



L'asthme : Démembrement physiopathologique et algorithmes thérapeutiques

*Dr Nicolas BIZIEN et Dr Gaël PICART
CH de Cornouaille - Quimper Concarneau*

J21 Quimper
26 et 27
septembre
2024



Conflits et liens d'intérêt

- Dr PICART : GSK, AZ, CHIESI, Sanofi
- Dr BIZIEN : GSK, AZ, CHIESI, Sanofi, Boehringer

1 Introduction

1 - Introduction

- Cible de la présentation : place des biothérapies
- Choix du binôme pour la présentation : travail interactif pour essayer de détacher les éléments de décision pour déterminer les moyens et le moment de la prescription
 - Pathologie variée et hétérogène dans sa présentation
 - Pathologie soumise à de nombreux facteurs intrinsèques et environnementaux
 - Nombreux critères influençant le contrôle : environnement, tabac, obésité...
 - Thérapeutiques en évolution : nouveaux traitements, nouvelles indications
- Méthodes :
 - Physiopathologie et traduction clinique
 - Données efficacité et de tolérance
 - Dispensation : galénique, rythmicité des administrations, coût
 - Données récentes et perspectives

1 - Introduction

Dysfonctionnement respiratoire
ou des cordes vocales



BPCO

Bronchiolite

Lésion endobronchique / corps étranger (substance amyloïde, carcinome, rétrécissement trachéal)

Dysfonctionnement pulmonaire

Inhaled corticosteroid (alone or in combination with LABA)

**Total daily ICS dose (mcg) –
see notes above**

Low

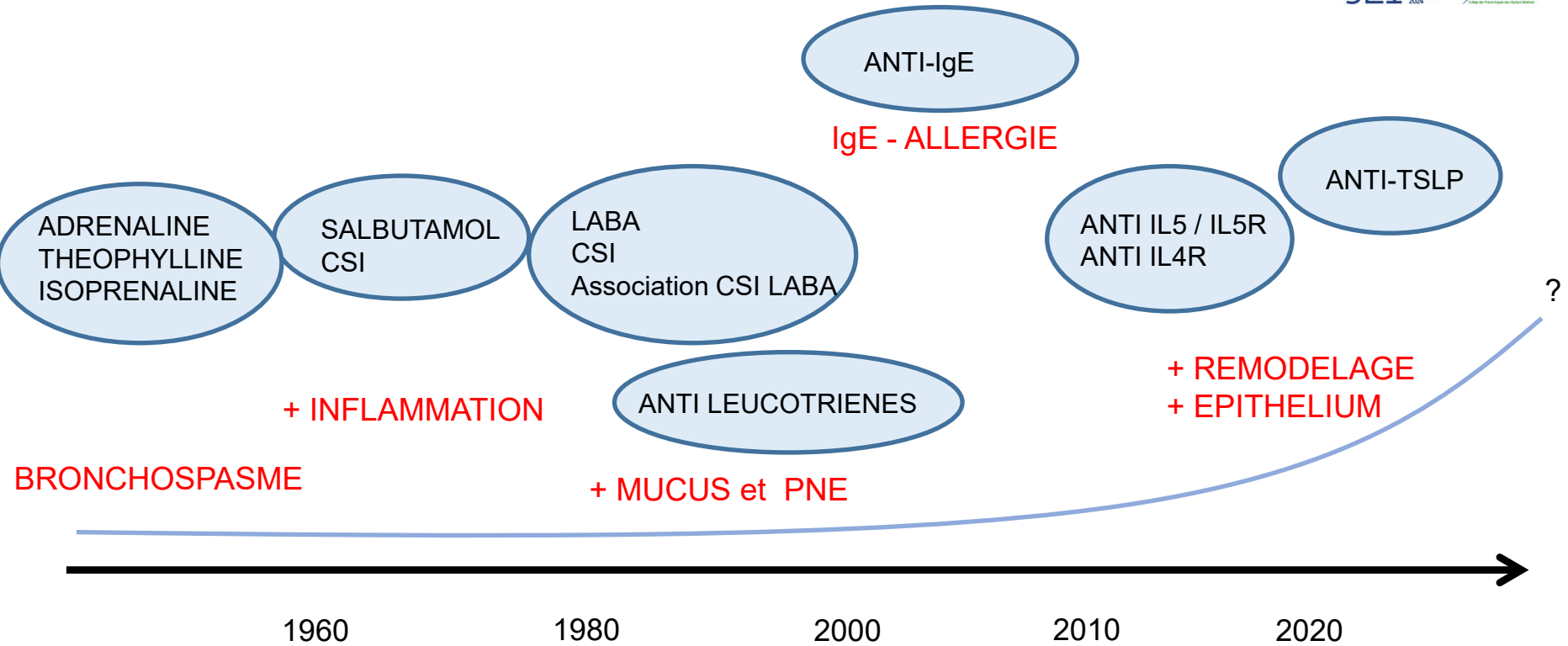
Medium

High

Adults and adolescents (12 years and older)

Beclometasone dipropionate (pMDI, standard particle, HFA)	200–500	>500–1000	>1000
Beclometasone dipropionate (DPI or pMDI, extrafine particle, HFA)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (DPI, or pMDI, standard particle, HFA)	200–400	>400–800	>800
Ciclesonide (pMDI, extrafine particle, HFA)	80–160	>160–320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100		200
Fluticasone propionate (DPI)	100–250	>250–500	>500
Fluticasone propionate (pMDI, standard particle, HFA)	100–250	>250–500	>500
Mometasone furoate (DPI)	Depends on DPI device – see product information		
Mometasone furoate (pMDI, standard particle, HFA)	200–400		>400

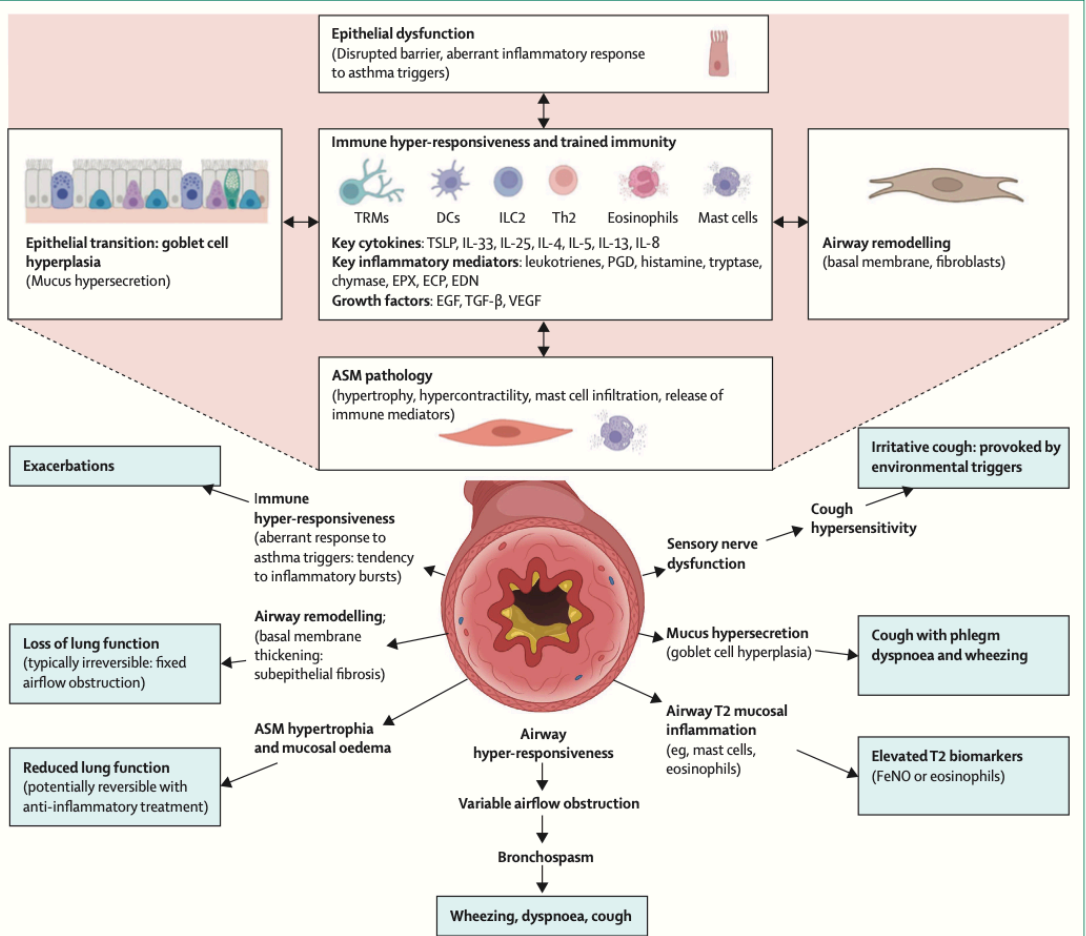
GINA 2024





2 Physiopathologie de l'asthme

2 - Physiopathologie

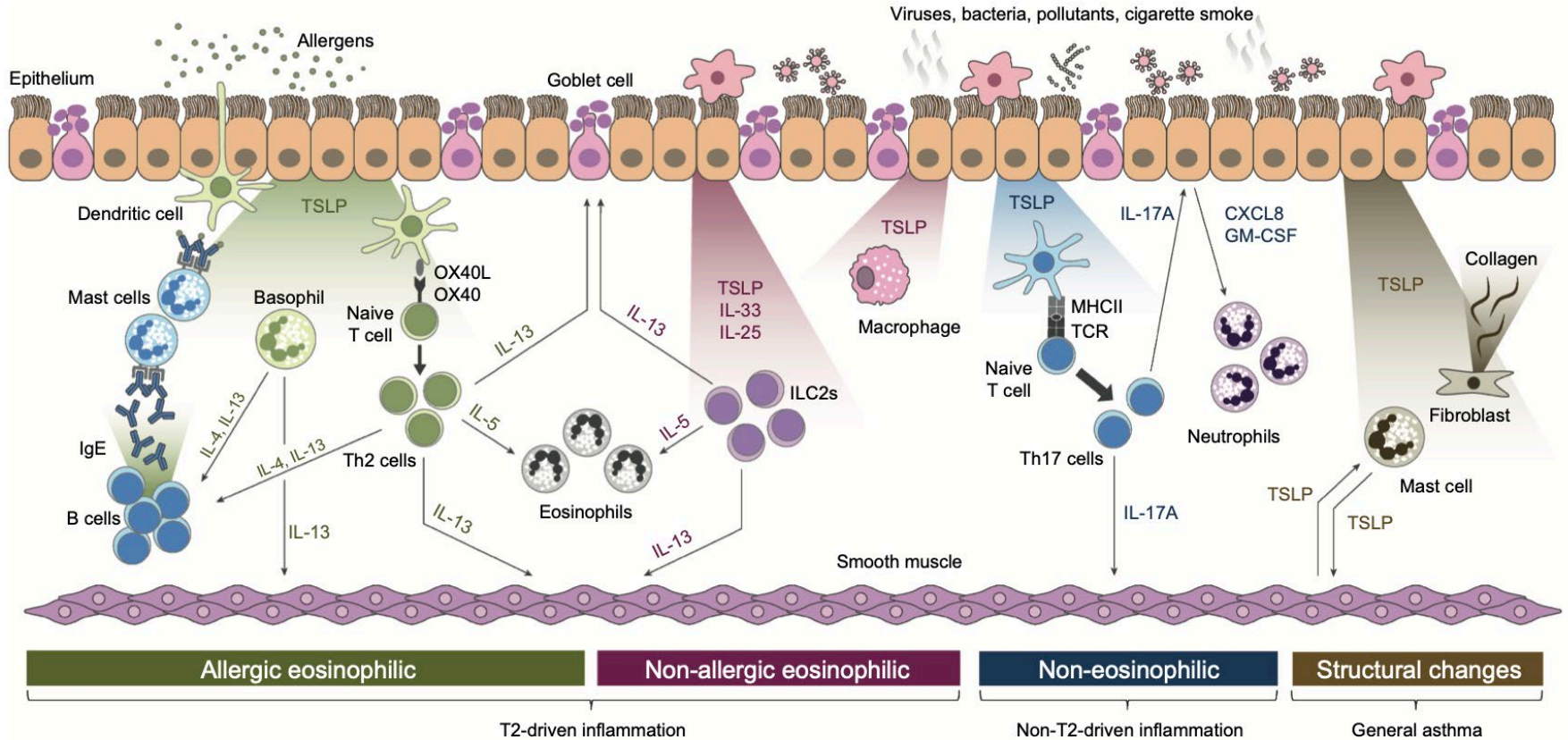


Maladie complexe et hétérogène :

