



Biothérapies anti-éosinophiliques : de l'asthme au SHE

Pr Camille Taillé

Service de pneumologie,

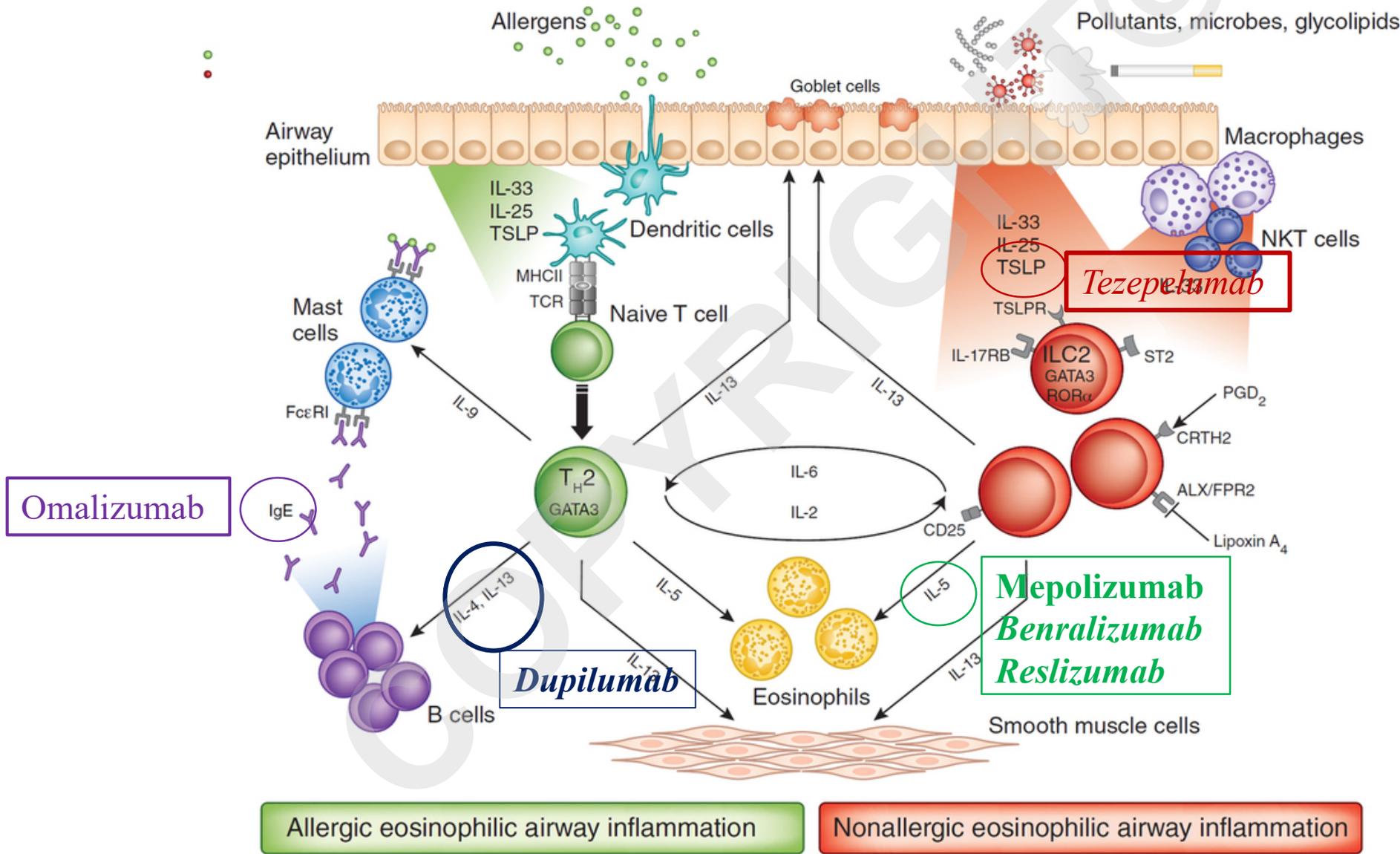
Centre de Compétence des maladies pulmonaires rares,

Hôpital Bichat, Paris

Liens d'intérêt

- Consultante : Astra Zeneca, GSK, Sanofi, Novartis.
- Investigatrice pour des essais : Astra Zeneca, GSK, Sanofi, Novartis, Roche, Gossamerbio, Boehringer
- Aide à la recherche : Sanofi, GSK, Bayer

