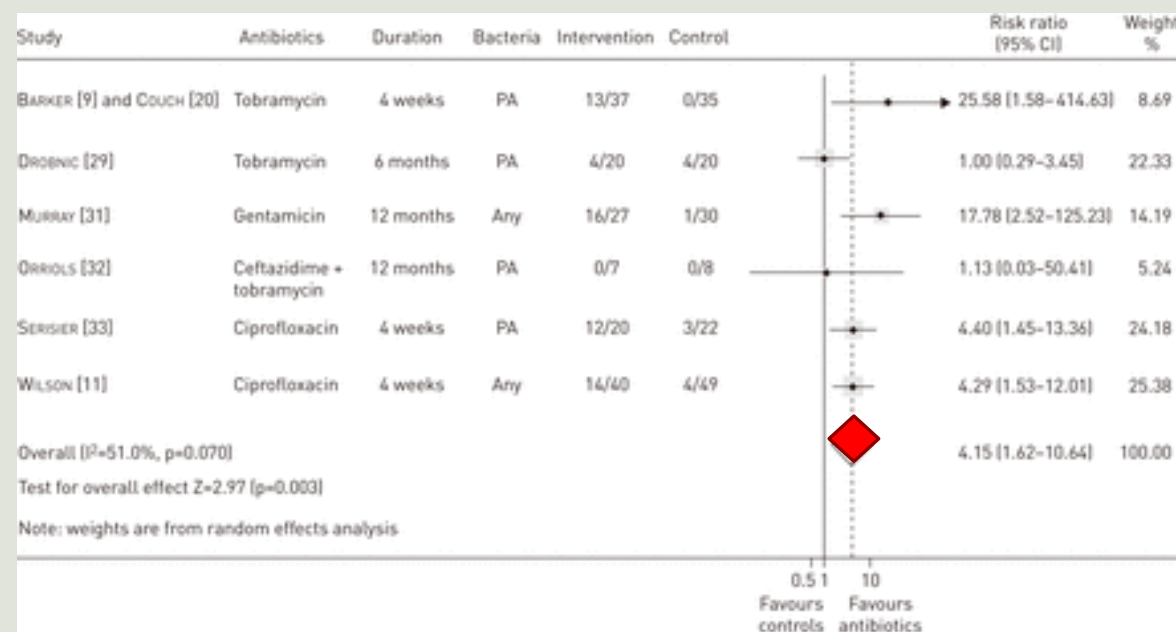
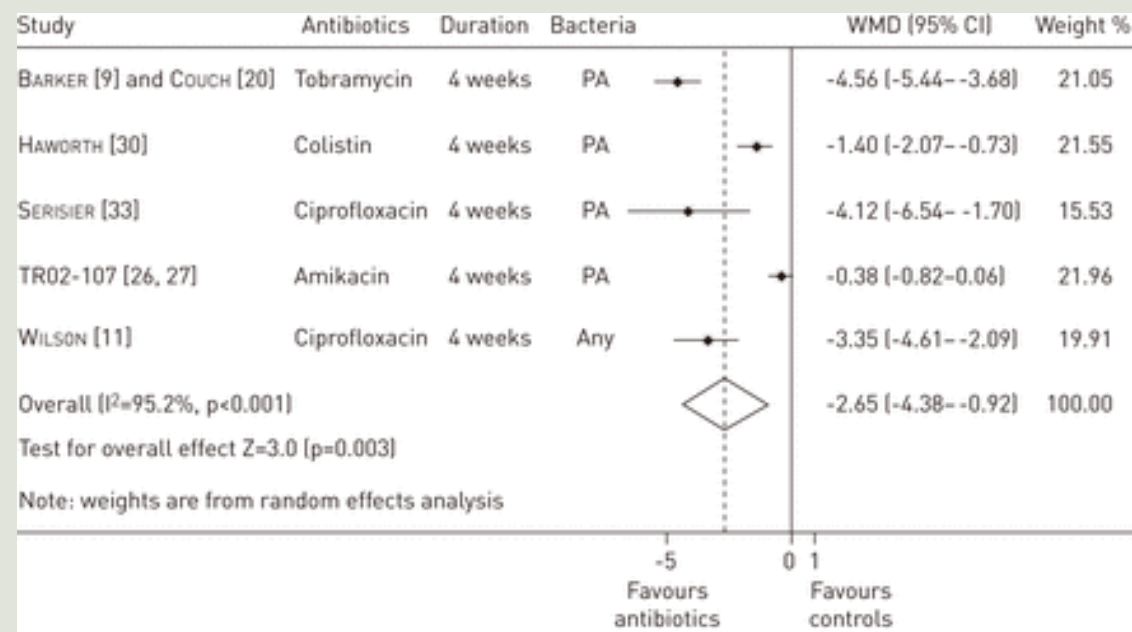
BID, twice daily; CiDP, ciprofloxacin dr
ciprofloxacin.



Essais aztréonam lysine inhalé



AIR-BX1	RCT x 2		
AIR-BX2	Double-blinded	Primary endpoint: reduction in bronchiectasis symptoms (QOL-B-RSS)	More AEs (increased cough, sputum, and dyspnoea) reported in treatment versus placebo
Barker <i>et al.</i> 31	Placebo-controlled	No difference in AIR-BX1. Difference in AIR-BX2: 4.6 (1.1 to 8.2), $p=0.011$.	
Inhaled aztreonam versus placebo	N=540 patients (Gram négatif)		
	1) 134 AZLI 75 mg TDS for 4 weeks with 4 week off periods, 132 placebo		dyspnée (46% azli vs 35% pl, $p < 0,01$) fatigue (30% vs 20%, $p < 0,01$)
	2) 136 AZLI and 138 placebo 75 mg TDS for 4 weeks >with 4 week off periods	Diminution de la concentration bacterienne PAS d'amélioration significative des symptômes respiratoires ou du délai d'exacerbation	
	2 cycles		



Résistance bactérienne?