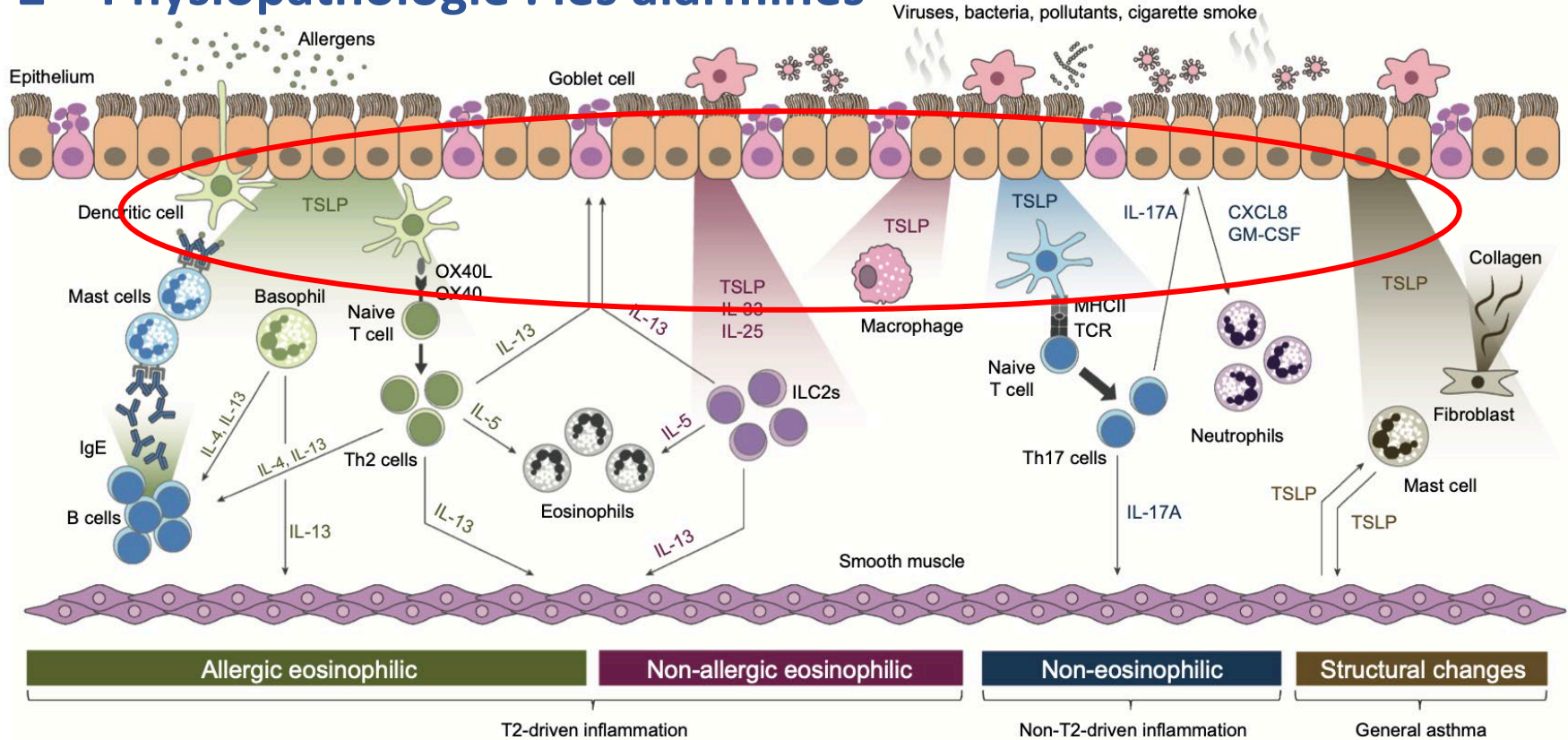
- Dysfonction épithéliale, Sécrétion de mucus
- Hyperréactivité bronchique
- Inflammation bronchique chronique
- Remodelage bronchique

Symptômes = reflet de ces différents mécanismes et donc de leur hétérogénéité

2 – Physiopathologie : cascade inflammatoire



2 – Physiopathologie : les alarmines

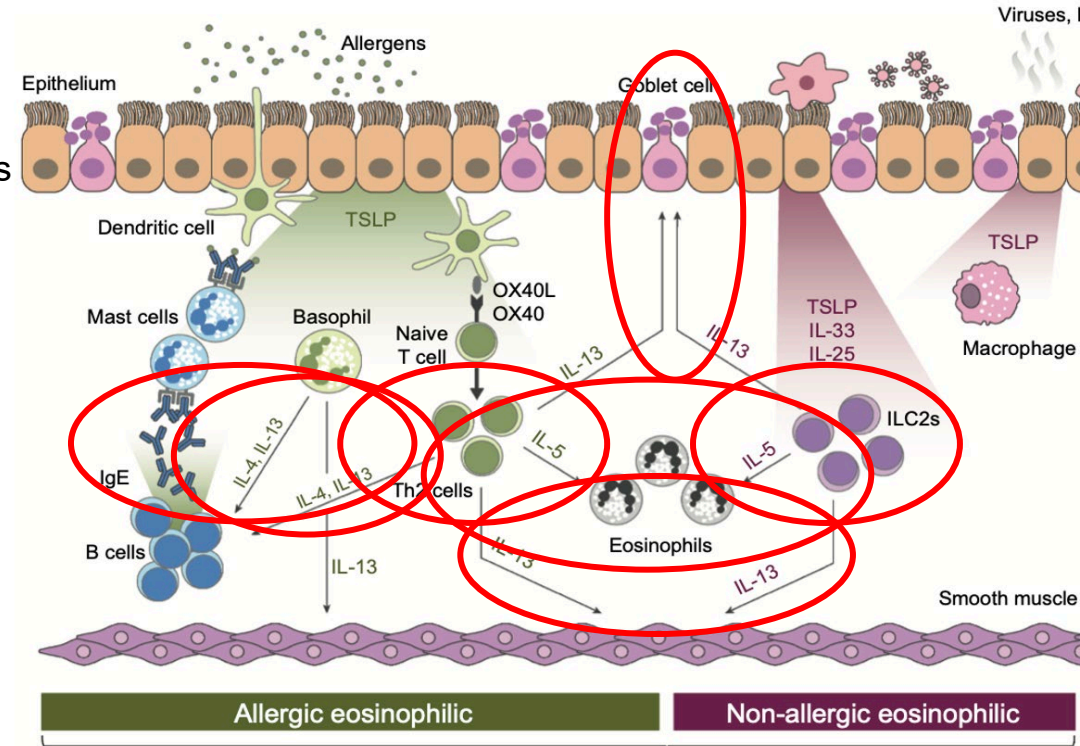


Les alarmines : production par les épithélium lorsqu'il altéré/activés
 But : Stimulation **importante** activité **pro-inflammatoire**
TSLP, IL33, IL25 : Plutôt polarisation T2

2 – Physiopathologie : l'inflammation T2

- Réponse adaptative : **Lymphocytes T helper (LTh)** et innée : **Innate Lymphoide Cells (ILC)**
- Orientation vers inflammation allergique/atopique et/ou éosinophilie
- Via la sécrétion d'un profil cytokinique commun « de type 2 »

- **IL5 :**
Recrutement, différenciation, survie des éosinophiles
- **IL4 :**
Orientation LB vers plasmocytes sécréteurs d'IgE
- **IL13 :**
Contraction muscle lisse (bronchoconstriction)
Sécrétion mucus
Libération du NO par l'épithélium
IL4 et 13 : passage éosinophiles sanguin vers muqueuses



2 – Physiopathologie : les éosinophiles

Sécrétions de médiateurs, action directe :

- Hyperréactivité bronchique
- Activation et lésion de l'épithélium
- Entretien de l'inflammation T2/Th2
- Favorisent l'impaction du mucus

« Soldats de l'inflammation bronchique »

Acteur majeur dans l'exacerbation aiguë et le remodelage

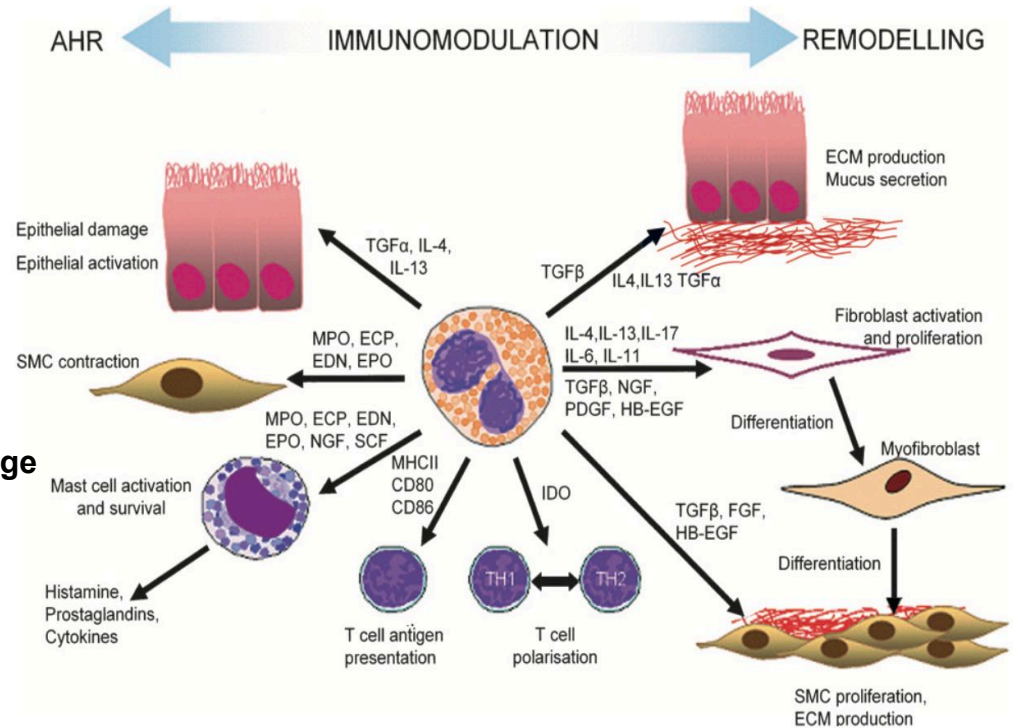


Figure 2. Mechanisms by which eosinophils may contribute to airway hyper-responsiveness, airway remodelling and modulation of the immune response. ECM, extracellular matrix; ECP, eosinophil cationic protein; EDN, eosinophil-derived neurotoxin; EPO, eosinophil peroxidase; FGF, fibroblast growth factor; HB-EGF, heparin-binding epidermal growth factor; IDO, Indoleamine 2,3-dioxygenase; MBP, major basic protein; NGF, nerve growth factor; SCF, stem cell factor; TGF-β, TGF-α, transforming growth factor; VEGF, vascular endothelial growth factor.