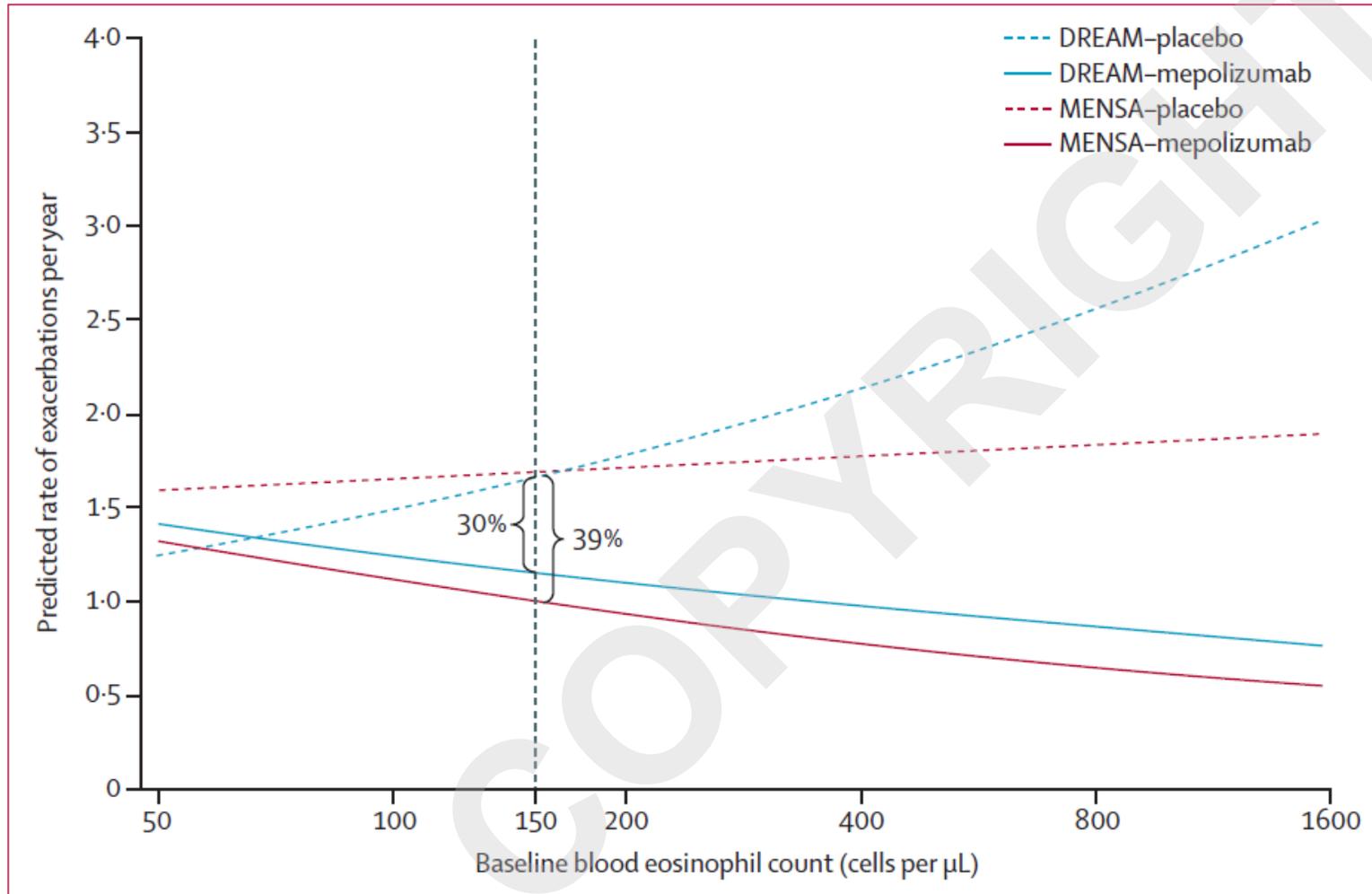
Les biothérapies anti éosinophiliques



Allergic eosinophilic airway inflammation

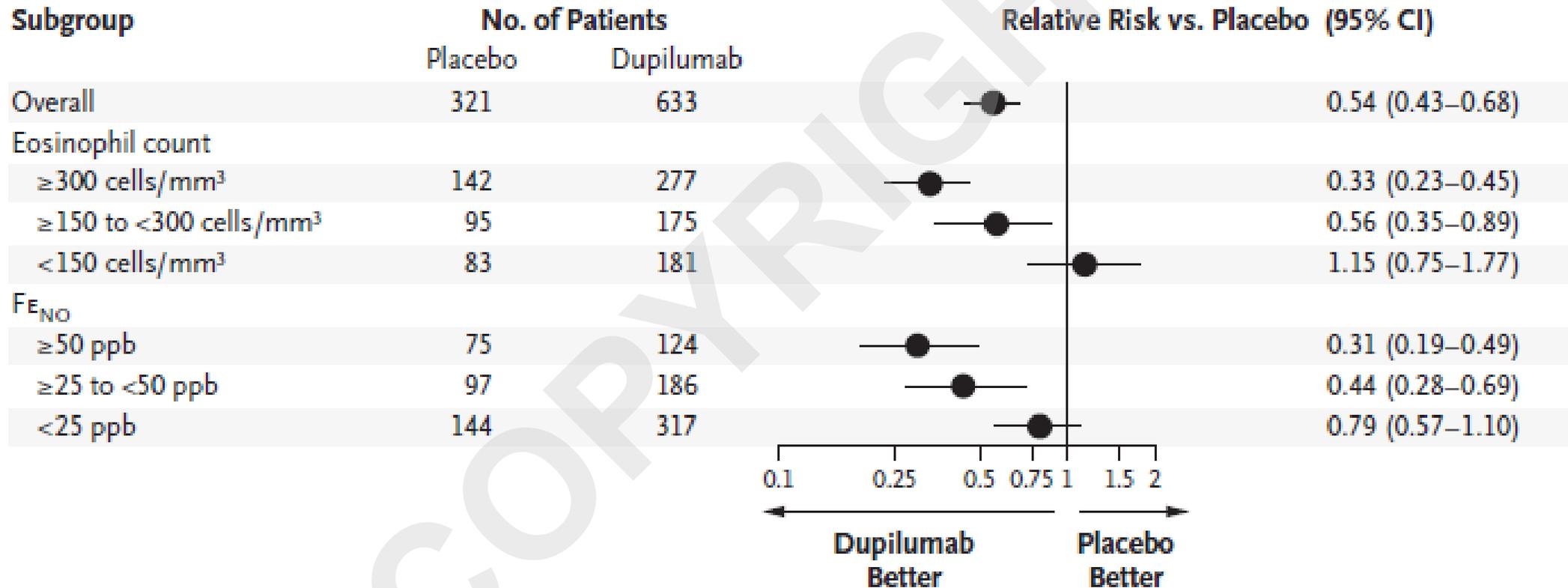
Nonallergic eosinophilic airway inflammation

De l'asthme éosinophile à l'asthme T2



De l'asthme éosinophile à l'asthme T2

B Dupilumab, 300 mg Every 2 Wk, vs. Matched Placebo

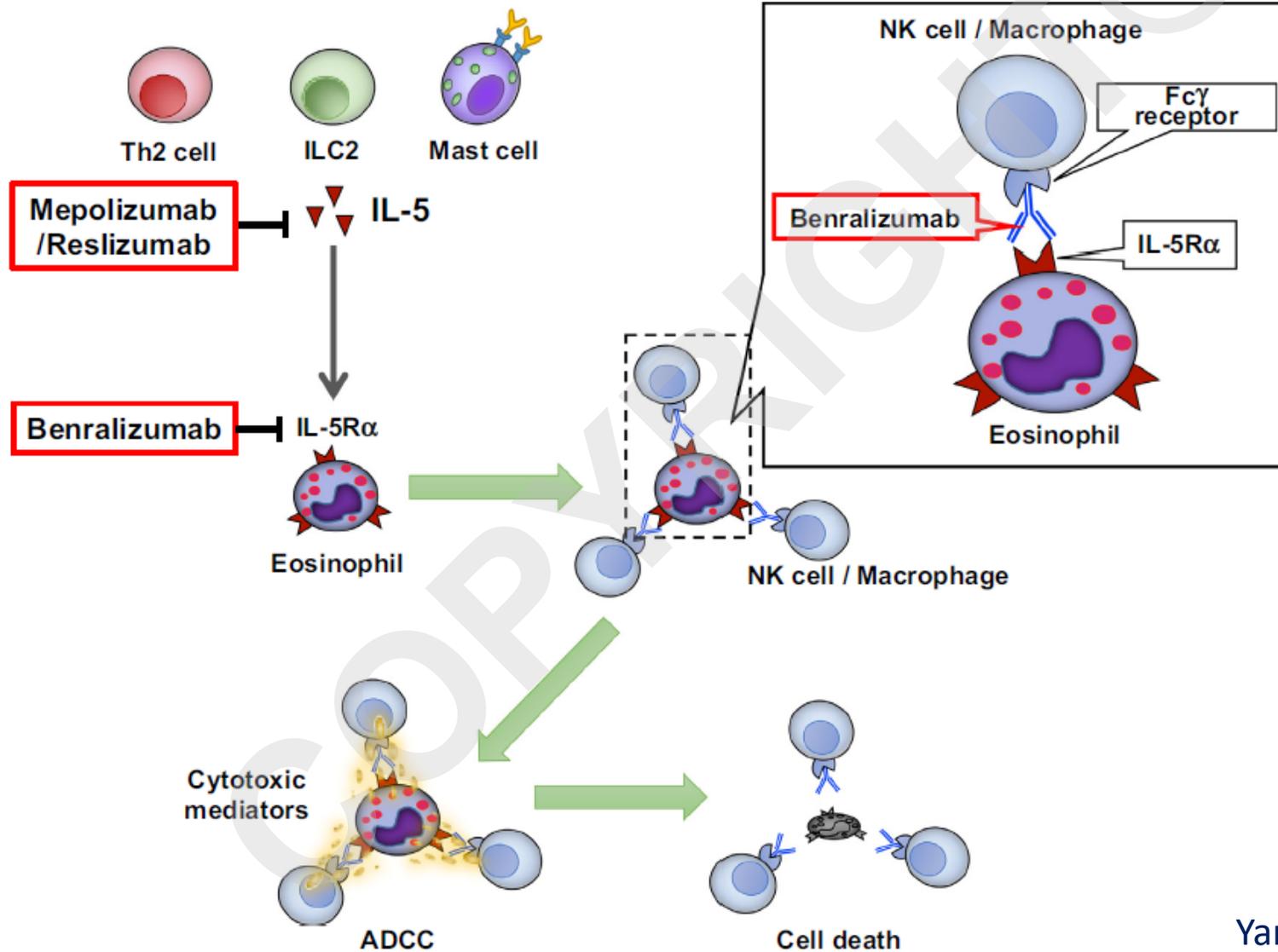


De l'asthme éosinophile à l'asthme T2

SMR	<p>La Commission considère que le service médical rendu par NUCALA est important uniquement en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes répondant aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">• un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{L}$ dans les douze derniers mois ;• ET<ul style="list-style-type: none">○ au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ;○ OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.
-----	---

Motif de l'examen	Inscription des présentations à 200 mg Extension d'indication pour la présentation à 300 mg
Indications concernées	<p>DUPIXENT est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction du monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée (voir rubrique 5.1), chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.</p> <p>La rubrique 5.1 du RCP précise que « les recommandations thérapeutiques de l'asthme définissent l'inflammation de type 2 comme une éosinophilie ≥ 150 cellules/μl et/ou FeNO ≥ 20 ppb »</p>

Anti IL-5 ou anti IL-5R ?