Pathogen	Baseline		Cycle 12 (end of OFF)	
	N	% Resistant	N	% Resistant

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

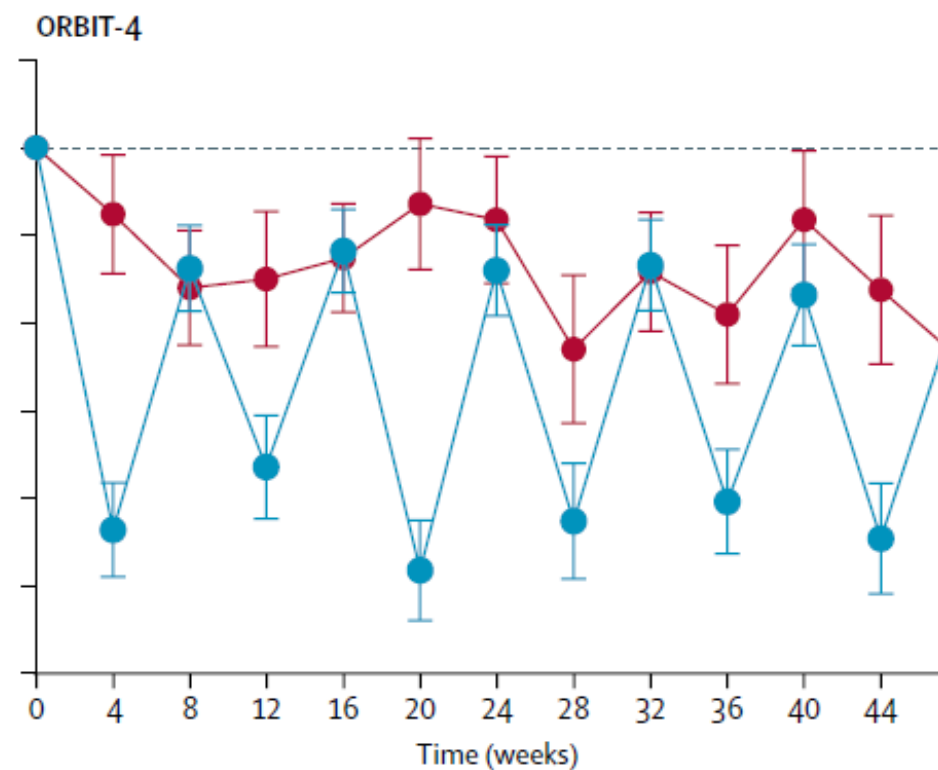
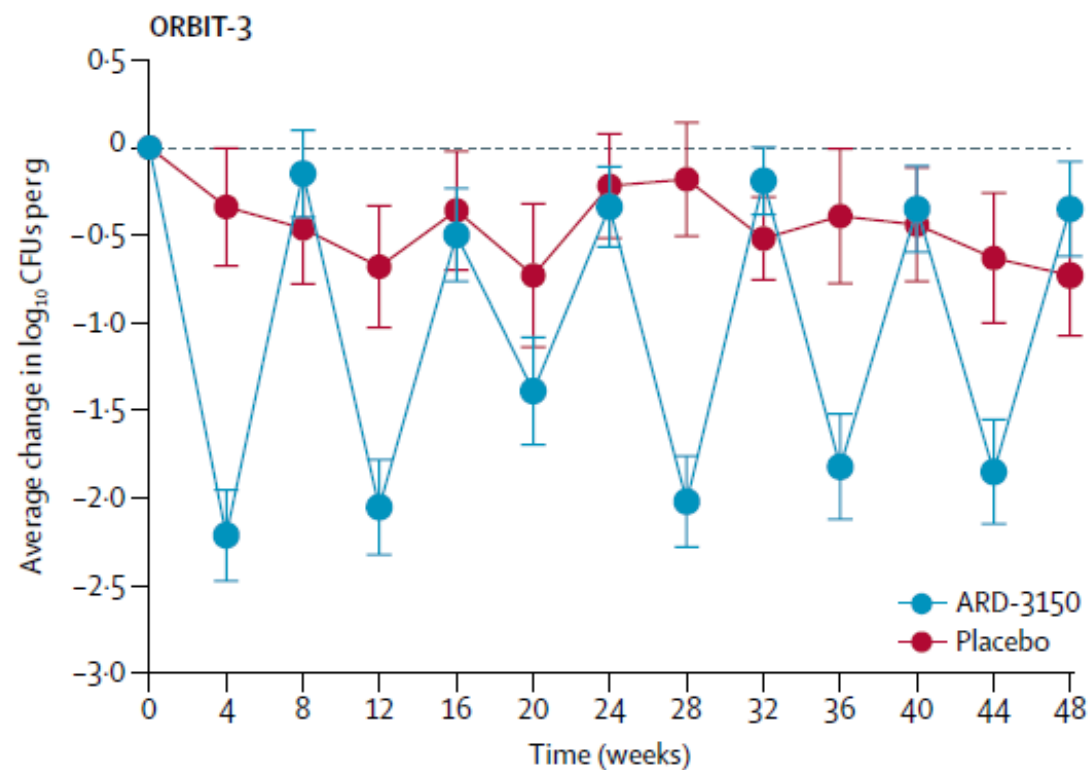
Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus aureus

Stenotrophomonas maltophilia

Streptococcus pneumoniae

Total



Long-term Risks

- Relatively unknown
 - Gain long-term experience/long-term data
 - Resistance to antibiotics: *MIC* (%pts with resistant isolates)
 - *Colistin*: 34%; unchanged at 4 weeks¹
 - *TIS*: 25 to 32% at week 24² (p=NS)
 - *AZLI*; No clinically meaningful ↑ at 18 mths³
- No clinically significant emergence of new pathogens

Not truly long-term!

Et pour les MNT?

Les rechercher systématiquement +++

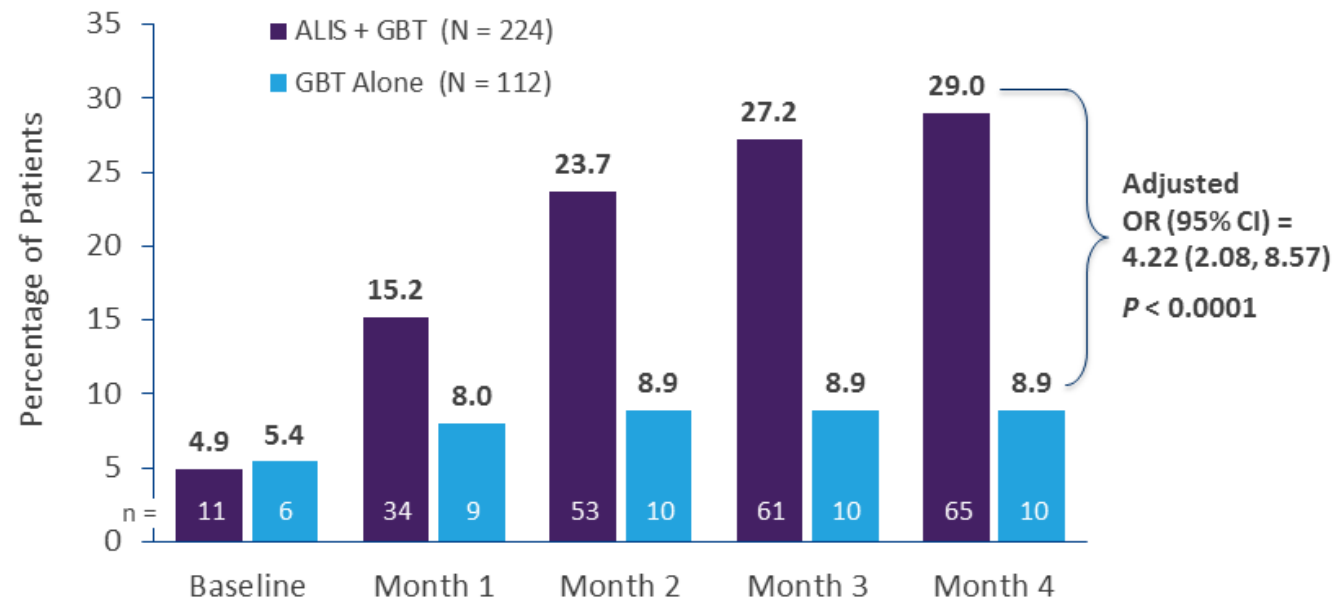
NTM and *P. aeruginosa* Co-infection is Observed Frequently in NCFB

- In observational and retrospective studies, 23% to 52% of NCFB patients with NTM are co-infected with *P. aeruginosa*¹⁻⁴
- In the BRR, patients with NTM at baseline were significantly less likely to be colonized with *P. aeruginosa* than patients without NTM ($P < 0.0001$)⁴
 - Co-infection rates were high in both the NTM (23%) and no NTM (41%) groups
 - Co-infection rates for other pathogens were similar in the NTM and no NTM groups

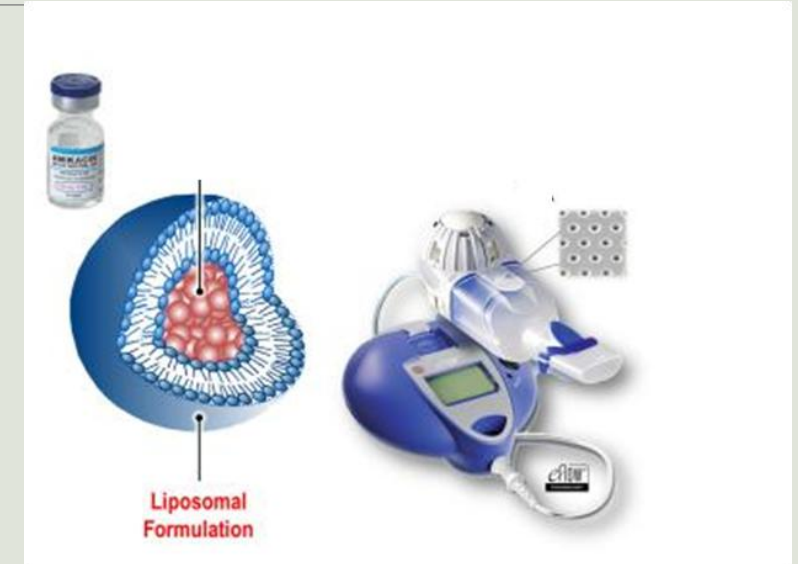
1. Maiz L, et al. BMC Infect Dis 2016;16:437.
2. Zoumat Z, Boutou AK, Gill SS. Respirology 2014;19:714-22.
3. Bonaiti G, et al. Int J Mycobacteriol 2015;4:68-9.
4. Winthrop KL, et al for the Bronchiectasis Research Registry. Respiratory microbiology of patients with nontuberculous mycobacteria from the United States Bronchiectasis Research Registry. Poster presented at ATS 2013.

