

FICHE

Dupixent® (dupilumab), Fasenra® (benralizumab), Nucala® (mépoulizumab), Tezspire® (tézipélumab) et Xolair® (omalizumab) dans le traitement de l'asthme sévère

Validée par le Collège le 29 février 2024

Dupixent® (dupilumab) est indiqué, **à partir de 6 ans**, en traitement de fond additionnel de **l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2**, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés (≥ 150 cellules/ μL) et/ou une fraction du monoxyde d'azote expiré élevée ($\text{FeNO} \geq 20$ ppb) chez les patients insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose élevée (ou à dose moyenne chez les enfants âgés de 6 à 11 ans) associés à un autre traitement de fond de l'asthme (β -2 agoniste inhalé de longue durée d'action [LABA] par exemple).

Fasenra® (benralizumab) est indiqué **chez l'adulte** en traitement de fond additionnel de **l'asthme sévère à éosinophiles** non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée (CSI) à forte dose associée à un LABA.

Nucala® (mépoulizumab) est indiqué, **à partir de 6 ans**, en traitement additionnel dans **l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles**.

Tezspire® (tézipélumab) est indiqué, **à partir de 12 ans**, en traitement de fond additionnel de **l'asthme sévère non contrôlé** malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond.

Xolair® (omalizumab) est indiqué **à partir de 6 ans** en traitement de fond additionnel de **l'asthme allergique persistant sévère** (dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants), avec réduction de la fonction pulmonaire ($\text{VEMS} < 80\%$), et non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un LABA.

L'essentiel

- Chez les patients ayant un asthme sévère, le traitement par Dupixent® (dupilumab), Fasentra® (benralizumab), Nucala® (mépilizumab), Tezspire® (tézipélumab) ou Xolair® (omalizumab) ne peut être débuté :
- **qu'après échec d'un traitement de fond associant au minimum un CSI à forte dose à un LABA (de préférence ayant un court délai d'action, tel le formotérol)**
- **et toujours en association à ce traitement associant CSI et LABA.**

Leur prescription est recommandée dans les situations suivantes :

Prescription de Fasentra® (benralizumab) chez l'adulte,

Prescription de Nucala® (mépilizumab) à partir de 6 ans,

uniquement SI :

- taux d'éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{L}$, dans les 12 derniers mois pour Nucala® (mépilizumab) ou à l'instauration du traitement pour Fasentra® (benralizumab)

ET :

- un des deux critères suivants :
 - survenue dans les 12 derniers mois d'au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (≥ 3 jours chacun), malgré un traitement de fond associant un CSI à dose moyenne ou élevée à un LABA (formotérol de préférence) ;
 - OU traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

Prescription de Dupixent® (dupilumab), à partir de 6 ans

uniquement SI :

- asthme insuffisamment contrôlé

ET :

- taux d'éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{L}$ et/ou Fe NO ≥ 20 ppb

Prescription de Tezspire® (tézipélumab), à partir de 12 ans

uniquement SI :

- asthme insuffisamment contrôlé

NB:

- efficacité croissante avec le nombre d'éosinophiles, comme avec les autres produits biologiques, et/ou la concentration de FeNO
- dans l'asthme corticodépendant, les résultats d'une étude ont montré que TEZSPIRE (tézipélumab) ne permet pas une épargne cortisonique.

Prescription de Xolair® (omalizumab), à partir de 6 ans

uniquement SI :

- asthme insuffisamment contrôlé

ET :

- dont la dépendance aux IgE a été établie, avec test cutané positif ou réactivité in vitro à un pneumallergène perannuel.

Asthme sévère

L'asthme sévère est défini comme un asthme non contrôlé malgré un traitement par corticoïdes inhalés à doses moyennes ou fortes, en association, au minimum à un LABA, de préférence le formotérol (de court délai d'action), correspondant aux paliers 4 ou 5 du GINA, ou nécessitant ce traitement pour parvenir au contrôle des symptômes et réduire le risque d'exacerbations.

Le diagnostic d'asthme sévère ne peut être posé qu'au terme d'une évaluation rigoureuse de 6 à 12 mois, incluant la vérification du diagnostic et du traitement, par un pneumologue, afin de distinguer les asthmes difficiles à traiter (mal contrôlés en raison d'un problème d'observance, d'une mauvaise technique d'inhalation ou de comorbidités par exemple), des asthmes sévères, après avoir éliminé des éventuels diagnostics alternatifs.