2 – Physiopathologie : marqueurs de l'inflammation T2

Phénotypes cliniques :

- **Asthme allergique :**

- Contexte atopique
- Rhino-conjonctivite allergique
- Sensibilisation pneumallergène

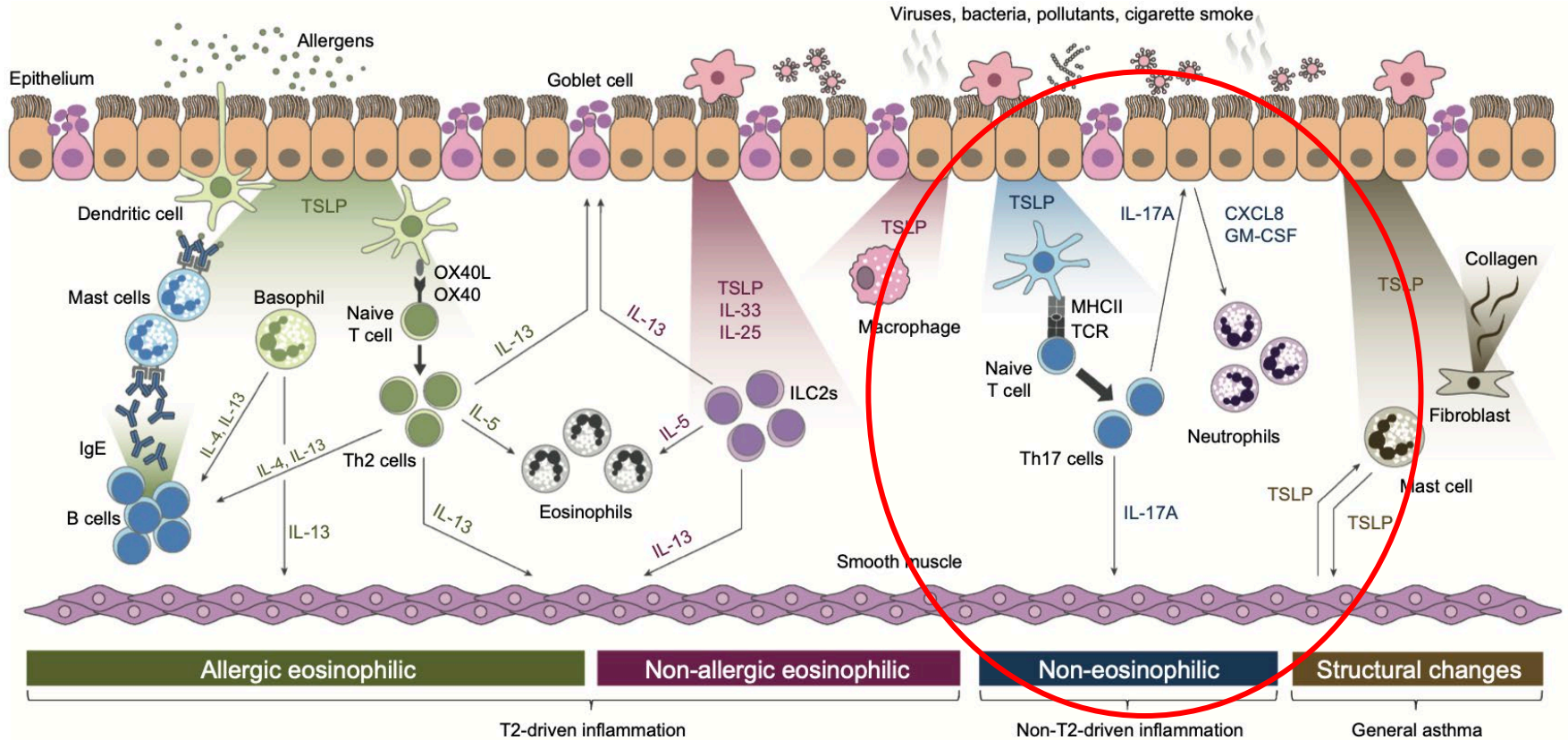
- **Asthme T2 non allergique :**

- Apparition tardive
- Polypose naso-sinusienne
- Sensibles aux CTC (et corticodépendant)
- Exacerbations plus fréquentes et sévères

Biomarqueurs « T2 high »

- Eosinophilie crachats >2%
- Eosinophilie sanguine >150/mm³
- FeNO >20ppb
 - GINA :
 - définition sous CSI fortes doses
 - car association avec efficacité biottt
 - répéter au moins 3 fois à différents temps, et notamment en exacerbation

2 – Physiopathologie : cascade inflammatoire



2 – Physiopathologie : l'inflammation non T2

- **Mécanismes** : Moins connus dans l'asthme

D'autres voies immunitaires : Th1, ILC1, Th17, Neutrophiles

Alarmines dont TSLP

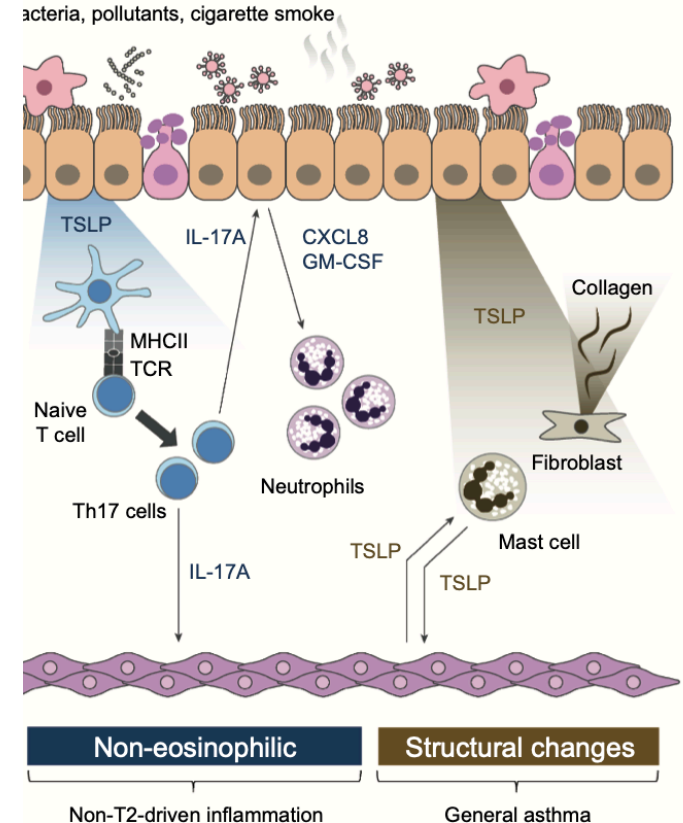
Mêmes atteintes structurales

- **Phénotypes** ? Plus d'obésité, de tabagisme, plus âgés, moins sensibles aux CSI
- **Biomarqueurs** ? Aucun de validé
- **Définition** « négative » : ce qui n'est pas T2

Intrication des mécanismes inflammatoires, hétérogénéité

Peri, Biomedicines, 2023

Fitzpatrick, Clinical Management Review, 2019

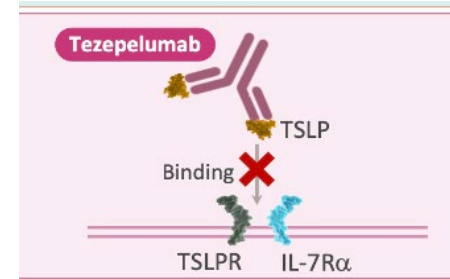
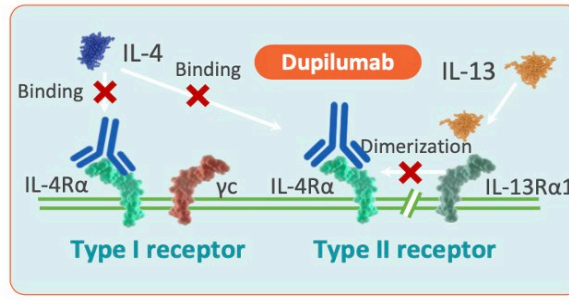
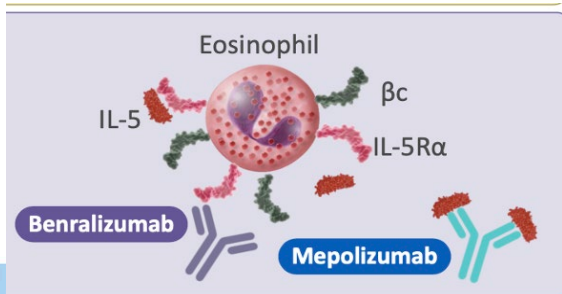
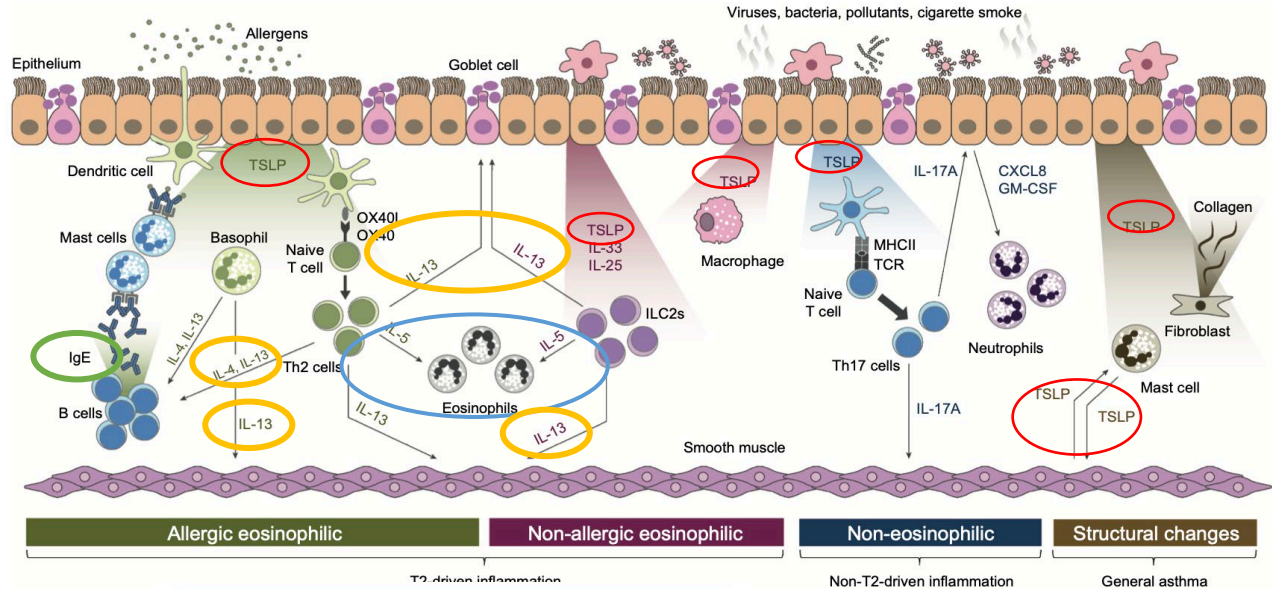
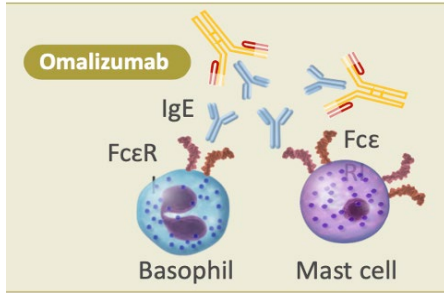


M. Gauvreau, 2020

3 Biothérapies et algorithmes



3 – Biothérapies : lesquelles ?