Phase III CONVERT Trial

Shown at the first month of conversion^a



^a The first of 3 consecutive negative sputum cultures must be achieved by Month 4 to meet the primary culture conversion endpoint by Month 6.



Phase 3

Secondary endpoints = ns

- Change in 6MWT distance at month 6
 - No difference between treatment arms
 - Greater improvement in patients with culture conversion (both arms)
- Change from baseline in SGRQ score at month 6
 - LAI + GBT arm: 4.2
 - GBT alone arm: 0.4

Analysis Group (n) ^a	Baseline Mean meters (SD)	LS Mean Change at Month 6 vs Baseline (95% CI)	P Value
ALIS + GBT (220)	425.7 (127.6)	-1.9 (-24.0, 20.2)	0.72 ^b
GBT alone (111)	420.4 (126.7)	1.3 (-22.2, 24.9)	
All converters (70)	457.9 (120.6)	16.8 (-10.2 to 43.8)	0.011 ^c
All nonconverters (191)	427.7 (120.5)	-7.9 (-30.5 to 14.7)	

^a Baseline is defined as the last non-missing value prior to first dose of study drug; n is the number of patients with a baseline score and at least one post-baseline score.

^b MMRM model with pattern-mixture modeling of missing values due to dropout, which includes treatment, month, the treatment-by-month interaction, and the combination of smoking status and prior multi-drug regimen as fixed factors, the baseline 6MWT distance as a covariate and baseline 6MWT distance-by-month interaction.

^c ANCOVA model of change from baseline to each visit in 6MWT is based on 6-month completers and includes converter status, the combination of smoking status and prior multi-drug regimen as fixed factors, and the baseline 6MWT distance as a covariate.

LS, least squares.

THERAPEUTIC SPOTLIGHT

THE THERAPEUTIC SPOTLIGHT FOCUSES ON A DRUG THAT HAS RECENTLY
OBTAINED FDA APPROVAL

@LifeSciTrends

@LifeScienceTrends

Treatment for :

Lung Disease

(*Mycobacterium avium complex* - MAC)

Highlights :

- ✓ **First drug** approved under the FDA's LPAD pathway
- ✓ **Treatment of MAC** for non-responding patients
- ✓ **29%** had **no growth** of MAC in cultures for **3 consecutive months** after 6 months of treatment

Disease Overview :

- Cough, fatigue, weight loss, and night sweats from **bacteria**

Therapeutic :

Arikayce

(amikacin liposome
inhalation suspension)

Administration :

Inhalation

(nebulizer)

Modality :

Antibiotic

FDA Approval Date :

9 / 28 / 2018

Company :

Insmmed, Inc.



Sécurité et tolérance

Globalement bonne

- Toux
- Dyspnée
- Bronchospasme
- Dysgueusie
- Mycose

À noter 1 % de bronchospasmes dans les études ORBIT versus environ 10 % avec celles utilisant un aminoside ou l'aztréonam

En résumé,

- **Similitudes entre mucoviscidose et NCFB**
- **Population DDB hétérogène**
- **Résultats prometteurs (diminution de la charge bactérienne) mais résultats cliniques mitigés**

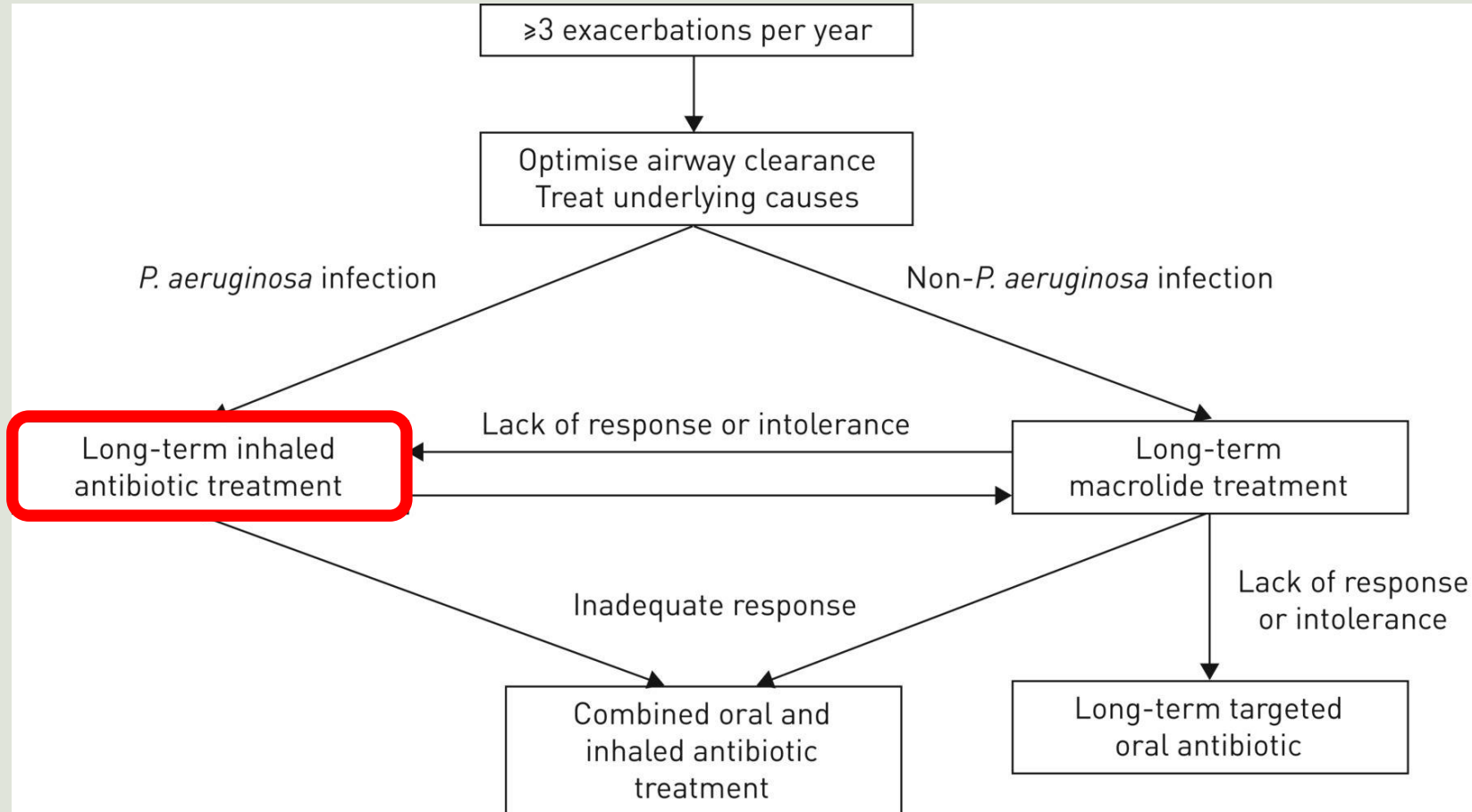
Recommandations pour les DDB non muco

Le traitement des DDB non muco repose sur les principes généraux de la prise en charge de la mucoviscidose (CF)