Qu'attend-on des biothérapies dans l'asthme ?

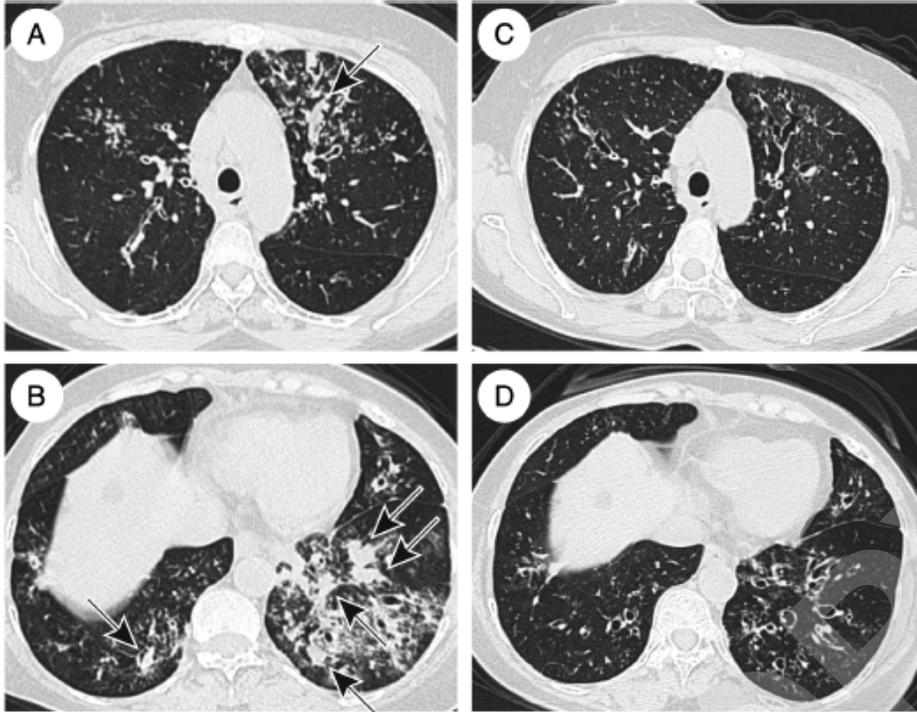
Essais randomisés :

	Exacerbations	Epargne des corticoïdes	VEMS	Contrôle	Qualité de vie
Omalizumab	X	XX	XX	XX	XX
Mepolizumab	X	X	XX	XX	XX
Benralizumab	X	X	XX	XX	XX
Dupilumab	X	X	X	XX	XX

X Objectif primaire atteint

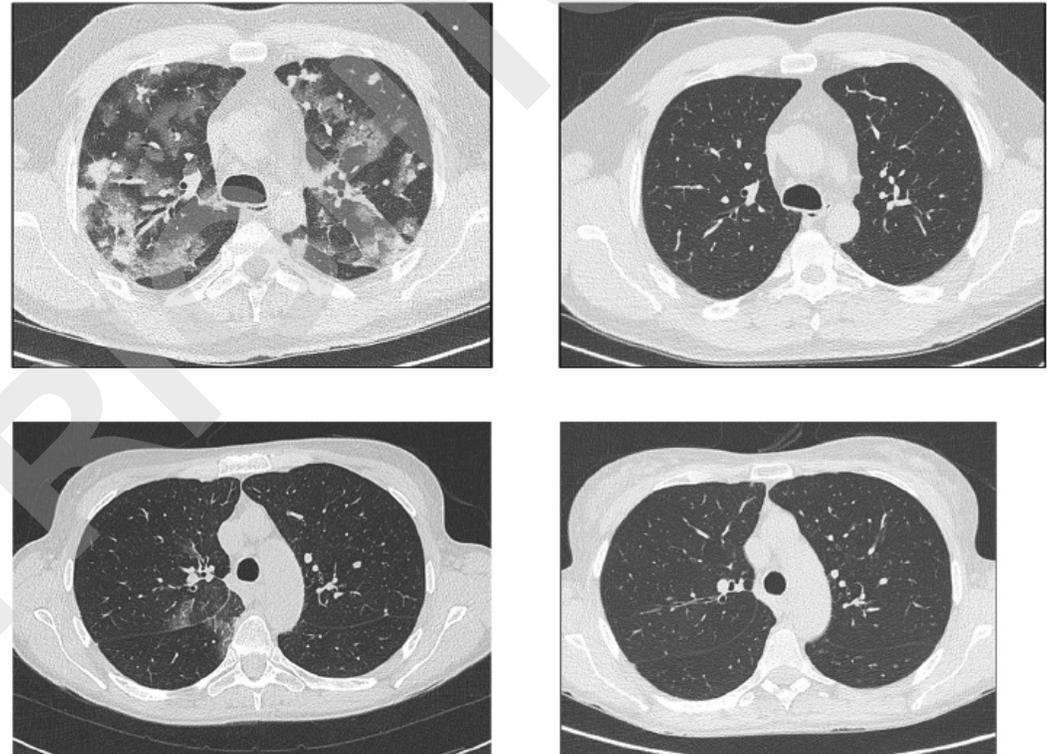
XX Objectif secondaire ou études *post-hoc* atteint

Autres indications potentielles des anti IL-5 ?



ABPA

Mepo 6 references Pubmed
Dupi 1 reference Pubmed



Baseline HRCT

HRCT at 6 months treatment

Pneumonie chronique à éosinophiles

Mepo 6 references
Benra 4 references

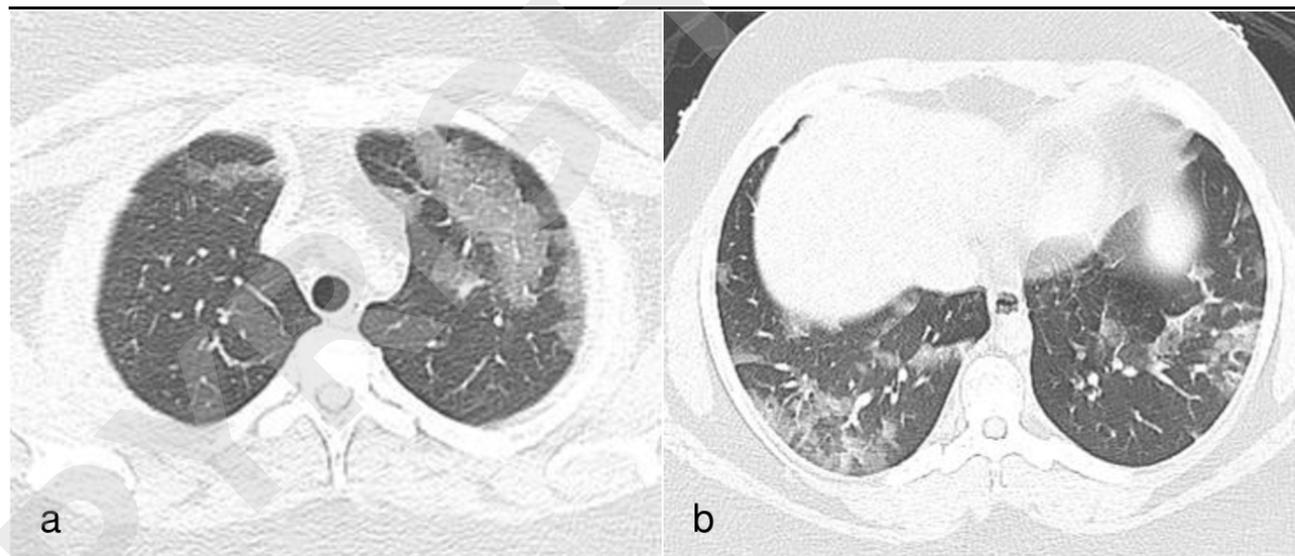
Matsumoto, *Respirol Case Report*, 2019
Brenard, *Lung*, 2020

Autres indications potentielles des anti IL-5 ?