3 – Biothérapies : Quelles preuves d'efficacité ?

Biologic agents licensed for severe asthma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

Christos Kyriakopoulos ¹, Athena Gogali¹, Georgios Markozannes² and Konstantinos Kostikas ¹

¹Respiratory Medicine Department, University of Ioannina Faculty of Medicine, Ioannina, Greece. ²Department of Hygiene and Epidemiology, University of Ioannina Faculty of Medicine, Ioannina, Greece.

Eur Respir Rev 2024;

Points for clinical practice

- This meta-analysis, which included 48 RCTs regarding all the approved biologic agents for severe asthma, with 16 350 participants in total, demonstrated that their administration reduced exacerbations and hospitalisations, improved lung function, asthma control and quality of life, and reduced the use of systemic corticosteroids, with a favourable safety profile.
- Anti-IL4 α and anti-TSLP were the most effective agents in reducing exacerbations, anti-TSLP in reducing hospitalisations, anti-IL4 α and anti-TSLP in improving FEV₁, anti-IgE in reducing ACQ score and improving AQLQ score, and anti-IL5/5R α in reducing OCS use and discontinuation.
- The effect of the biologics was greater overall in the subgroups of participants with features of T2-high inflammation.

3 – Biothérapies : Quelles preuves d'efficacité ?

Données de suivi à 12 mois des patients initiant un traitement par benralizumab en France dans la cohorte d'asthme sévère RAMSES	Janvier 2024	Roche N ; Ayinde D ; Fabry-Vendrand ; Thabut ; Taillé ; Ramses study group	Poster – 28ème CPLF
Données de suivi des patients inclus dans la cohorte de Recherche sur les AsthMes SEvères (RAMSES) et ayant initié un traitement par le dupilumab	Janvier 2024	P. Chanez ; A. Bourdin ; G. Devouassoux ; C. Taillé ; P. Bonniaud ; S. Floquet ; RAMSES Study Group	Poster – 28ème CPLF
Profil des patients asthmatiques sévères de la cohorte française RAMSES et efficacité-tolérance du mépolizumab	Janvier 2024	Devouassoux G ; Chemla-Seydoux S ; El Mouaddin N ; Portel L ; RAMSES study group	Poster – 28ème CPLF

- Cohorte française d'asthme sévère en vraie vie, débutée en 2019
- MEPOLIZUMAB, BENRALIZUMAB, DUPILUMAB : sur 1 an :
 - diminution de 75%/80%/70% du taux d'exacerbations,
 - amélioration score ACT,
 - amélioration VEMS,
 - réduction corticoïdes oraux

3 – Biothérapies : Critères d'éligibilité

Possible specialised treatments for uncontrolled severe asthma				
	Anti-IgE	Anti-IL-5/5R	Anti-IL-4/13	Anti-TSLP
Eligibility	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitised to perennial allergens, allergen driven disease and • Exacerbations or • mOCS use 	<ul style="list-style-type: none"> • Blood eosinophilia (>0.15 or 0.3) and • Exacerbations or • mOCS use 	<ul style="list-style-type: none"> • B-eos 0.15–1.5, or FeNO >25 ppb and • Exacerbations or • mOCS use 	<ul style="list-style-type: none"> • No phenotype requirements • Exacerbations or • mOCS use
Possible predictors of good response	<ul style="list-style-type: none"> • B-eos >0.26 • FeNO >20 ppb • Allergen driven asthma 	<ul style="list-style-type: none"> • Higher blood eosinophils • More exacerbations • CRSwNP 	<ul style="list-style-type: none"> • Higher blood eosinophils • Higher FeNO • CRSwNP 	<ul style="list-style-type: none"> • Higher blood eosinophils • Higher FeNO
Effective also in	<ul style="list-style-type: none"> • Chronic spontaneous urticaria • CRSwNP 	<ul style="list-style-type: none"> • CRSwNP • EGPA • HES 	<ul style="list-style-type: none"> • CRSwNP • Atopic dermatitis 	NA

Figure 5: Assessment and treatment of severe asthma

B-eos=blood eosinophils. CRSwNP=chronic rhinosinusitis with nasal polyps. EGPA=eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. HES=hypereosinophilic syndrome. ICS=inhaled corticosteroids. FeNO=fractional exhaled nitric oxide. mOCS=main TSLP=thymic stromal lymphopoietin.

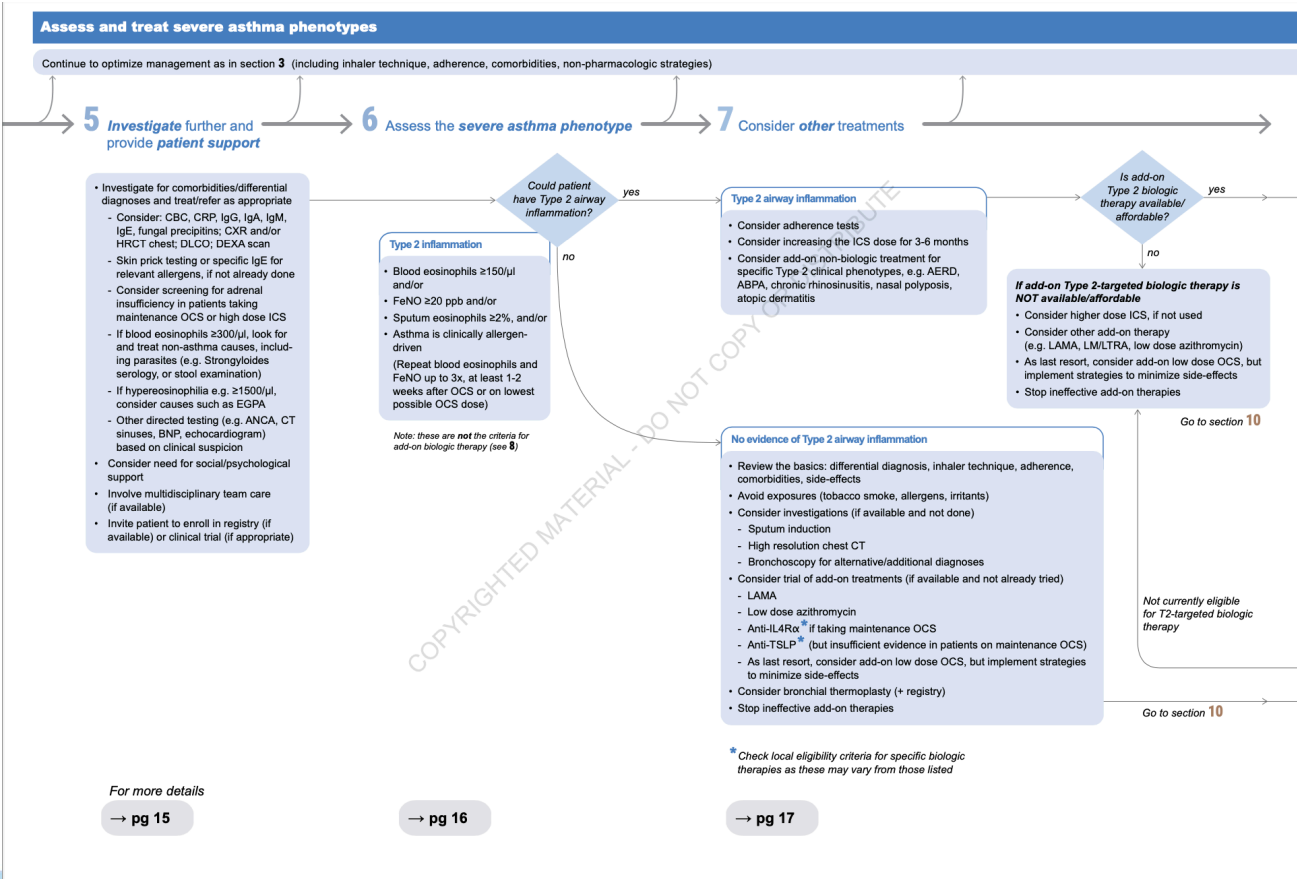
3 – Biothérapies : facteurs prédictifs d'efficacité, comorbidités

Possible specialised treatments for uncontrolled severe asthma				
	Anti-IgE	Anti-IL-5/5R	Anti-IL-4/13	Anti-TSLP
Eligibility	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitised to perennial allergens, allergen driven disease and • Exacerbations or • mOCS use 	<ul style="list-style-type: none"> • Blood eosinophilia (>0.15 or 0.3) and • Exacerbations or • mOCS use 	<ul style="list-style-type: none"> • B-eos 0.15–1.5, or FeNO >25 ppb and • Exacerbations or • mOCS use 	<ul style="list-style-type: none"> • No phenotype requirements • Exacerbations or • mOCS use
Possible predictors of good response	<ul style="list-style-type: none"> • B-eos >0.26 • FeNO >20 ppb • Allergen driven asthma 	<ul style="list-style-type: none"> • Higher blood eosinophils • More exacerbations • CRSwNP 	<ul style="list-style-type: none"> • Higher blood eosinophils • Higher FeNO • CRSwNP 	<ul style="list-style-type: none"> • Higher blood eosinophils • Higher FeNO
Effective also in	<ul style="list-style-type: none"> • Chronic spontaneous urticaria • CRSwNP 	<ul style="list-style-type: none"> • CRSwNP • EGPA • HES 	<ul style="list-style-type: none"> • CRSwNP • Atopic dermatitis 	NA