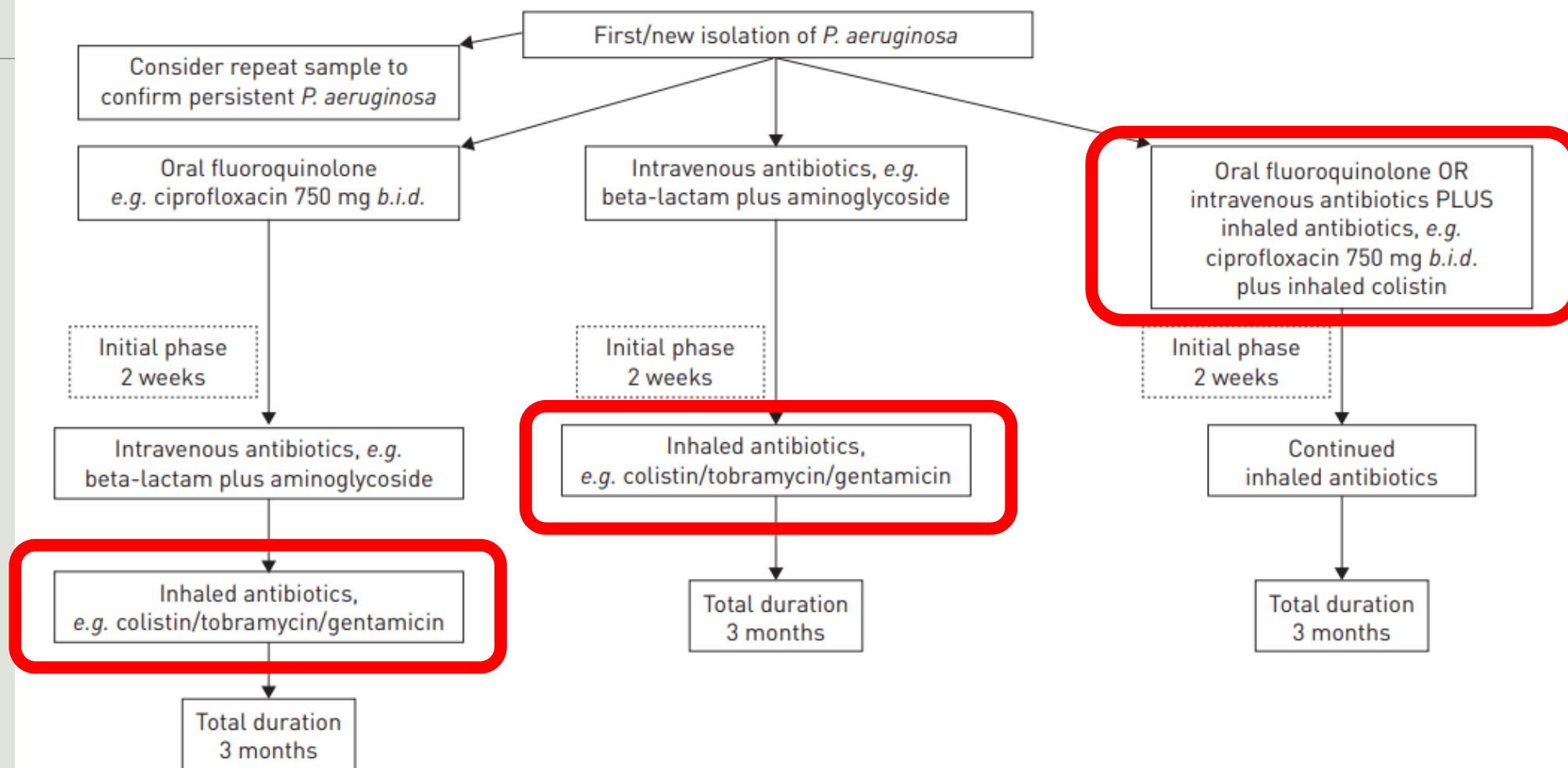
- Recommandations internationales Bronchiectasies de l'adulte ERS septembre 2017
 - Polverino E, et al. ERS guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2017

Niveaux de preuves de qualité faible ou très faible, à l'exception de la réadaptation pulmonaire (haut niveau de preuve)

Summary of recommendations for long-term antibiotic treatment.



3 stratégies d'éradication possibles et alternatives basées sur ce qui est couramment utilisé en pratique clinique



À ce jour, il n'existe pas de traitement antibiotique par inhalation approuvé pour les patients atteints de NCFB.

NB L'amikacine liposomale (ARIKAYCE) est approuvée aux États-Unis pour l'infection à MAC (CF et non CF)

3. En pratique

➔ hors AMM ou ATU ou indisponible

Tobramycine Tobi[®] sol 1 dosette de 30 mg 2 fois par jour

Tobramycine Tobipodhaler[®] (étude arrêtée...)

Colistine Tadim[®] 1 ou 2 M UI 2 FOIS PAR JOUR

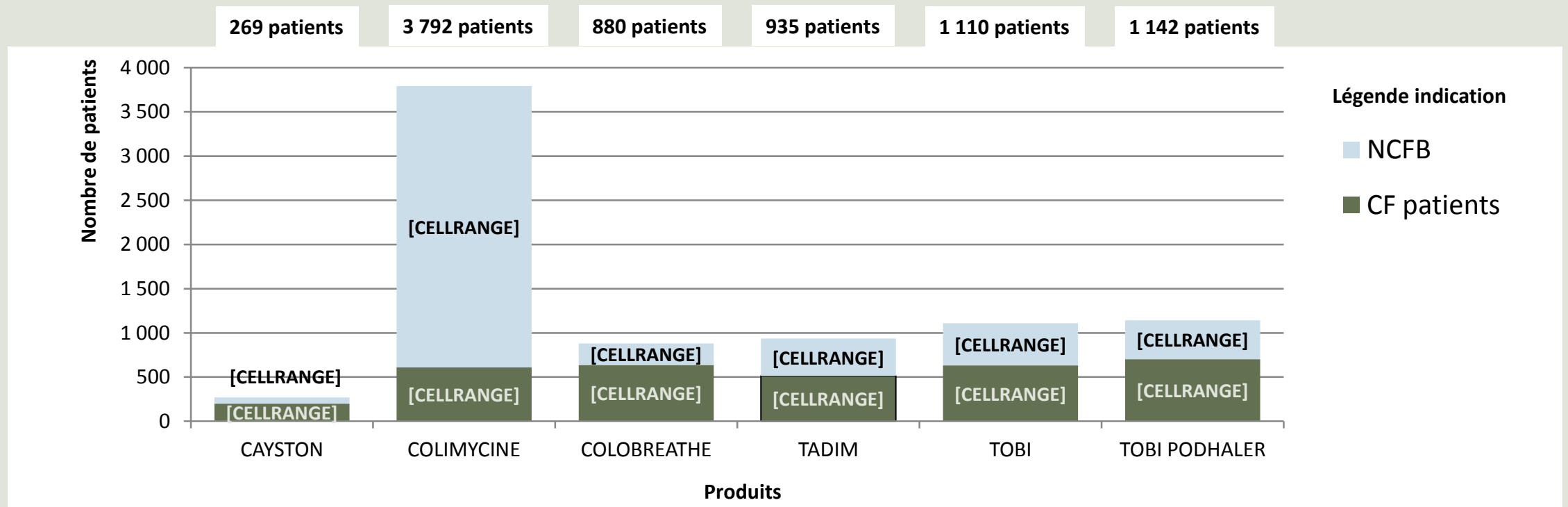
Colistine Colobreathe[®] 1 gel (équivalente à 2 M UI) 2 FOIS PAR JOUR