GPEA

Mepo
Wechsler ME et al. N Engl J Med, 2017



SEA

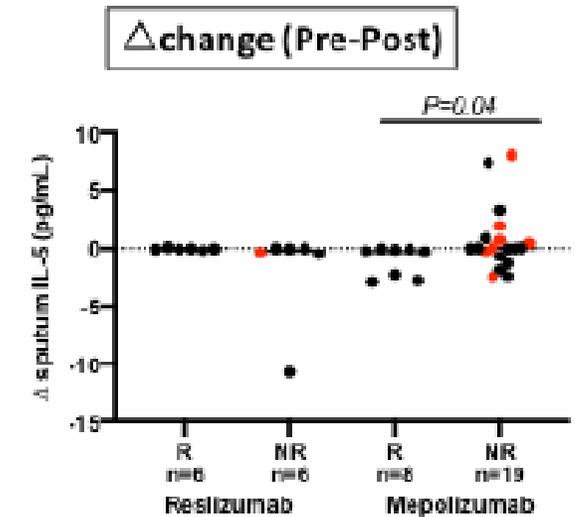
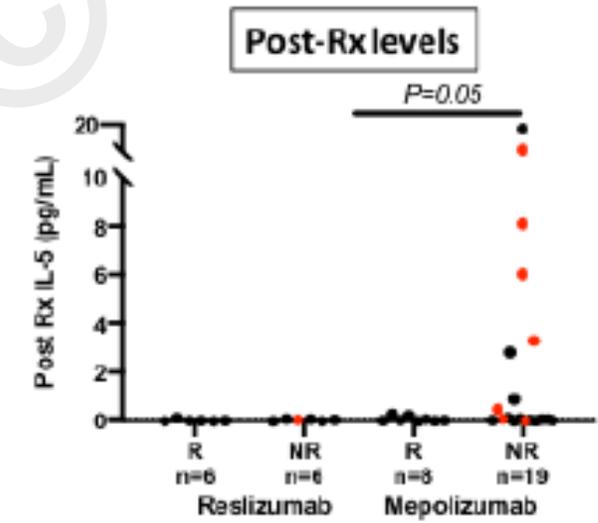
Mepo
Rothenberg, NEJM, 2008
Roufosse, JACI, 2010
Roufosse, JACI, 2020
Benra
Kuang, NEJM, 2019

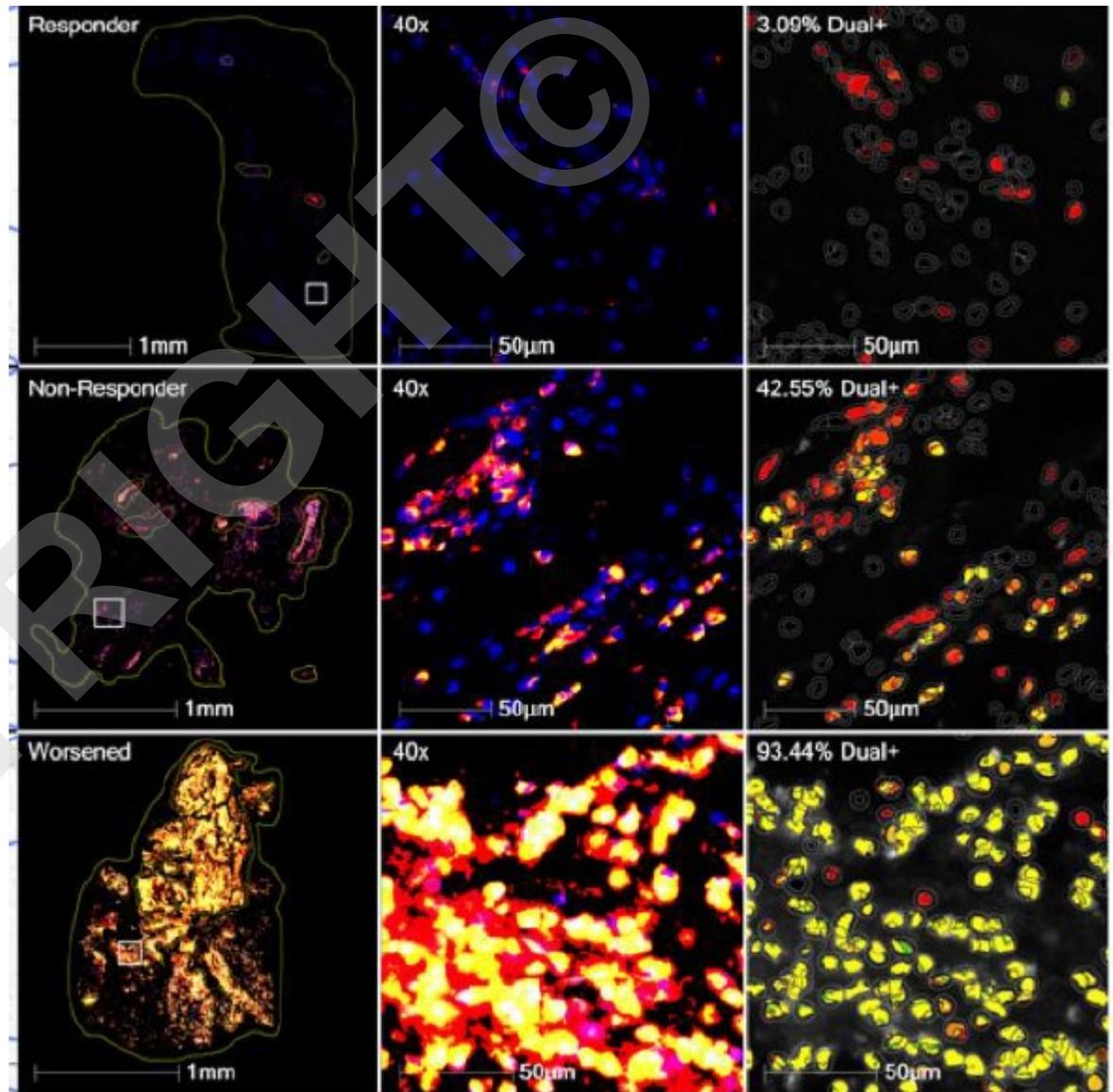
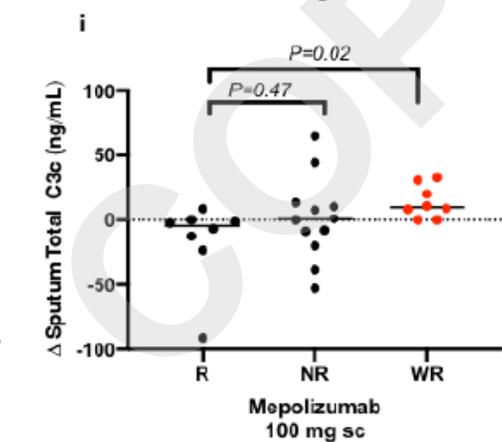
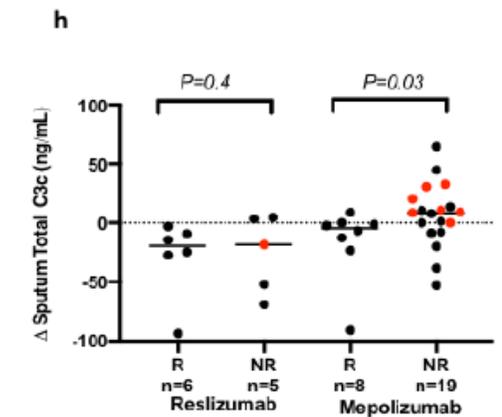
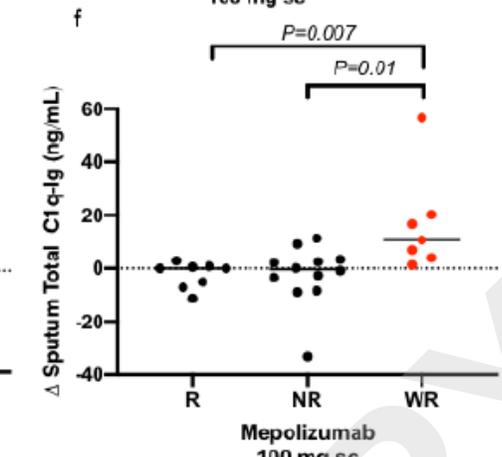
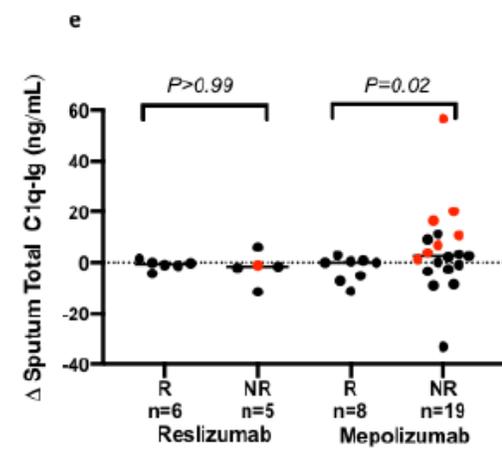
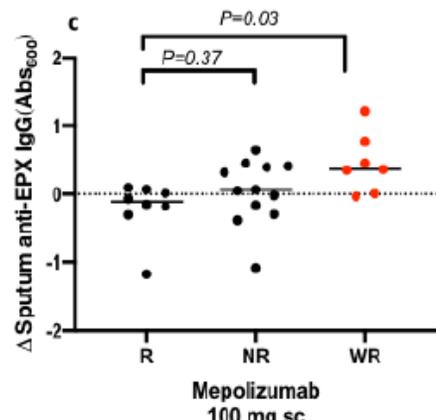
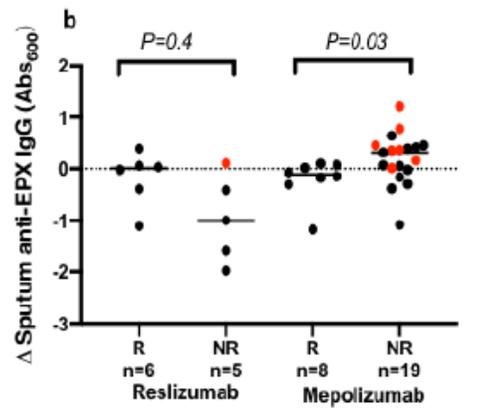
Autres indications potentielles des anti IL-5 ?