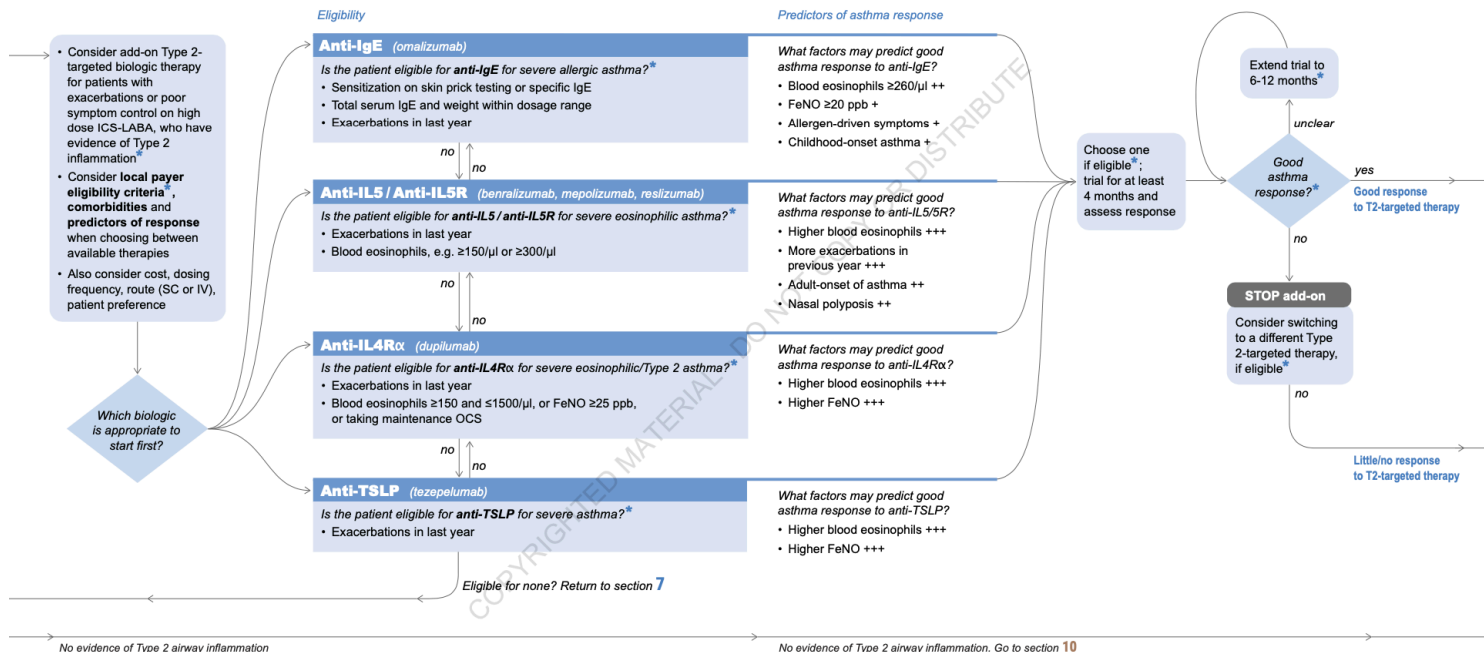
Figure 5: Assessment and treatment of severe asthma

B-eos=blood eosinophils. CRSwNP=chronic rhinosinusitis with nasal polyps. EGPA=eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. HES=hypereosinophilic syndrome. ICS=inhaled corticosteroids. FeNO=fractional exhaled nitric oxide. mOCS=maintenance oral corticosteroids. TSLP=thymic stromal lymphopoietin.

3 – Biothérapies : Algorithmes décisionnels



8 Consider **add-on biologic Type 2-targeted treatments**

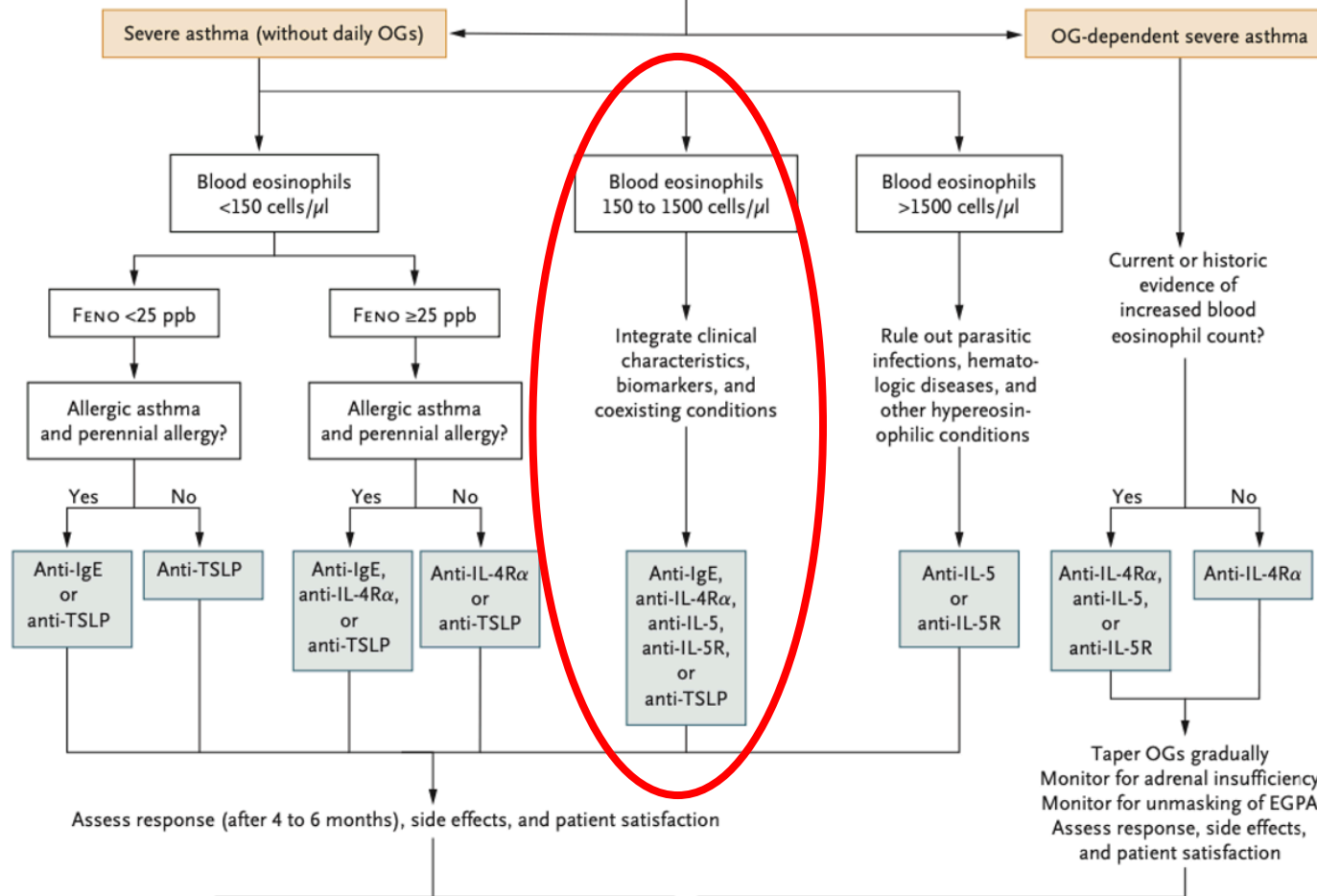


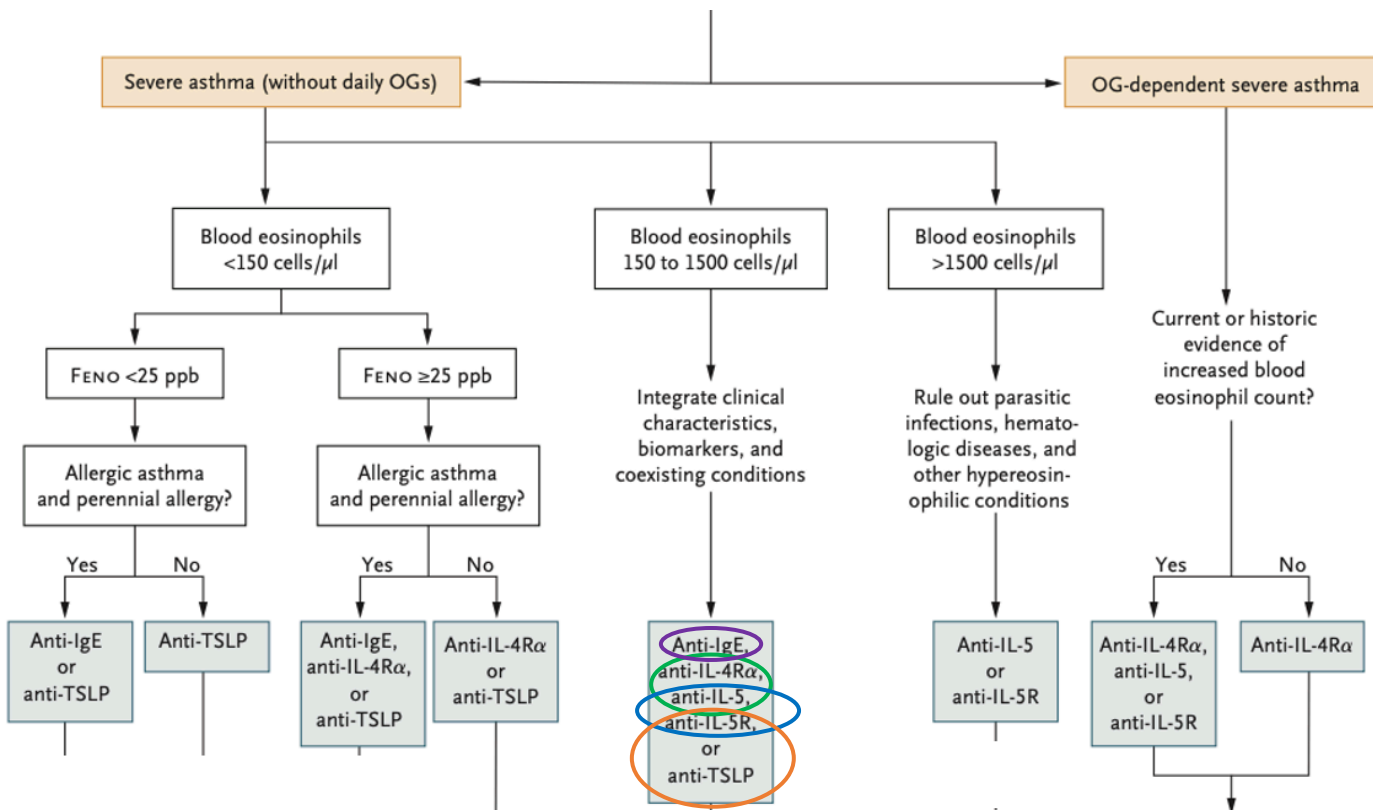
* Check local eligibility criteria for specific biologic therapies as these may vary from those listed

For more details

→ pg 18

3 – Biothérapies : Algorithmes décisionnels





	Anti-IgE	Anti-IL-5/5R	Anti-IL-4/13	Anti-TSLP
Possible predictors of good response	<ul style="list-style-type: none"> • B-eos >0.26 • FeNO >20 ppb • Allergen driven asthma 	<ul style="list-style-type: none"> • Higher blood eosinophils • More exacerbations • CRSwNP 	<ul style="list-style-type: none"> • Higher blood eosinophils • Higher FeNO • CRSwNP 	<ul style="list-style-type: none"> • Higher blood eosinophils • Higher FeNO
Effective also in	<ul style="list-style-type: none"> • Chronic spontaneous urticaria • CRSwNP 	<ul style="list-style-type: none"> • CRSwNP • EGPA • HES 	<ul style="list-style-type: none"> • CRSwNP • Atopic dermatitis 	NA

Asthma.Porsbjerg et al.Lancet2023
Brusselle, Biologics therapies for severe asthma, 2022

3 – Biothérapies : Autres critères de choix

	OMALIZUMAB	MEPOLIZUMAB	BENRALIZUMAB	DUPILUMAB	TEZEPELUMAB
Mode d'administration	Seringue pré-remplie	Seringue pré-remplie Auto-injection	Seringue pré-remplie Auto-injection	Seringue pré-remplie Auto-injection	Seringue pré-remplie Auto-injection
Posologie	Dépendant taux d'IgE et Poids 1 à 4 injections	100mg	30mg	200 ou 300mg	210mg
Rythme	2 ou 4 semaines	4 semaines	1/moisx3 puis 2 mois	2 semaines	4 semaines
Prix sur 1 année	De 8333,7 À 33335,12€	11942,58 €	15979,52 puis Soit 11984,64 €	16416 € Puis 15843,10 €	13114,53 €