Aztréonam Cayston[®] 1 dosette de 75 mg 3 fois par jour

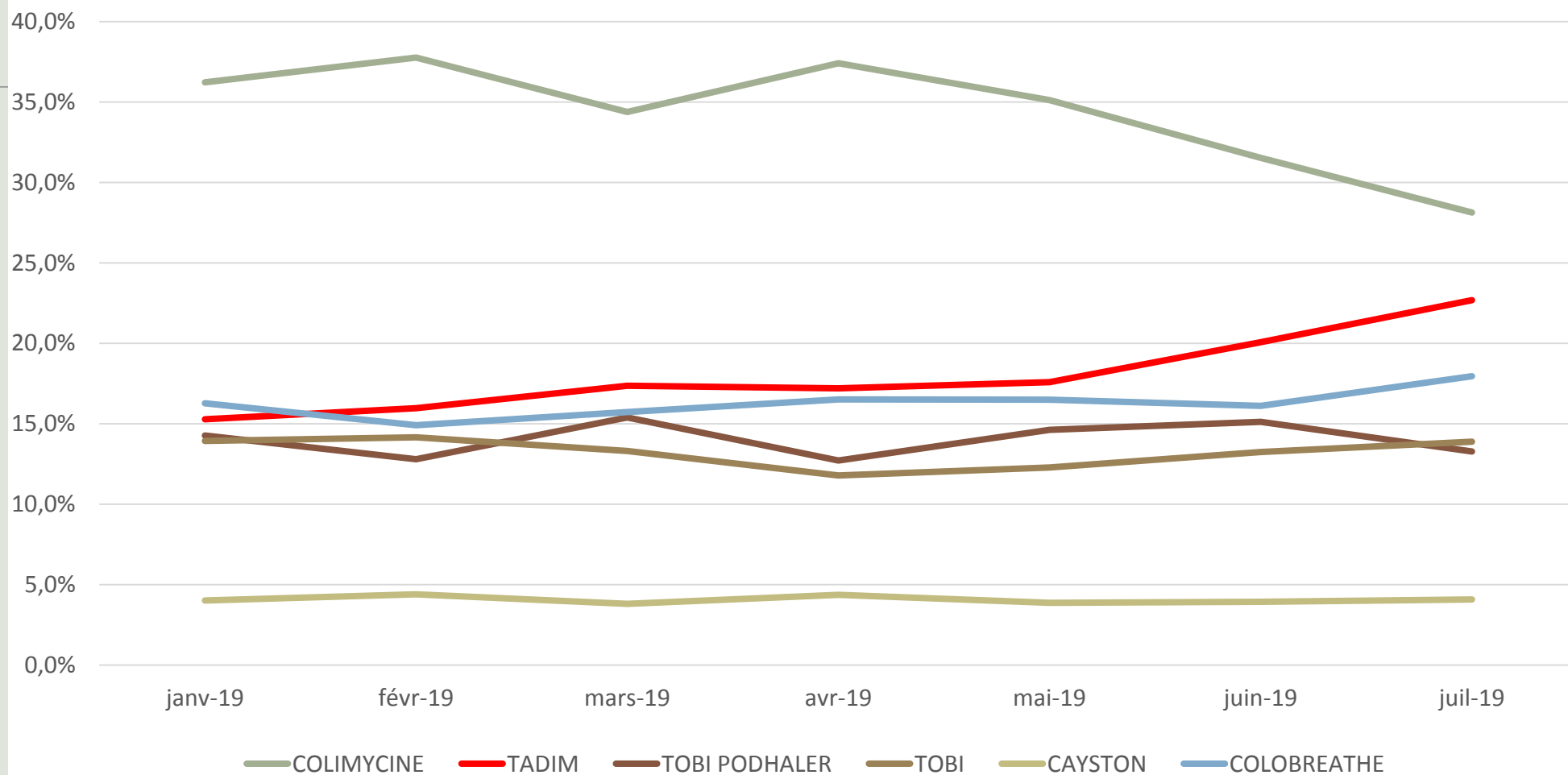
Ciprofloxacine ?[®] 1 gel de 60 mg 1 fois par jour

Amikacine Arikayce[®] 1 dosette de 70 mg 1 fois par jour

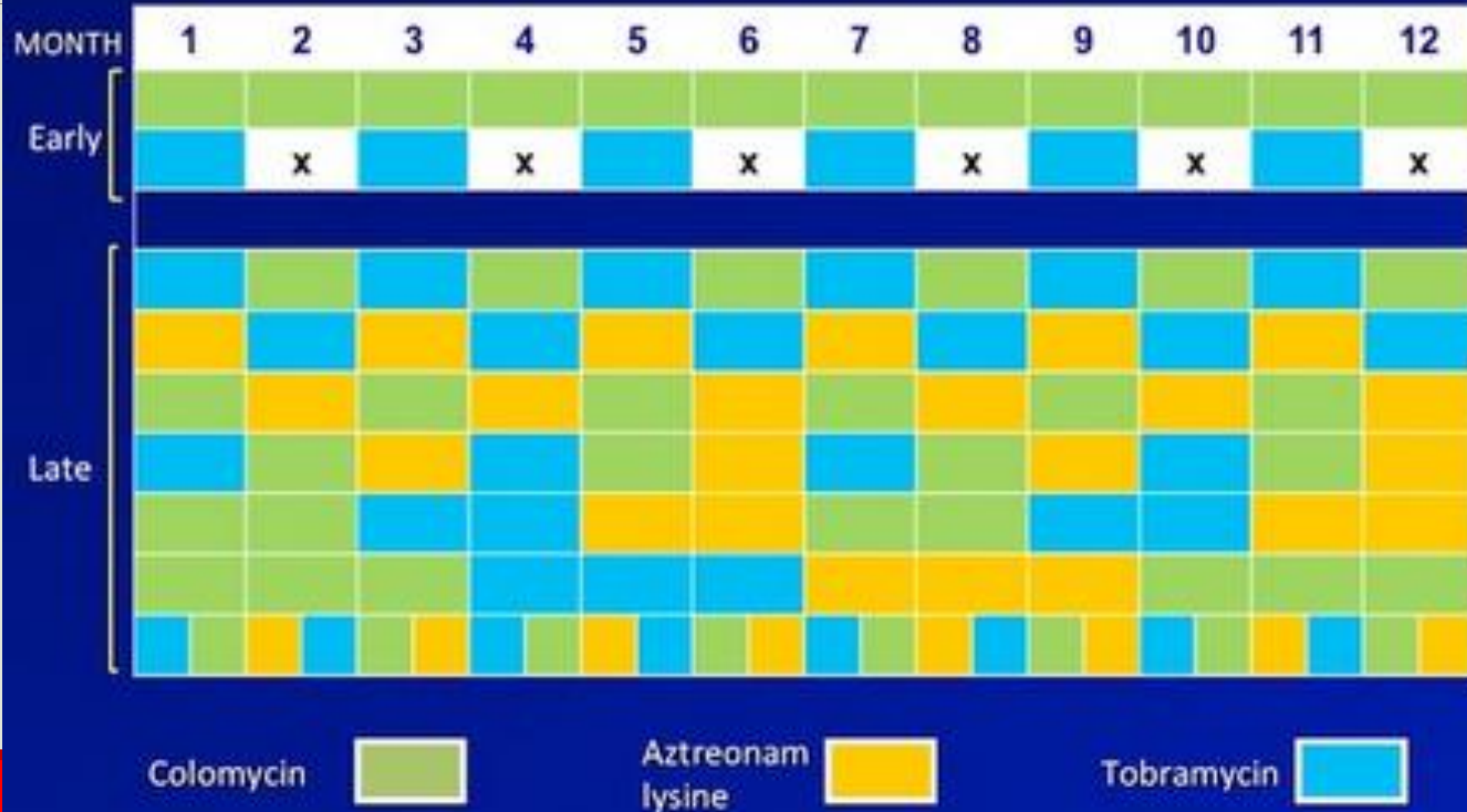
Distribution des patients CF / NCFB par produits à l'année à Sept 2018



Marché des antibiotiques inhalés (JTT)



The Future: Rotational antibiotics?