Asthme à éosinophiles

Le rôle des éosinophiles dans l'inflammation des voies aériennes chez les patients asthmatiques est démontré. La présence d'éosinophiles dans l'expectoration, dans le liquide de lavage alvéolaire ou dans le sang, permet de définir un « phénotype éosinophilique ».

Il n'existe pas de seuil déterminé de polynucléaires éosinophiles sanguins qui définisse en soi l'asthme à éosinophiles.

Dans les études disponibles, l'effet clinique de Dupixent® (dupilumab), Fasentra® (benralizumab), Nucala® (mépouzumab) et Tezspire® (tézépélumab) a été plus marqué chez les patients ayant un taux d'éosinophiles élevé.

Inflammation de type 2 :

Des éléments cliniques ou biologiques permettent d'évoquer un phénotype de type 2, sans qu'il n'y ait de critère formel. Ainsi, un asthme ayant débuté dans l'enfance, une sensibilisation allergénique suspectée par l'interrogatoire et confirmée par les tests cutanés ou la présence d'IgE spécifiques, un taux élevé d'IgE totales, une éosinophilie sanguine sont des éléments d'orientation. La fraction du monoxyde d'azote expiré (FeNO) est un autre marqueur de l'inflammation de type 2.

En pratique clinique, documenter des marqueurs de l'inflammation de type 2 permet d'identifier les patients éligibles aux biothérapies ciblant cette voie. Les mesures de l'éosinophilie sanguine, comme de la FeNO, doivent être répétées compte tenu de la grande variabilité de ces paramètres.

En cas d'éosinophilie > 1500/μL, il convient d'éliminer un autre diagnostic dont la vascularite et l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique.

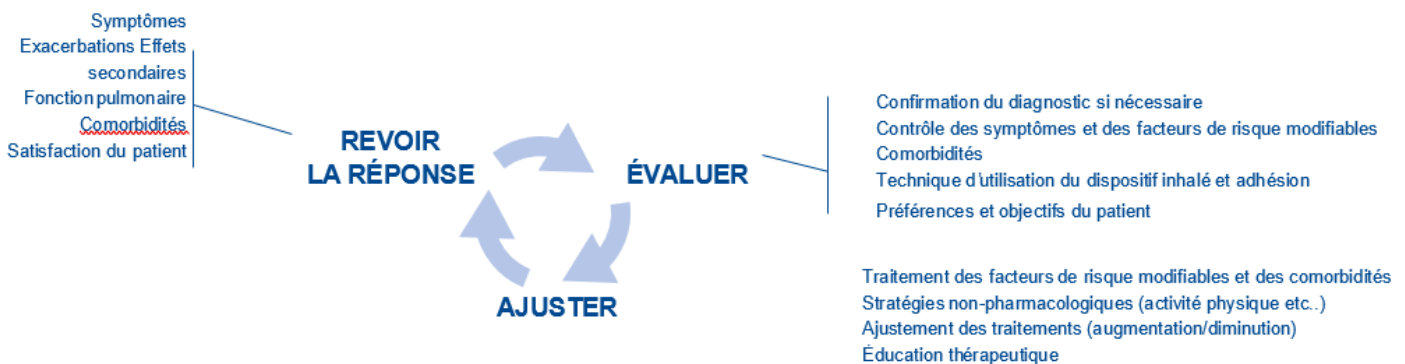
Stratégie thérapeutique

L'objectif de la prise en charge de l'asthme est de parvenir à son contrôle avec :

- à court terme, une diminution, voire une disparition, des symptômes ;
- à plus long terme, la prévention des risques de complications :
 - survenue d'exacerbations,
 - développement d'une obstruction bronchique fixée,
 - survenue d'effets indésirables liés au traitement, en particulier des corticoïdes systémiques (NB : les résultats de l'étude clinique disponible avec Tezspire® (tézépélumab) n'a pas mis en évidence d'épargne cortisonique avec le tézépélumab).