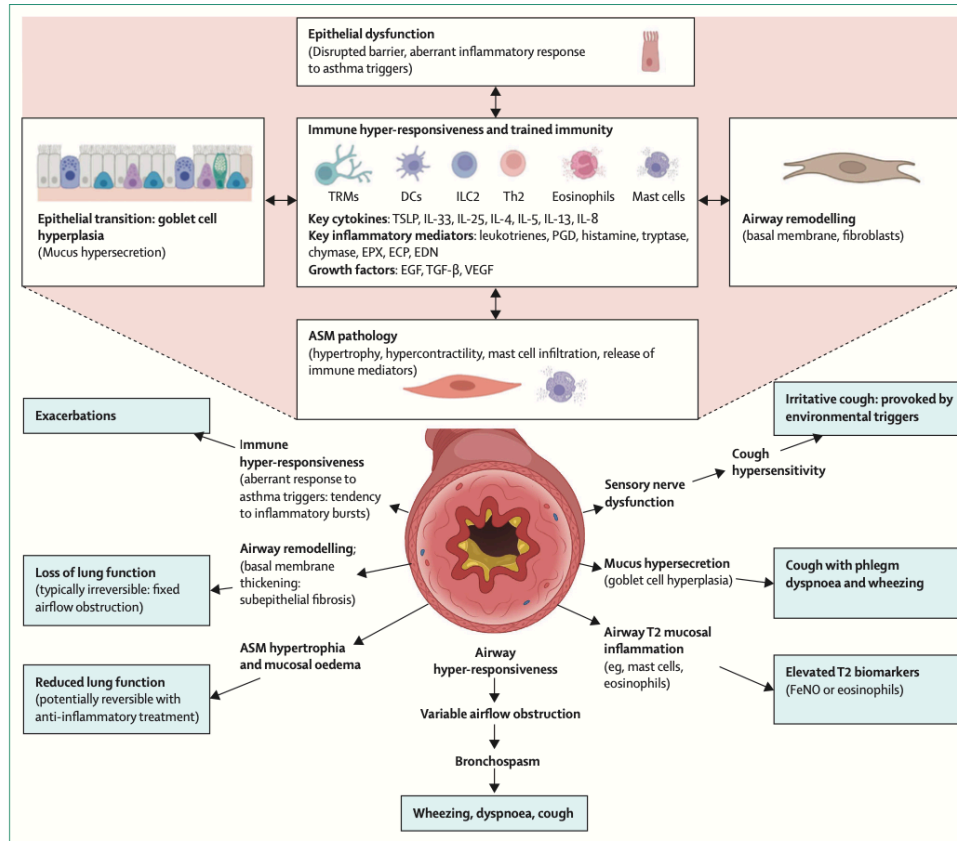
3 – Biothérapies : Remarques sur les algorithmes actuels

- Pas de preuves solides pour privilégier une biothérapie versus une autre pour un même phénotype
- Aucune étude face-face (PREDICTUMAB en cours)
- Uniquement des études comparatives indirectes, mais études hétérogènes
- AMM et éligibilités qui se recoupent de plus en plus
- Pourtant asthmes restant hétérogènes entre eux !
- Possibilité d'aller plus loin dans le phénotype clinique?

4 Perspectives



4 – Biothérapies : aller plus loin dans le phénotypage ?

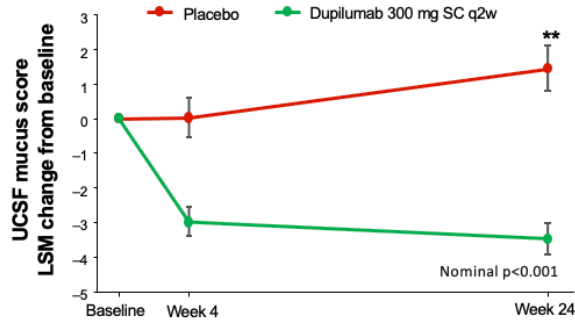


Asthma. Porsbjerg et al. Lancet 2023

Quelques exemples d'éléments d'intérêt actuels ...

4 – Biothérapies : effet sur mucus/impactions

Le dupilumab diminue le score de mucus chez les patients recevant le dupilumab vs placebo à la semaine 24



LSM (SE) change from baseline at Week 24

Placebo (n=37)	1.44 (0.66)
Dupilumab (n=72)	-3.48 (0.46)
LSM difference	-4.92 (0.80)

LSM, least square mean (méthode des moindres carrées) ; OR, odds ratio ; q2w, toutes les 2 semaines ; SE, standard error (écart-type) Castro M. et al. Evaluation de l'effet du dupilumab sur l'inflammation de type 2 et les bouchons muqueux chez les patients souffrant d'asthme modéré à sévère non contrôlé : l'essai VESTIGE. Poster présenté au CFA 2024.

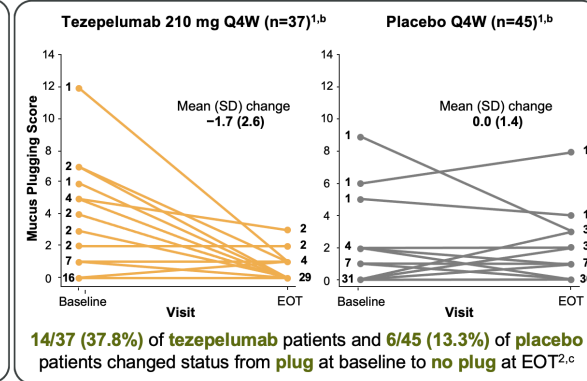
Porsbjerg C. et al. Effect of dupilumab treatment on mucus plugging and mucus volume in type 2 asthma: the phase 4 VESTIGE trial. Poster présenté à l'ATS 2024.

Tezepelumab Reduced Mucus Plugging in Patients with Uncontrolled Asthma¹

Exploratory endpoint: Effect on Mucus Plugging

- Tezepelumab reduced mucus plugging scores compared with placebo at EOT,^a which correlated with improvements in lung function¹
- A suggested mechanism is through the suppression of multiple T2 inflammatory pathways, including IL-5 and IL-13¹

Mucus plug before and after tezepelumab²



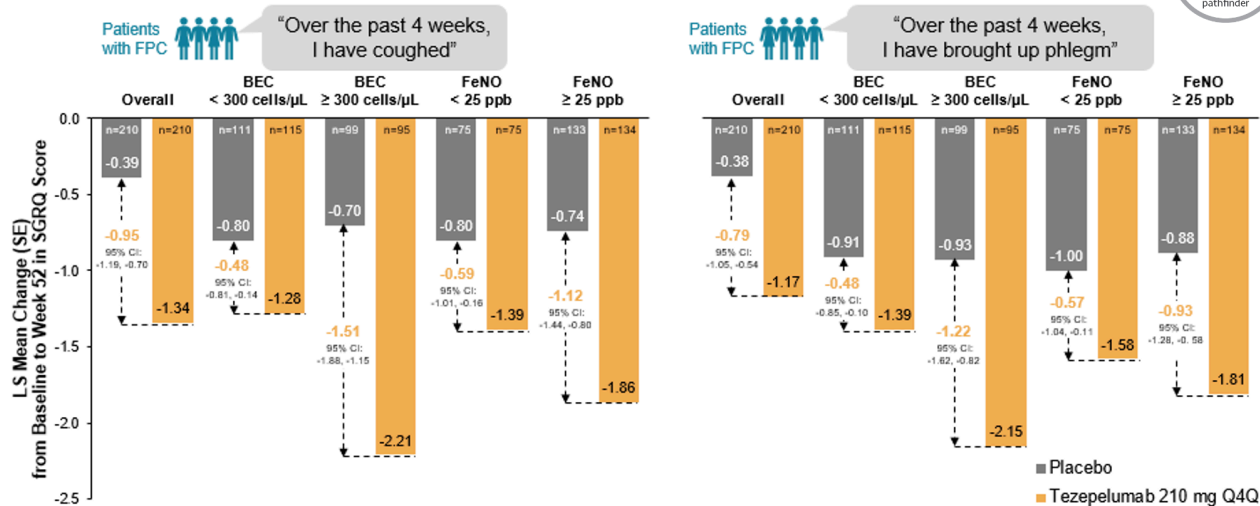
14/37 (37.8%) of tezepelumab patients and 6/45 (13.3%) of placebo patients changed status from **plug** at baseline to **no plug** at EOT^{2,c}

^aPost hoc analysis of mucus scoring in 18 lung segments by CT was performed at baseline and EOT by a blinded radiologist, with a range from 0 to 18. Mucus plugs were defined as opacities that completely occlude the lumen of a segmental or subsegmental airway; ^bData shown are for patients with CT scans at baseline and EOT. Number shown represents number of patients for each mucus plug score; ^cNo mucus plugs, mucus plug score of 0; with mucus plugs, mucus plug score of ≥1.

1. Nordenmark LH et al. Article and supplementary appendix. *NEJM Evid.* 2023;2(10). doi: 10.1056/EVIDoa2300135. 2. In House Data, AstraZeneca. DoF Z4-55018.

4 – Biothérapies : effet sur toux/expectorations

NAVIGATOR: Effect on Patient-Reported Cough and Phlegm Production



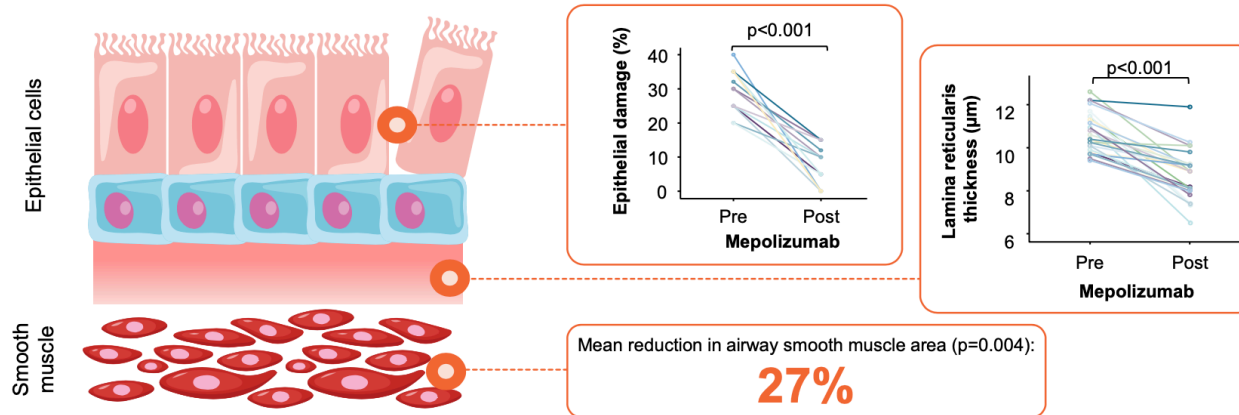
In a post hoc analysis, tezepelumab treatment improved patient-reported cough and phlegm production compared with placebo

Patient-reported data on cough and phlegm were collected via two items within the SGRQ: "over the past 4 weeks, I have coughed" and "over the past 4 weeks, I have brought up phlegm". Items were scored from 0 (not at all) to 4 (most days a week). BEC = blood eosinophil count; CI = confidence interval; FeNO = fractional exhaled nitric oxide; FPC = frequent productive cough; LS = least-squares; Q4W = every 4 weeks; SE = standard error; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire.
 Castro M et al. Presented at: ATS Annual Meeting; May 19-24, 2023; Washington, D.C.