Question nébulisation

Ce qui détermine la déposition du médicament

- 1.** Taille des particules
- 2.** Régime ventilatoire
- 3.** Anatomie des voies aériennes

Masse nébulisée/dose inhalée/dose déposée !!

L'adéquation nébuliseurs/compresseur est impérative; exiger les systèmes validés

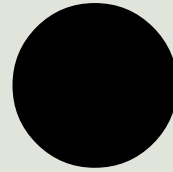
1-Taille des particules+++

Taille pour les voies aériennes inférieures?



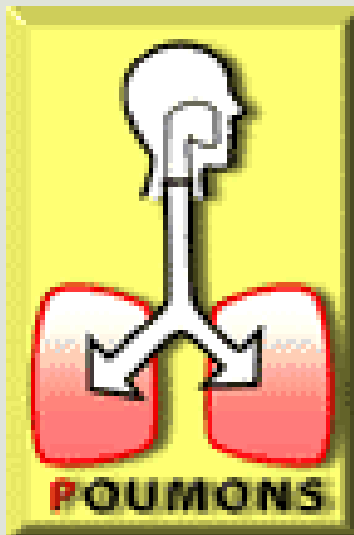
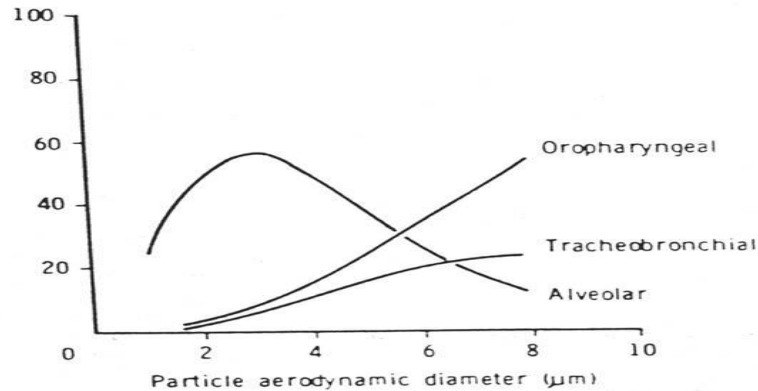
Taille des particules+++

Taille pour les voies aériennes supérieures?

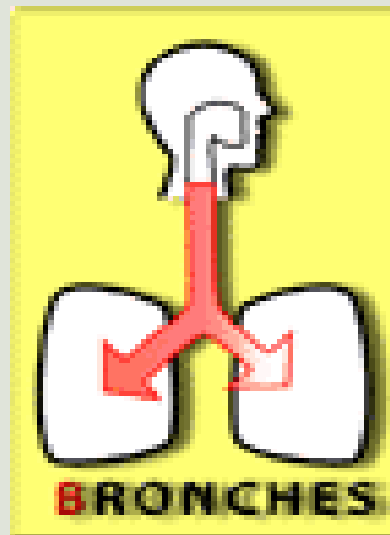


Choisir un dispositif de nébulisation produisant des particules de taille adéquate