La prise en charge de l'asthme est une approche progressive qui comprend 5 paliers. Avant de conclure à un asthme non contrôlé impliquant une éventuelle escalade thérapeutique, il convient d'éliminer un diagnostic alternatif, d'évaluer l'éducation thérapeutique réalisée, l'observance au traitement, de vérifier et de corriger éventuellement la technique d'inhalation, de rechercher et traiter les facteurs aggravants (tabac, allergènes domestiques, environnement professionnel...) et les pathologies associées.

Stratégie d'adaptation du traitement de l'asthme par palier d'après GINA 2023



Chez l'adulte et adolescent à partir de 12 ans

	Palier 1	Palier 2	Palier 3	Palier 4	Palier 5
Traitements de fond et de la crise PRIVILEGIÉS L'utilisation de CSI-formotérol pour le traitement de la crise réduit le risque d'exacerbation comparé au SABA seul, et simplifie les modalités	À la demande, dose faible de CSI-formotérol (hors AMM)		Traitement de fond par dose faible de CSI-formotérol	Traitement de fond par dose moyenne de CSI-formotérol	Ajout de LAMA Après évaluation du phénotype (réunion collégiale, ou avis spécialisé) : Considérer une dose forte de CSI-formotérol ± benralizumab (anti IL5R) uniquement chez l'adulte ou dupilumab (anti IL4R), ou mépolizumab (anti IL5) ou omalizumab (anti IgE) ou tézépélumab (anti TSLP) discussion thermoplastie
Traitement privilégié de la crise : faible dose de CSI-formotérol à la demande (hors AMM)					
AUTRES OPTIONS de traitements de fond et traitement de la crise	Prendre une dose faible de CSI à chaque prise de SABA	Traitement de fond par faible dose de CSI	Traitement de fond par faible dose de CSI-LABA	Traitement de fond par dose moyenne ou forte de CSI + LABA	Ajout de LAMA et après évaluation du phénotype (réunion collégiale, ou avis spécialisé): considérer une dose forte de CSI-formotérol ± benralizumab (anti IL5R) uniquement chez l'adulte ou dupilumab (anti IL4R), ou mépolizumab (anti IL5) ou omalizumab (anti IgE) ou tézépélumab (anti TSLP) discussion thermoplastie
Traitements de la crise : SABA à la demande, ou CSI-SABA à la demande					

CSI : corticoïde inhalé

LABA : bêta2-agoniste de longue durée d'action.

LAMA : anticholinergique de longue durée d'action (tiotropium ou glycopyrronium)