4 – Biothérapies : effet sur le remodelage

► Anti-IL5 has the potential to impact structural airway remodelling¹

In the MESILICO study, mepolizumab treatment was associated with multiple features of airway remodelling in endobronchial biopsies¹



Mepolizumab was associated with reduced epithelial damage, decreased lamina reticularis layer thickness and reduced smooth muscle area¹

1. Domvri K, et al. ERS 2023; Poster 3152.

4 – Facteur prédictif de la réponse : piégeage gazeux ?

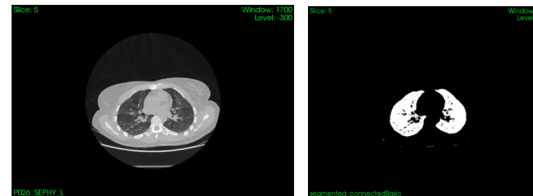


Une étude a évalué la valeur pronostique de réponse au traitement par bernalizumab du piégeage gazeux mesuré par scanner thoracique chez des patients asthmatiques sévères.

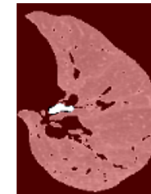
Etude BENRALISCAN : Prédire la réponse au Bernalizumab chez les asthmatiques sévères en TDM thoracique dynamique à l'inclusion et au cours de l'année de traitement.

Pas de facteur prédictif déterminé mais piégeage gazeux > taux PNE pour envisager la réponse

Acquisition

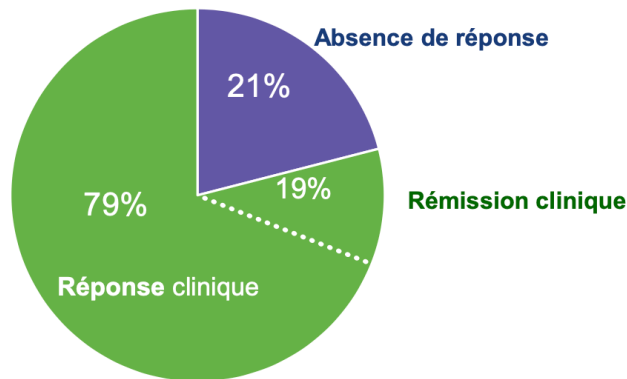


Optimisation



4 – Biothérapies : effet sur la réponse clinique

Etude observationnelle issue du registre danois
ERJ 2022



Réponse clinique : réduction de 50 % des exacerbations et/ou réduction de 50 % de la dose d'entretien de CSO, si nécessaire.

Rémission clinique : pas d'exacerbation, arrêt des CSO, normalisation de la fonction pulmonaire (FEV1 > 80%), ACQ6 ≤ 1.5.

Chance de rémission meilleure chez des patients avec une maladie de plus courte durée et moins grave

→ Intervention précoce des biologiques pour résultats optimaux ?

4 – Perspectives : Quand l'introduire !?

Extension d'indications :

- PNS, Dermatite atopique (pemphigoïde bulleuse? Dupilumab), GEPA, SHE...BPCO / ACOS
- Augmentation des prescriptions → Coût en baisse ?

Bonne tolérance :

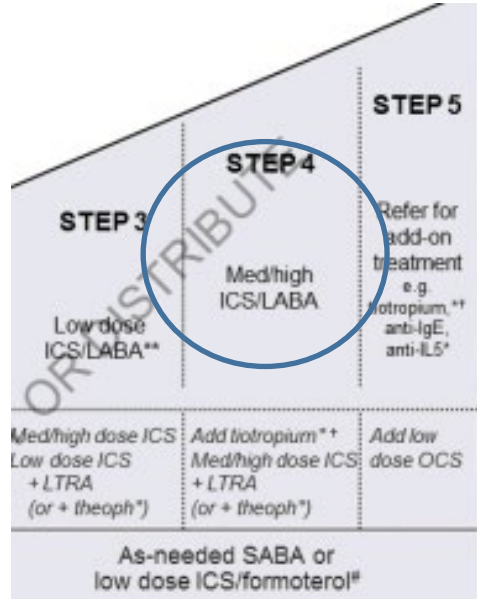
- Indications en pédiatrie
- cf RCP / études vraies vies :
 - OMALIZUMAB : Données HAS et études XPORT et Long et al., J Allergy Clin Immunol, 2014
 - MEPOLIZUMAB : Reality
 - BENRALIZUMAB : Ramsès
 - TEZEPELUMAB : Données ATS 2024
 - DUPILUMAB : Proverb

→ Biothérapies au palier 4 du GINA ?

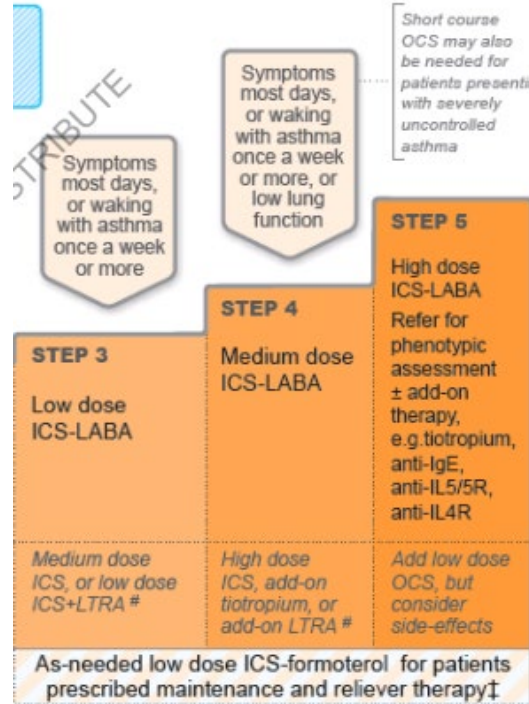


4 – Perspectives : Quand l'introduire !?

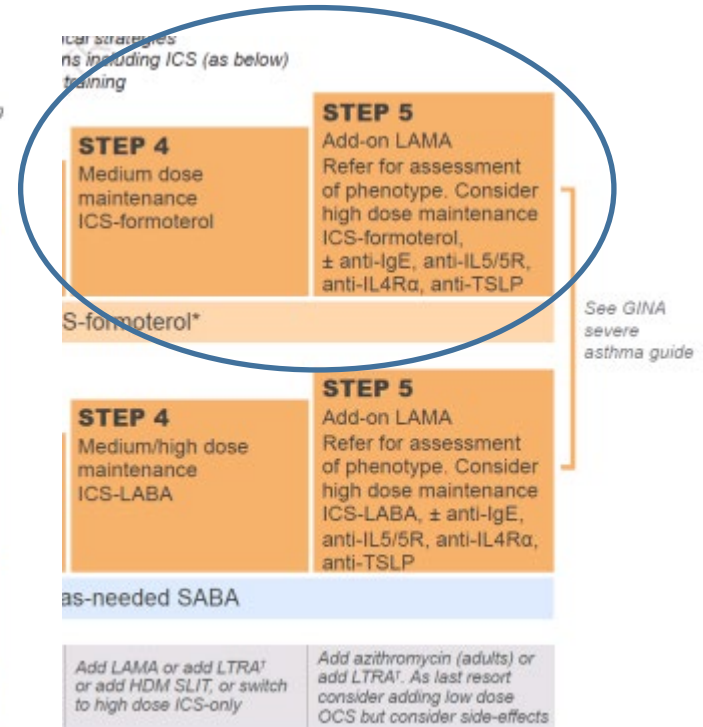
Whats new in GINA?



2018

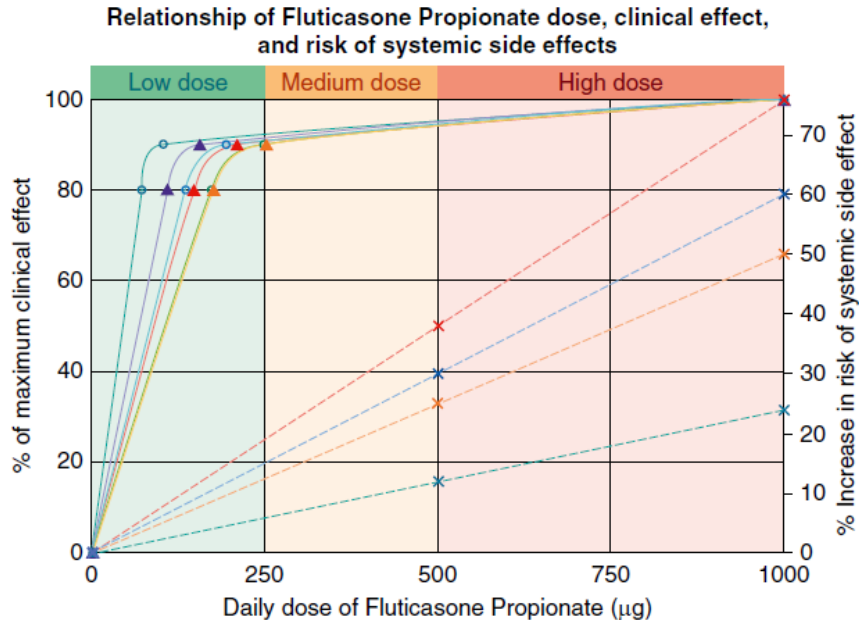


2019



2024

4 – Perspectives : Quand l'introduire !?



Efficacy outcome

- ▲ FEV1
- Morning PEF
- ▲ Evening PEF
- Use of rescue medication
- ▲ Major exacerbations
- Night awakenings

Systemic side effect

- × Adrenal insufficiency
- × Cataracts
- × Non-vertebral fracture
- × Diabetes

Inhaled Corticosteroid	Dose (µg/d)			Bioequivalence*
	Low	Medium	High	
Beclomethasone dipropionate (CFC)	200–500	>500–1,000	>1,000	1.0
Beclomethasone dipropionate (HFA)	100–200	>200–400	>400	2.5
Budesonide (DPI)	200–400	>400–800	>800	1.25
Ciclesonide (HFA)	80–160	>160–320	>320	3.125
Fluticasone propionate (HFA)	100–250	>250–500	>500	2.0
Fluticasone furoate (DPI)	100	NA	200	5.0
Mometasone furoate	110–220	>220–440	>440	2.25

Definition of abbreviations: CFC = chlorofluorocarbon propellant; DPI = dry powder inhaler; HFA = hydrofluoroalkane propellant; NA = not applicable.
 *Bioequivalence compared with beclomethasone dipropionate, derived from the stated "high dose." From reference 2.