- Oesophagite à éosinophiles
- Colite à éosinophiles
- BPCO
- Dermatite atopique
- Polypose nasosinusienne
-

Eosinophile ou hyperéosinophile ? la dose est-elle importante ?

Clinical parameters for patients included in analysis (n=250)	Responders Total = 143		Non-responders Total = 107		p-value [#]
	Observed sample size	Statistic	Observed sample size	Statistic	
Male, n (%)	143	77 (54)	107	54 (50)	0.688
Age (years)	143	57 ± 13.9	107	54 ± 12.6	0.119
BMI (kg/m ²)	134	29.0 ± 6.1	104	29.1 ± 6.1	0.840
Oral corticosteroids (prednisone), n (%)	143	71 (50)	107	70 (65)	0.018*
Dose of prednisone (mg/daily)	71	11.3 ± 6.8	70	13.8 ± 10.1	0.087
Duration of prednisone (years)	45	6.55 ± 5.32	55	8.01 ± 7.1	0.245
Asthma onset in adulthood, n (%)	112	90 (80)	90	80 (89)	0.145
Pre Blood Eos (x10 ⁹ /L)	140	0.56 ± 0.54	107	0.57 ± 0.72	0.909
Sputum Eos Pre (% of total cell count)	91	21.7 ± 22.7	69	18.7 ± 19.5	0.376

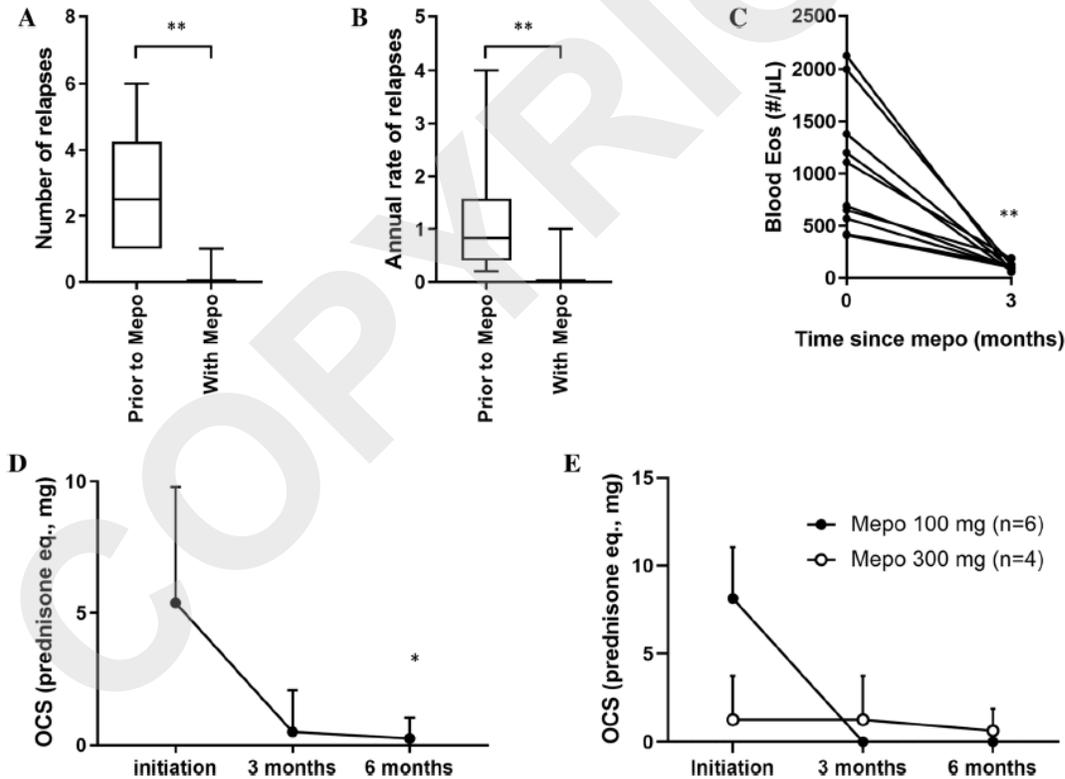




Mépolizumab : la dose est-elle importante ?

Pneumopathie chronique à éosinophiles

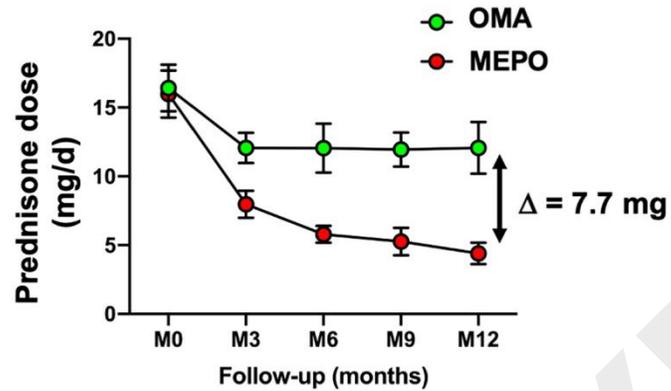
Gender, M/F	5/5
Age, years (median, range)	48 (22–65)
Blood eosinophils at diagnosis, $N/\mu\text{L}$ (median, range)	2035 (720–22,860)
BAL eosinophil percentage at diagnosis (median, range)	30 (19–95) ^a
Blood eosinophils at baseline (mepolizumab initiation), $N/\mu\text{L}$ (median, range)	900 (410–2130)



Mépolizumab : la dose est-elle importante ?