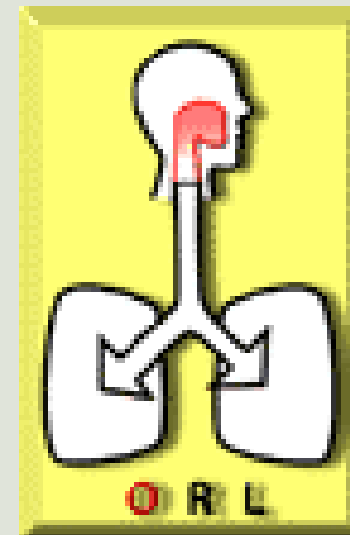
% déposition



MMAD < 3 μm



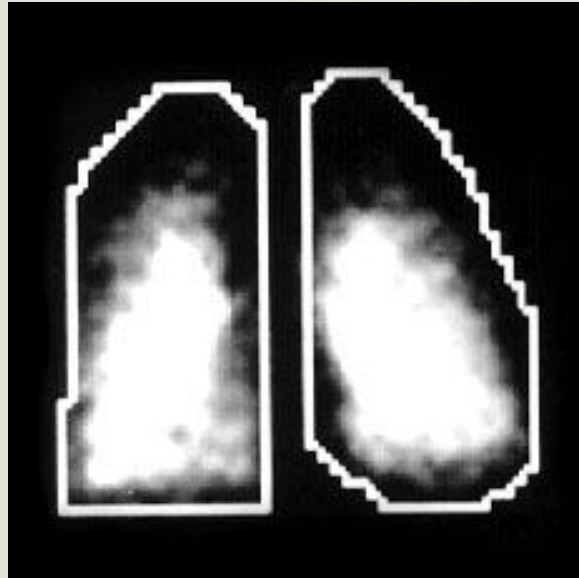
MMAD 2-6 μm



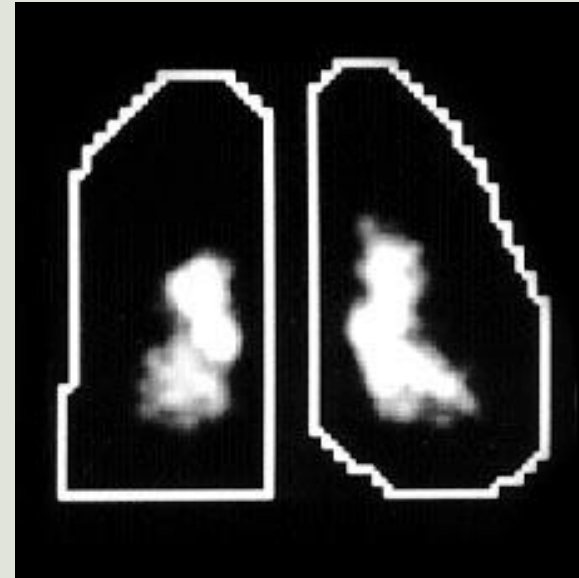
MMAD > 5 μm

2. Régime ventilatoire

Homme sain de 25 ans



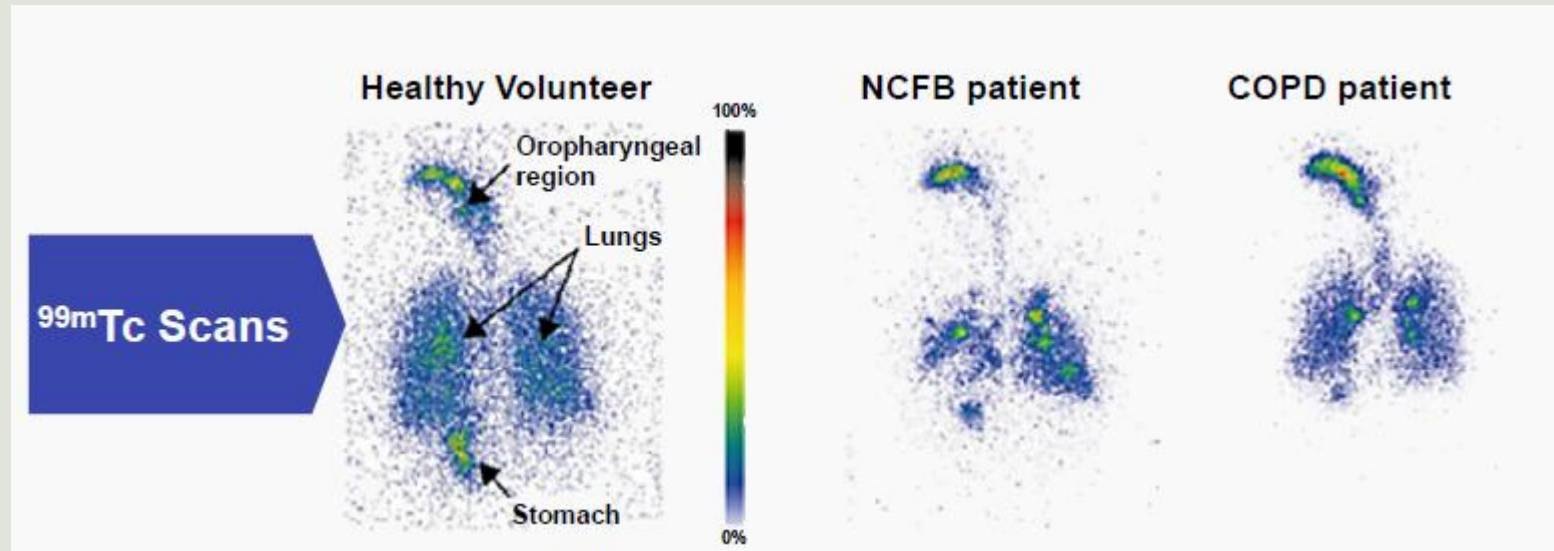
Aérosol de 1µm,
Respiration
normale



Aérosol de 6µm,
Respiration rapide

3. Variations anatomiques

- Remodelage bronchique
- Obstruction bronchique +/- réversible
- Bouchon muqueux
- Emphysème panlobulaire
- ...



PNEUMATIQUE



Classique

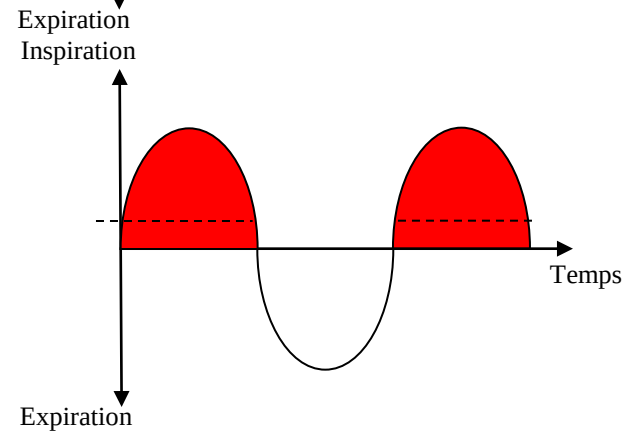
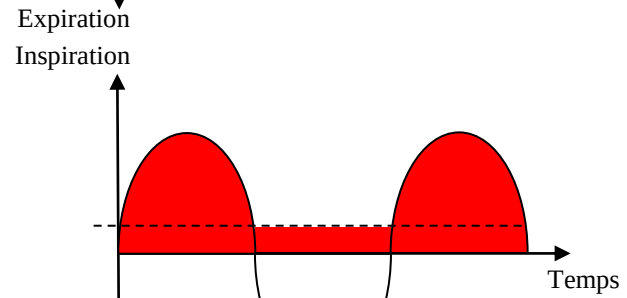
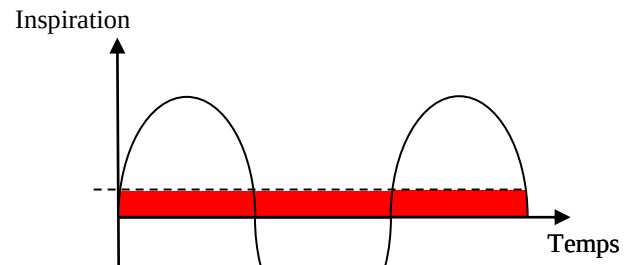


Venturi



Intermittent

En pratique : peut tout nébuliser



PNEUMATIQUE



Classique



Venturi



Intermittent

En pratique : peut tout nébuliser



Atomisor NL9™
(DTF, France)

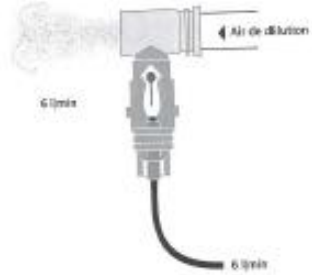


Aérodjinn™
(DTF, France)



Pari LC Sprint™
(Pari, Allemagne)

PNEUMATIQUE



Classique



Venturi



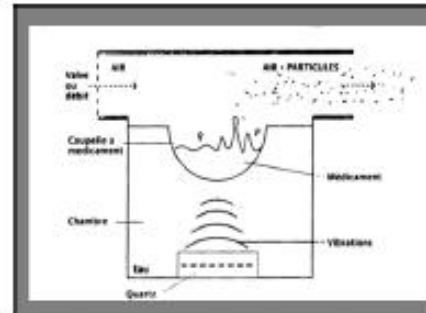
Intermittent

En pratique : peut tout nébuliser

ULTRASONIQUE

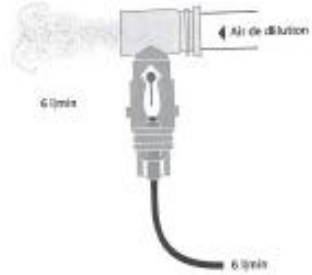
Quartz

*Au contact de l'eau
ou pas*



En pratique : expectoration induite

PNEUMATIQUE



Classique



Venturi



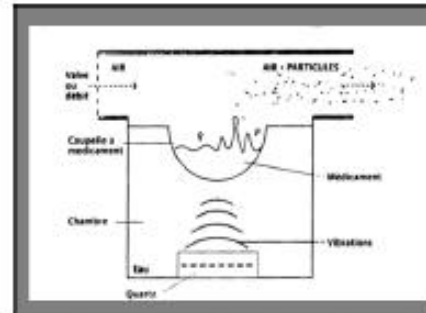
Intermittent

En pratique : peut tout nébuliser

ULTRASONIQUE

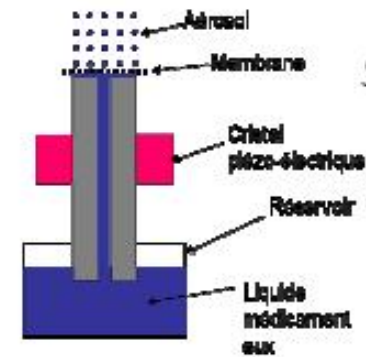
Quartz

*Au contact de l'eau
ou pas*

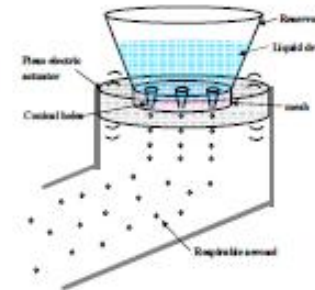


En pratique : expectoration induite

TAMIS ou MEMBRANE



Statique



Vibrant

En pratique : produits onéreux/temps

PNEUMATIQUE



E-Flow rapid

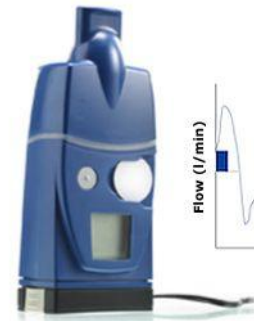


Altera (AZLI uniquement)