Beasley et al, Concise Clinical Review, 2019

4 – Perspectives : Données SHAMAL

Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study

Phase 4 sur Benralizumab et CSI

Essai multicentrique, randomisé, contrôlé, en ouvert

3/1 : dose élevée → moyenne, faible et à la demande VS dose élevée

Phase de réduction : S32

Phase de maintenance : S48

22 sites sur 4 pays

Novembre 2019 à Février 2023

Réduction de dose : 117 patients / Contrôle : 37 patients

Objectif principal : nombre de patients ayant pu réduire le ttt de fond à S32

Objectifs secondaires : ACQ-5, QOL, VEMS, exacerbations, dose total CSI

Jackson et al, The Lancet, 2024

4 – Perspectives : Données SHAMAL

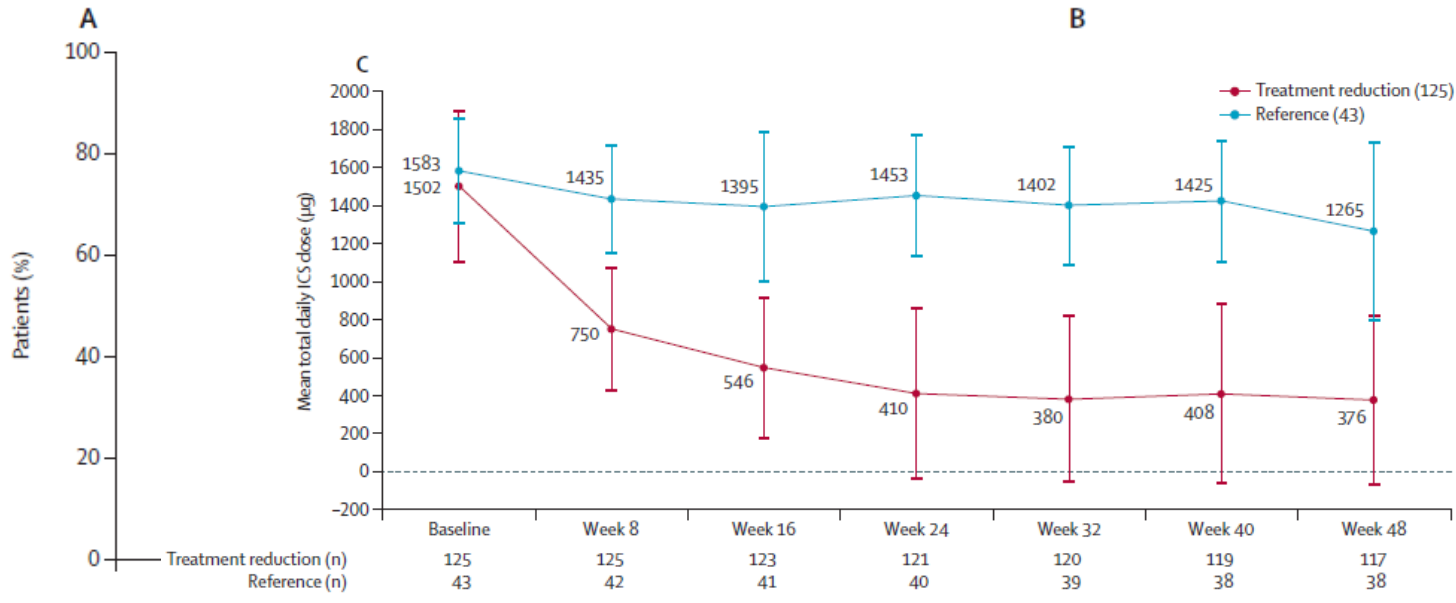
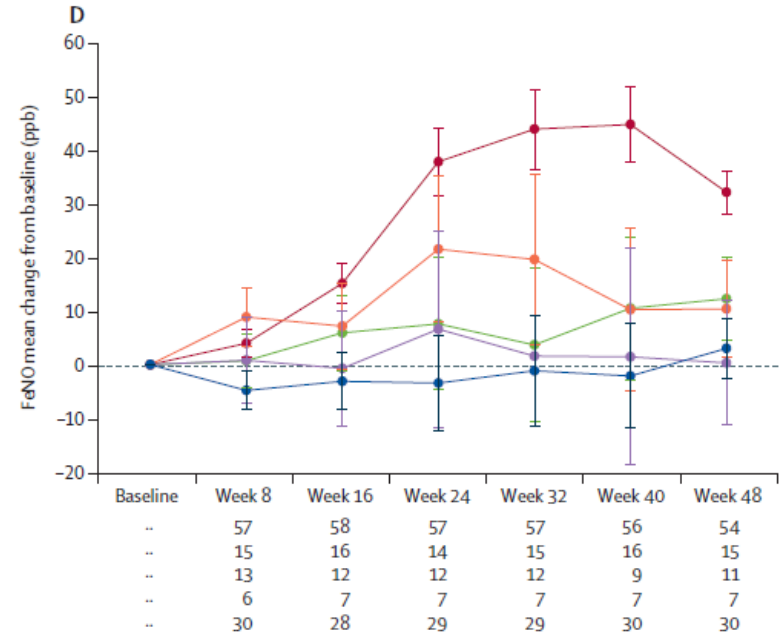
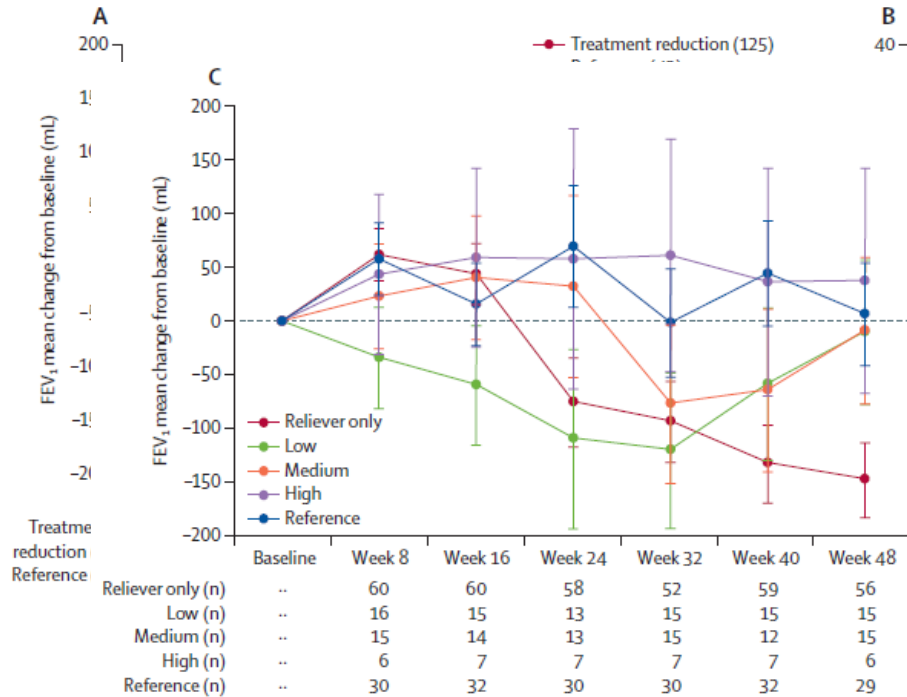


Figure 2: Reductions in ICS-formoterol maintenance dose throughout the study

(A) Patients reducing their ICS-formoterol maintenance dose at the end of the reduction period (week 32). (B) Patients maintaining their week-32 dose throughout the maintenance period (week 48; n=118). (C) Changes in mean total daily ICS dose throughout the study. Proportions were calculated using the number of patients with a non-missing dose at week 32 and week 48 as the denominator. ICS=inhaled corticosteroids.

Jackson et al, The Lancet, 2024

4 – Perspectives : Données SHAMAL



Jackson et al, The Lancet, 2024

4 – Perspectives : Données SHAMAL

	Exacerbations, n	Total follow-up, years	Annual exacerbation rate (95% CI)	Rate ratio (95% CI)
Reduction period				
Treatment reduction (n=125)	11	75.54	0.15 (0.08–0.26)	3.67 (0.49–27.55)
Reference (n=43)	1	25.19	0.04 (0.01–0.28)	..
Maintenance period				
Treatment reduction (n=125)	5	35.96	0.14 (0.06–0.33)	0.39 (0.11–1.39)
Reference (n=43)	4	11.32	0.35 (0.14–0.90)	..
Entire study period				
Treatment reduction (n=125)	16	111.83	0.14 (0.09–0.23)	1.05 (0.41–2.68)
Reference (n=43)	5	36.61	0.14 (0.06–0.31)	..

Jackson et al, The Lancet, 2024

4 – Perspectives : d'autres molécules à venir ?



Thérapeutiques : Clinical trial gov :

- asthme sévère + phase 2 = 64 résultats
 - acs monoclonaux inhalés
 - acs anti IL23 (risankizumab, étude négative)
 - acs anti ST2 (astegolimab, étude positive y compris non T2)
- Depemokimab : 1 injection tous les 6 mois

4 – Perspectives : d'autres molécules à venir ?

Twice-Yearly Depemokimab in Severe Asthma with an Eosinophilic Phenotype

Phase 3A

DEPEMOKIMAB

Acs anti-IL5 à haute affinité et à demi-vie longue

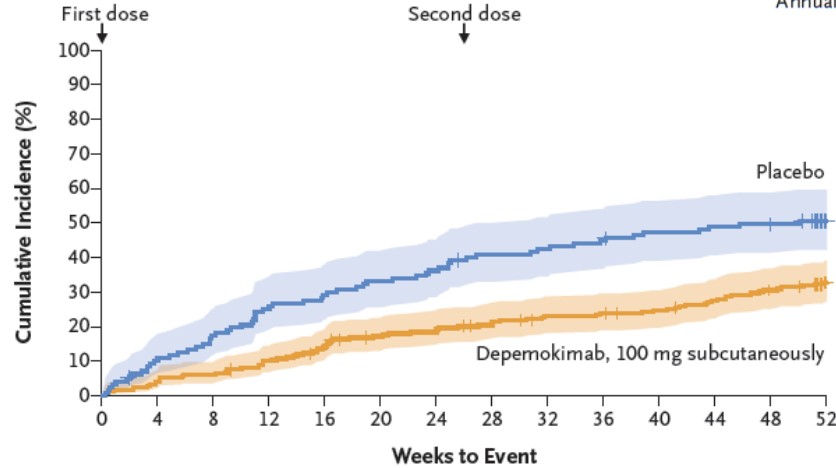
1 injection / 6 mois

Diminution du taux annualisé d'exacerbations dans l'asthme sévère éosinophilique

Jackson et al., NEJM, 2024

4 – Perspectives : d'autres molécules à venir ?

- A Time to First Exacerbation in SWIFT-1
- B Time to First Exacerbation in SWIFT-2



No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Placebo	128	114	105	95	90	85	81	74	72	69	65	63	62	41
Depemokimab	252	242	237	225	214	203	200	193	185	183	179	171	163	128

End Point	SWIFT-2		P Value†	Pooled Trials	
	Depemokimab (N=252)	Placebo (N=128)		Depemokimab (N=502)	Placebo (N=260)
Primary end point					
Annualized rate of exacerbati	0.56 (0.44 to 0.70)	1.08 (0.83 to 1.41)	<0.001	0.51 (0.43 to 0.60)	1.11 (0.92 to 1.33)
	No. of Patients	Patients with ≥1 Event		Patients with 0 Events	
		<i>no. (%)</i>			
	Placebo 128	64 (50)		64 (50)	
	Depemokimab 252	81 (32)		171 (68)	
	Hazard ratio, 0.53 (95% CI, 0.38–0.74)				

Jackson et al., NEJM, 2024

Conclusion



Conclusion

Asthme sévère : fréquent et hétérogène

Approche physiopathologique et phénotypique vers une prise en charge de plus en plus personnalisée

Les CSI ont la vie dure mais résistent

Élargissement de la place des biothérapies

Beaucoup de données, pas d'études comparatives entre biothérapies

Nouvelles thérapeutiques biologiques à venir (cibles, mécanismes et modalités d'administration variés)

Nouveaux facteurs prédictifs de la réponse aux traitements?

Algorithmes décisionnels en évolution constante mais

Tenir compte du phénotype, du profil et historique du patient, des comorbidités, de la dispensation et du coût

RCA avant L'IA : help ?





Merci de votre attention