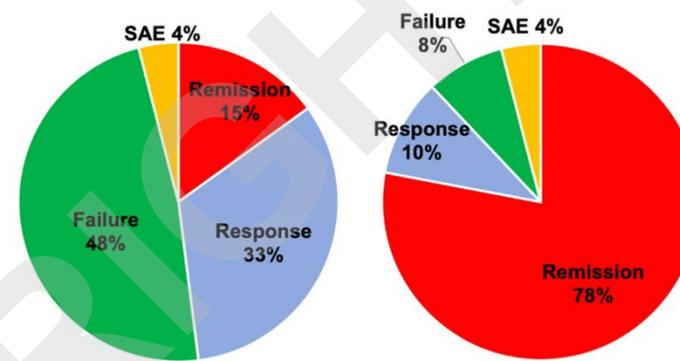
EGPA

C

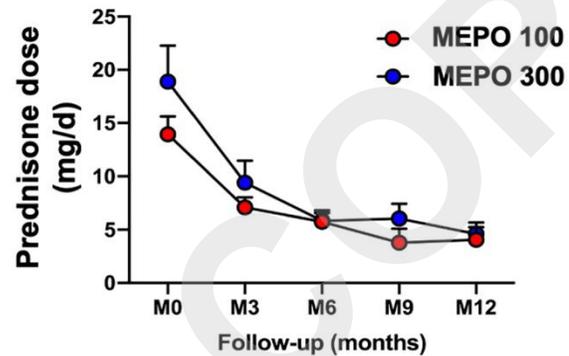


D

Omalizumab (OMA) Mepolizumab (MEPO)

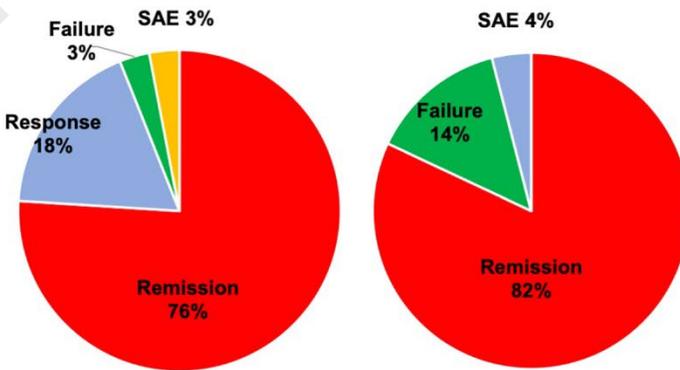


E



F

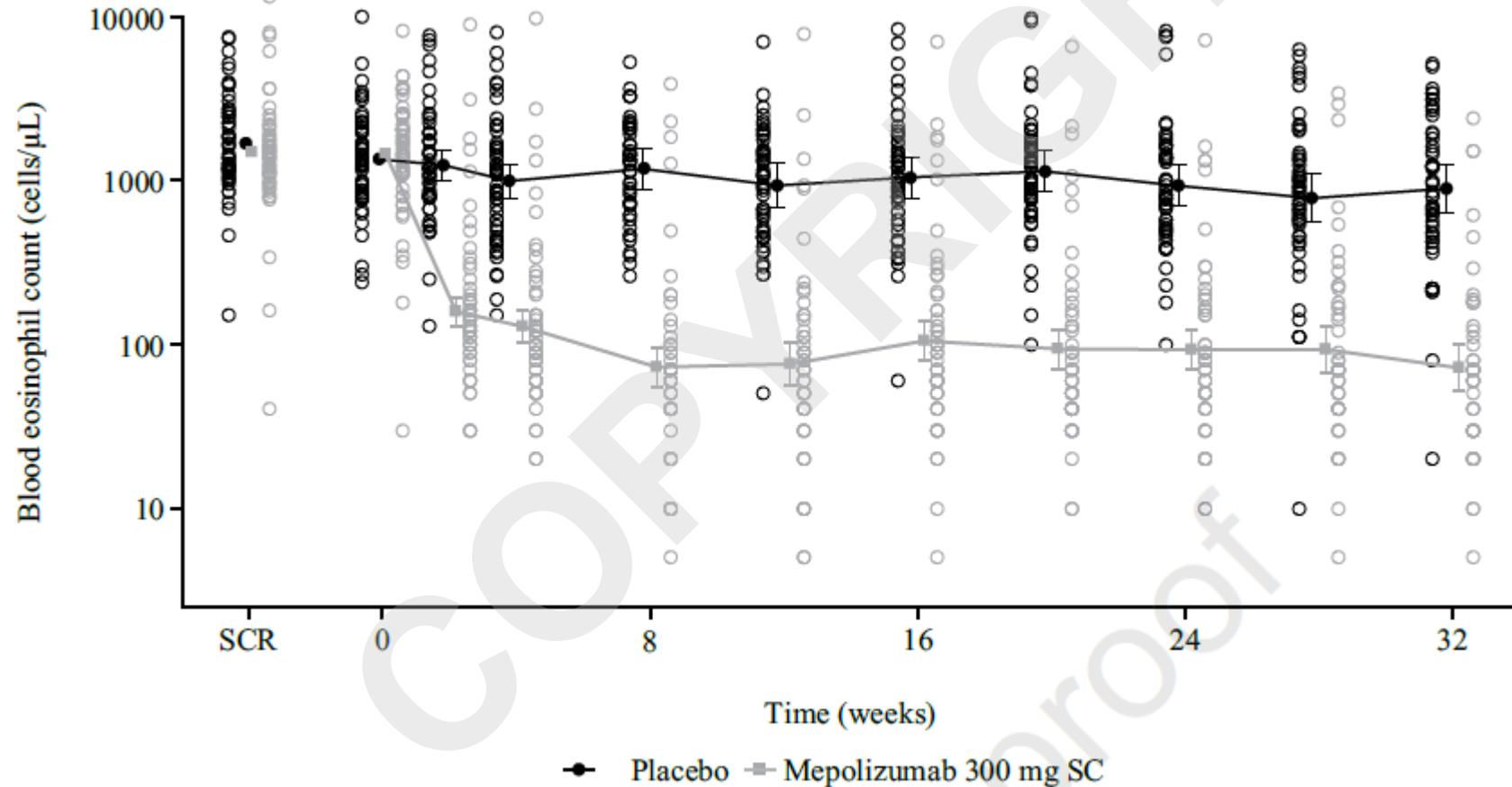
MEPO 100 mg/month MEPO 300 mg/month



51/147 patients

Mépolizumab : la dose est-elle importante ?

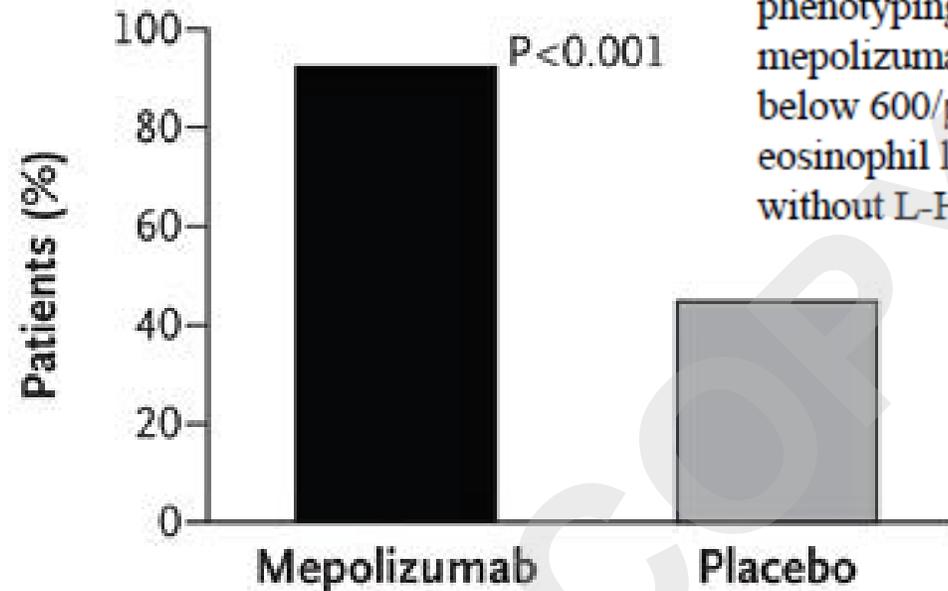
HES (FIP1L1neg) mepo 300 mg/mois SC



Mépolizumab : la dose est-elle importante ?