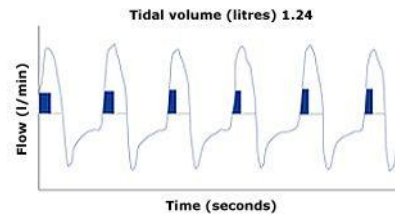


AKITA® JET

ULTRASONIQUE

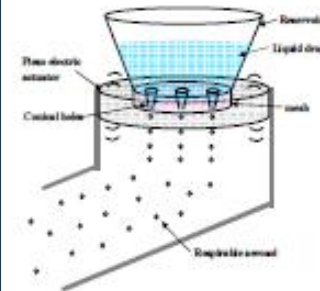
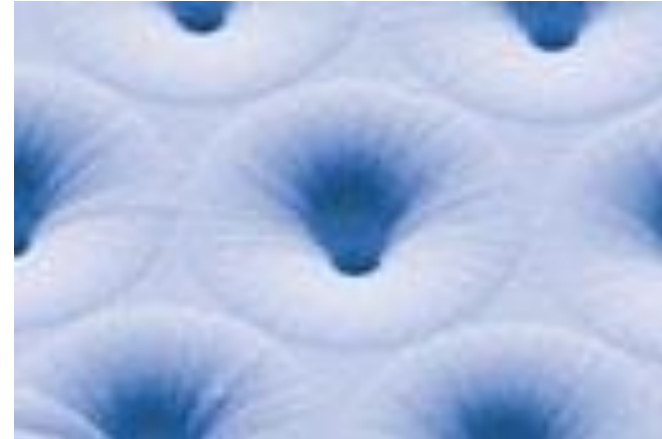


I-Neb AAD



iNeb nebulizer®

TAMIS ou MEMBRANE



Vibrant

En pratique : produits onéreux/temps



Médicaments nébulisables et temps de nébulisation avec l'eflow rapid® → Réduction de la durée de la nébulisation

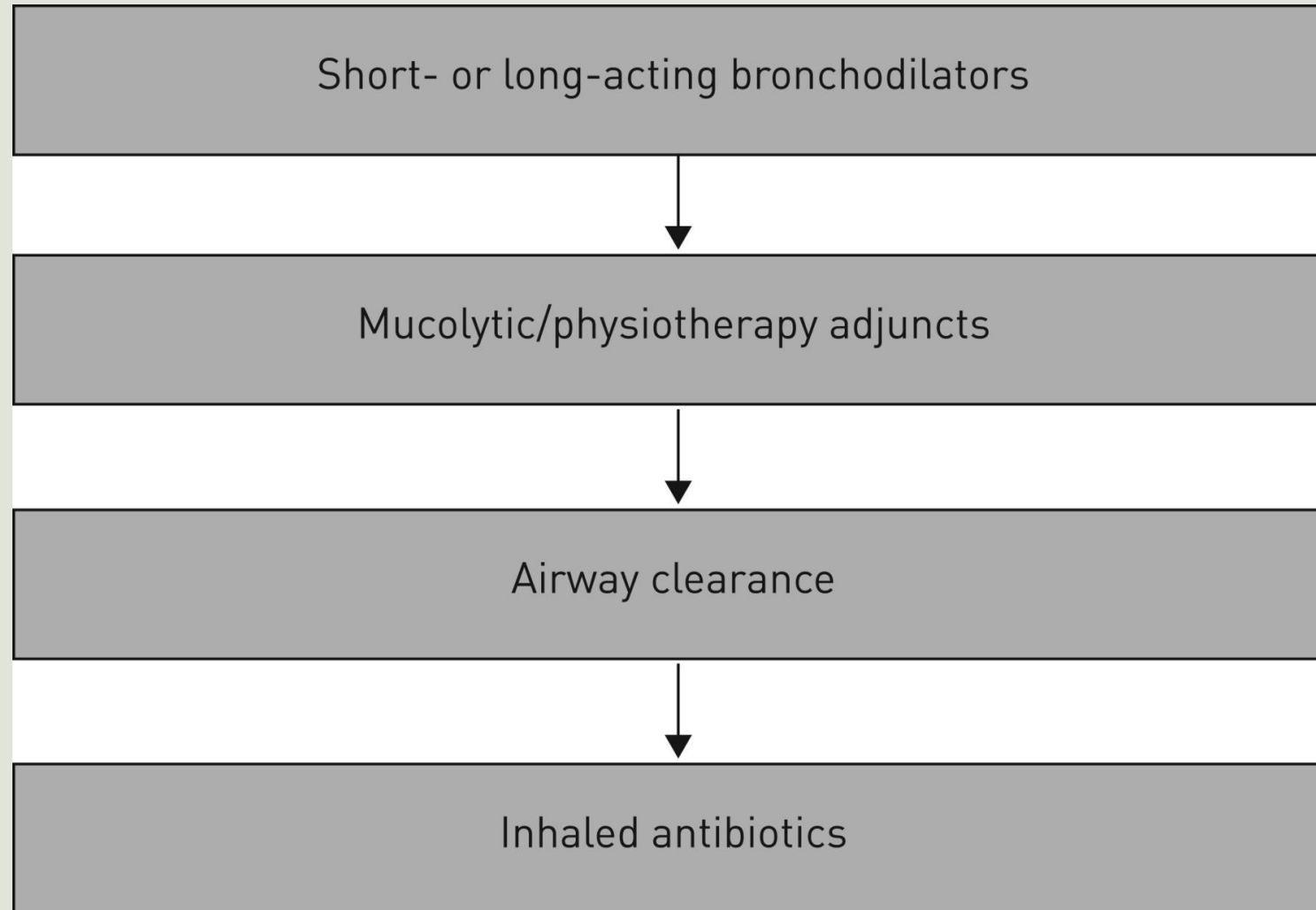
	Médicaments	Temps Min ⁴⁾
ATB	Tobramycine TOBI® 300mg/5ml	6-8
	Colistimethate sodium 79mg (1 M) / 3ml	3-4
	Salbutamol 2.5mg/2.5ml	2-3
B/Dilatateurs	Ipratropiumbromid Atrovent® 500µg/2ml	1-2
	Dornase alfa Pulmozyme® 2.5mg/2.5ml	2-3
Fluidifiants/ mucolytique	Acetylcysteine Fluimucil® 300mg/3ml	4-5
	NaCl isotonique 0,9%/2.5ml	2-3
	SERUM SALE HYPERTONIQUE (NaCl 5,8%) 2,5ml	2-3



Embout buccal dès que possible



Respecter l'ordre d'administration des traitements inhalés



Les strategies anti-infectieuses non antibiotiques...

1. Prévention
2. Nutrition → IMC % VEMS
3. Optimisation du drainage bronchique →
4. Activité physique
5. Innovations/ recherche
 - Phagothérapie?
 - Gallium?
 - Les correcteurs de canaux (CFTR, eNAC)

1. Stature?
2. « Relaxation bronchique » (BD)?
3. Sécrétions décollées? (SSH, ...)
4. Activité physique?
5. Outils d'aide au drainage? (sangle, Flutter, ...)

Et l'observance...?!

« Si l'observance était parfaite, les résultats cliniques seraient supérieurs aux résultats des essais thérapeutiques »

Un

**Mutualistes**

Magazine de prévention santé

Politique de santé

Médecine

Prévention

Bien-être

Environnement

Dossiers

Sites conseillés

Une facture de 9 milliards d'euros pour la non-observance des traitements

Jeudi 13 novembre 2014, par Delphine Delarue

D'après une étude IMS Health-France-Crip, le coût évitable des complications dues à la mauvaise observance des traitements s'élève en France à 9 milliards d'euros en un an. Seuls 40 % des patients atteints par l'une des six principales pathologies chroniques prennent correctement leurs médicaments.



Défis

- ✓ Plus de preuves
- ✓ Pour quels patients?
- ✓ Quel régime thérapeutique?
- ✓ Que faire si recolonisation?
- ✓ Quid des résistances?
 - Pour le patient?
 - Pour l'écologie?
- ✓ Mieux prévenir le bronchospasme
- ✓ Le coût

Conclusions

- ✓ Un vrai besoin dans la prise en charge des DDB non CF colonisées à PA et à MNT
- ✓ Pas encore assez d'évidence
(encore moins dans les VAP)
- ✓ Bon rationnel cependant
- ✓ De plus en plus d'expérience clinique
- ✓ De plus en plus de produits disponibles