HES (FIP1L1 neg) mepo 750mg/mois IV

C Blood Eosinophil Count of $<600/\mu\text{l}$
for ≥ 8 Consecutive Wk

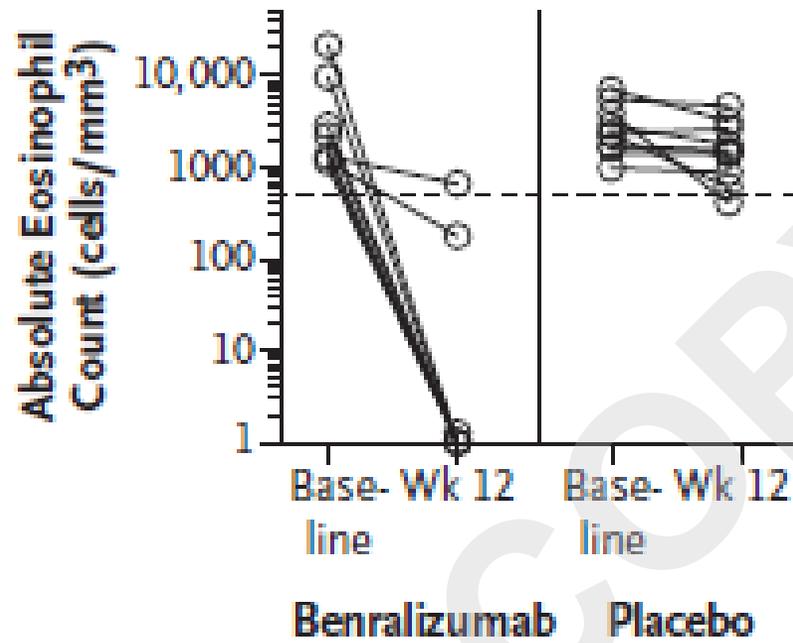


phenotyping studies, excluding those with lymphoma). L-HES subjects treated with mepolizumab were also more likely than those receiving placebo to achieve an eosinophil count below $600/\mu\text{l}$ for 8 weeks and for the duration of the trial, but were less likely to maintain eosinophil levels below $600/\mu\text{l}$ during the entire trial than mepolizumab-treated subjects without L-HES (71% versus 100%, respectively; $p=0.045$).

Benralizumab : la dose est-elle importante ?

HES (FIP1L1 neg) benra 30mg/mois SC

B Eosinophil Count at Baseline and 12 Weeks



2 échecs : mutations JAK2
3 rechutes : L-HES

Questions pour le futur : définir les répondeurs ?

	Critères
Asthme	Contrôle, QoL, corticoïdes, exacerbations, VEMS, hospitalisations, avis du patient, <i>GETE</i> <i>Effets sur les comorbidités ?</i>
GEPA	BVAS, corticoïdes, exacerbations, contrôle de l'asthme
HES	Eosinophilie sanguine, corticoïdes, exacerbations , BFI

Critères composites ?

Critères individuels ?

« stopping rules » ?

....

Questions pour le futur : éosinophilie sanguine ou tissulaire ?

Prélevé le 04/08/2020 Reçu le 06/08/2020

Prescripteur : Pr Bruno CRESTANI
Correspondant(s) :

Antécédents 16BG20601

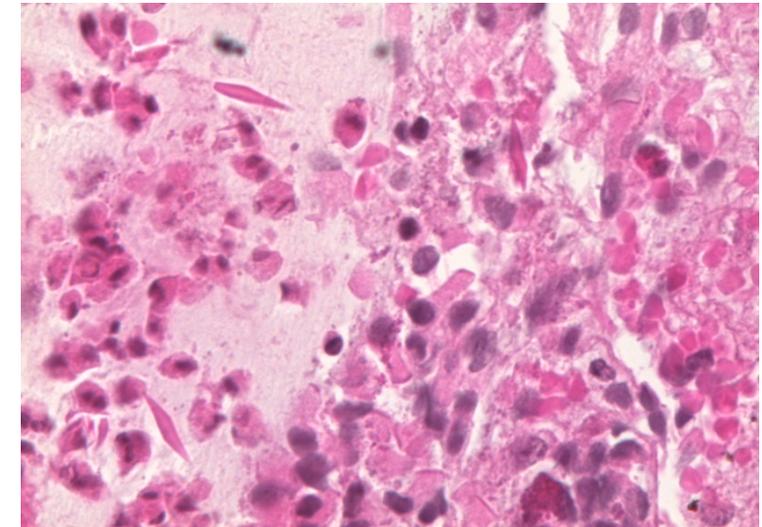
COMPTE-RENDU ANATOMO-PATHOLOGIQUE

EXPECTORATION INDUITE

Renseignements cliniques : asthme. Protocole COBRA.

Examen microscopique

Nombre de cellules total :	1,87 x 10 ⁵ /ml
Nombre de cellules/poids expectoration :	2 678/mg
Viabilité :	86 %
Macrophages :	25 %
Lymphocytes :	2 %
Polynucléaires neutrophiles :	17 %
Polynucléaires éosinophiles :	31 %
Cellules malpighiennes :	25 %



Homme 55 ans
Asthme éosinophile + PNS
Corticodépendant

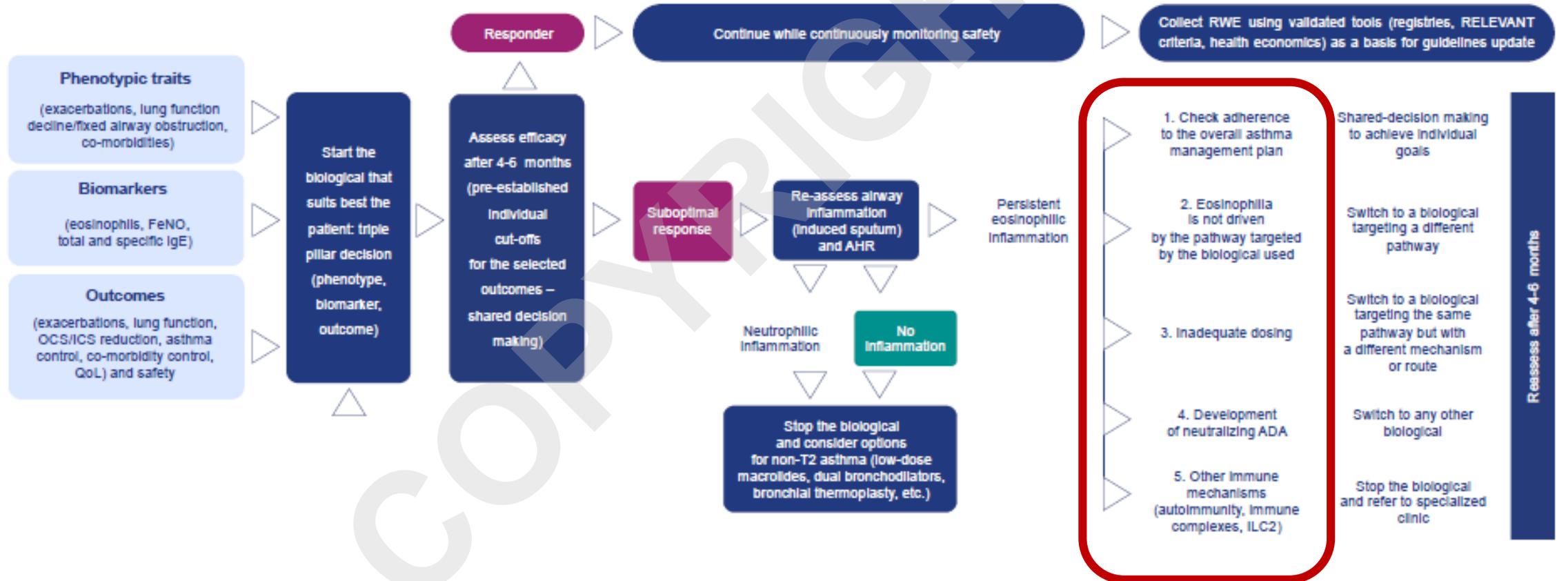
Echec omalizumab
Hyperéosinophilie symptomatique
Sous dupilumab (>10 000/mm³)

Echec mépolizumab
Sous benralizumab toutes
les 4 semaines depuis 12/19

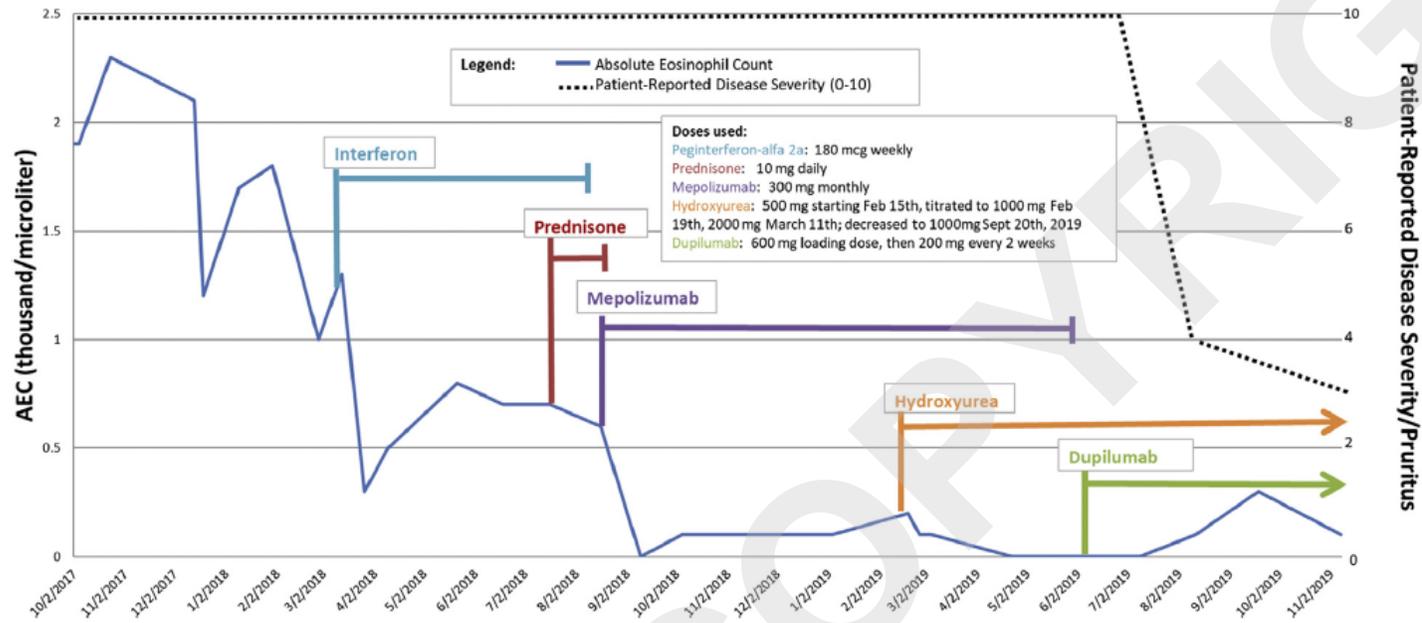
Contrôle médiocre

Polynucléaires neutrophiles	1.92-6.63	x10 ⁹ /L	7.47	⊕	7.75	⊕	5.74	5.50	rares
Polynucléaires éosinophiles		%	0.0		0.0		0.0	0.0	
Polynucléaires éosinophiles	0.05-0.55	x10 ⁹ /L	0.00	⊖	0.00	⊖	0.00	0.00	Non
Polynucléaires basophiles		%	0.1		0.1		0.1	0.2	

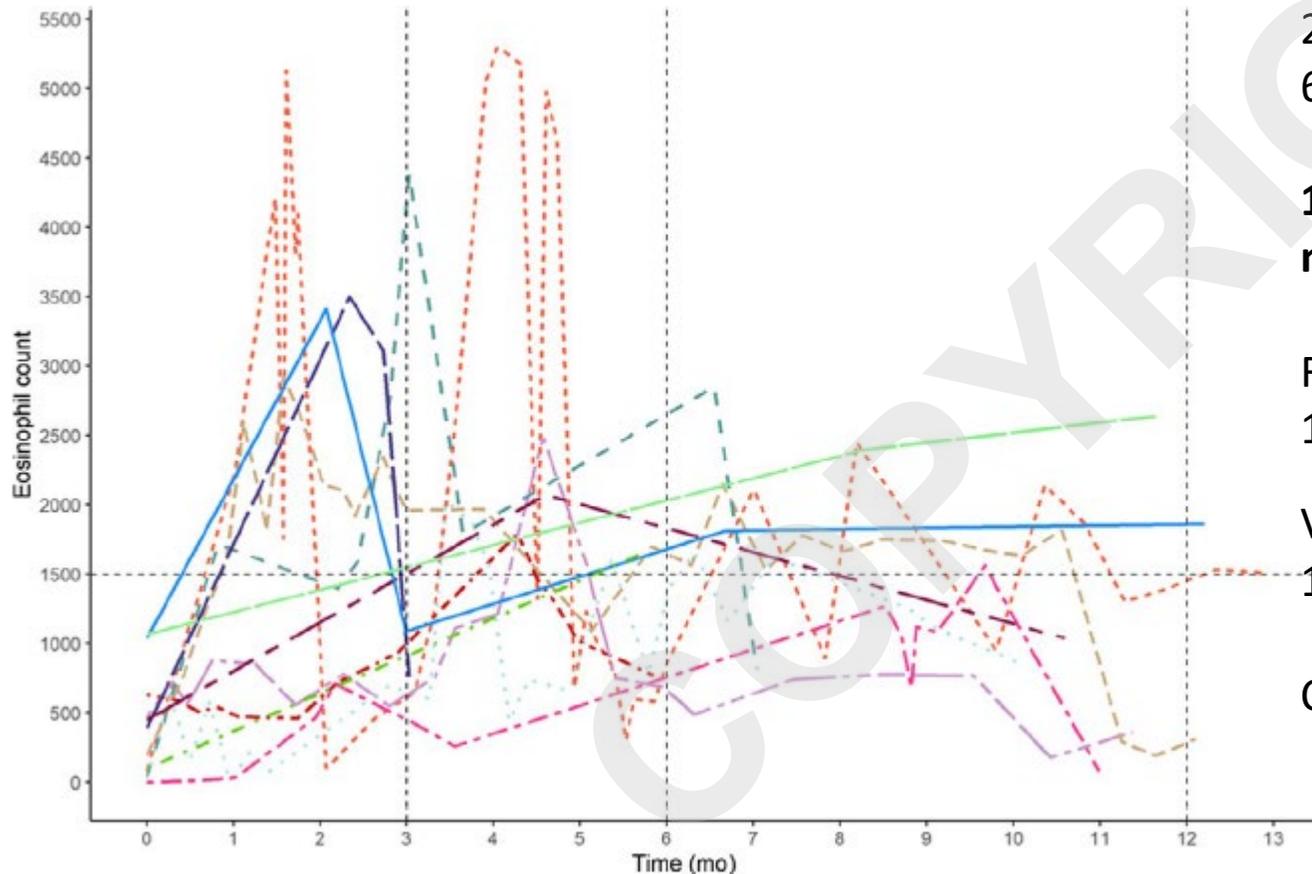
Questions pour le futur : Comment choisir la 2^e ligne de traitement ?



Questions pour le futur : Dupilumab, un traitement anti-éosinophile ?



Questions pour le futur : Dupilumab, un traitement anti-éosinophile ?



ATU

25% patients ont $\geq 1500/\text{mm}^3$ au moins une fois ,
6% ont au moins $\geq 3000/\text{mm}^3$ une fois

14% patients ont encore des eos $\geq 1500/\text{mm}^3$ après 6 mois

RCT asthme

1,2 et 13% des patients ont des eos $\geq 3000/\text{mm}^3$

Vraie vie DA

16% des patients ont $\geq 1500/\text{mm}^3$ au moins une fois

Conséquences cliniques ?

Résumé

- Intérêt évident des anti IL5/5R dans les maladies où le rôle de l'éosinophile est impliqué
- Analyser l'absence de réponse/la réponse intermédiaire :
sous dosage ? ADA ?
mécanismes de l'(hyper)éosinophilie ?
- Définir la réponse clinique et les « *stopping rules* » +++