SABA : β 2 agoniste de courte durée d'action

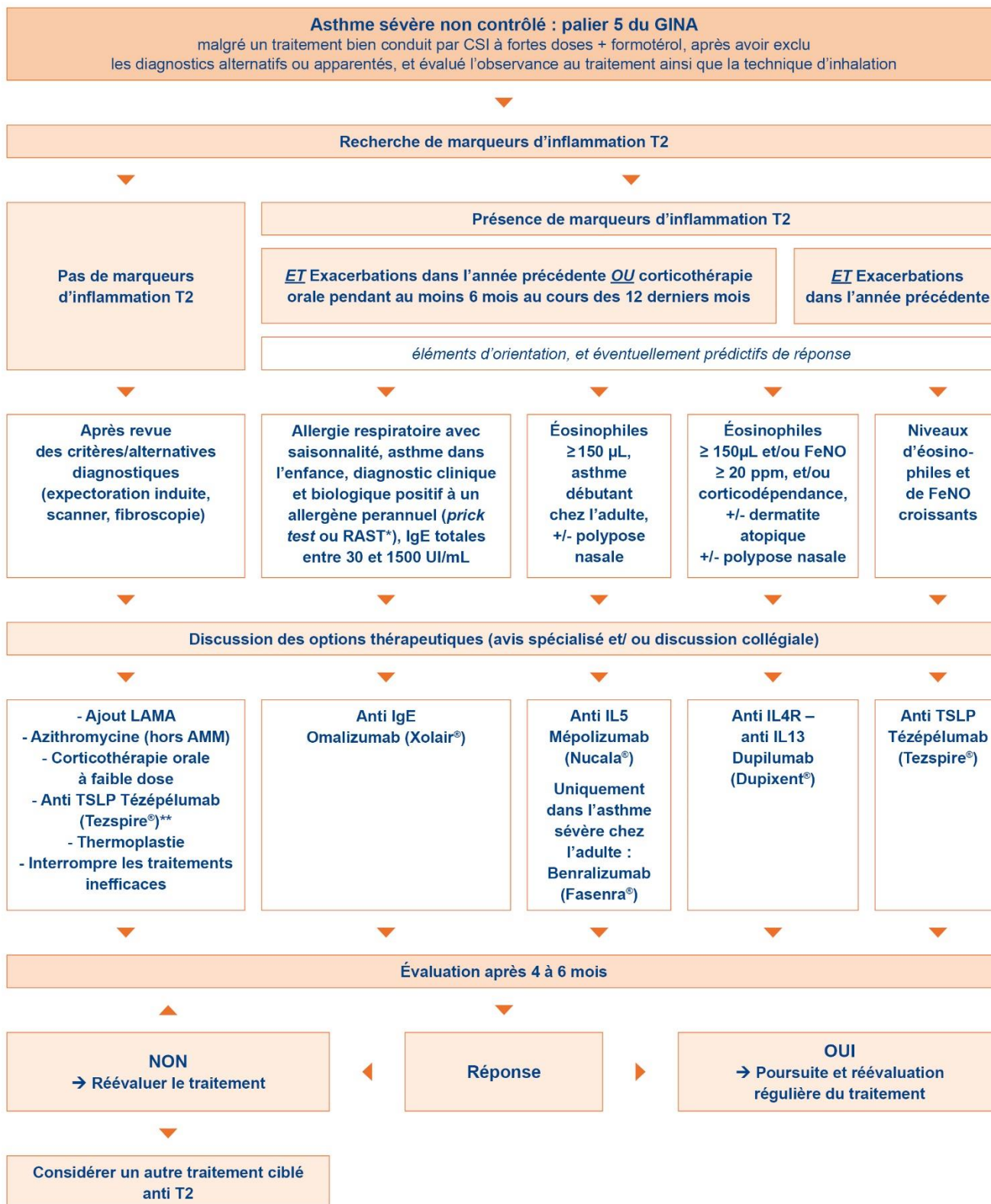
Chez l'enfant de 6 à 11 ans

	Palier 1	Palier 2	Palier 3	Palier 4	Palier 5
Traitements de fond PRIVILEGIES Pour prévenir les exacerbations et contrôler les symptômes	Prendre une faible dose de CSI à chaque prise de SABA	Traitement de fond par faible dose de CSI	Traitement de fond par dose faible ou moyenne de CSI-LABA Ou dose moyenne de CSI Ou dose très faible de CSI-formotérol en traitement de fond et de la crise	Traitement de fond par dose moyenne de CSI-LABA Ou dose faible de CSI-formotérol en traitement de fond et de la crise Consultation de spécialiste	Évaluation du phénotype (réunion collégiale, ou avis spécialisé): Considérer une dose plus forte de CSI-LABA ± dupilumab (anti IL4R), ou mepolizumab (anti IL5) ou omalizumab (anti IgE)
AUTRES options de traitements de fond (indications limitées, ou données d'efficacité ou de tolérance plus limitées)	Dose faible de CSI quotidienne	Montélukast Ou faible dose de CSI lors de chaque prise de SABA	Faible dose de CSI + montélukast	Ajout de : montélukast ou de tiotropium	En dernier recours, discussion de corticoïdes par voie orale en prenant en compte les effets indésirables
Traitements de la crise	SABA à la demande (ou faible dose de CSI-formotérol en traitement de fond et de la crise aux paliers 3 et 4)				

Évaluation du contrôle de l'asthme

Degré de contrôle des symptômes asthmatiques				
Au cours des 4 semaines précédentes, le patient a-t-il ?		Bien contrôlé	Partiellement contrôlé	Mal contrôlé
Présenté des symptômes diurnes plus de 2 fois/semaine ?	Oui	0 item « oui »	1 à 2 items « oui »	3 à 4 items « oui »
	Non			
Été réveillé la nuit par son asthme ?	Oui			
	Non			
Eu besoin d'un traitement de secours plus de 2 fois/semaine ?	Oui			
	Non			
Présenté une limitation de son activité due à l'asthme ?	Oui			
	Non			

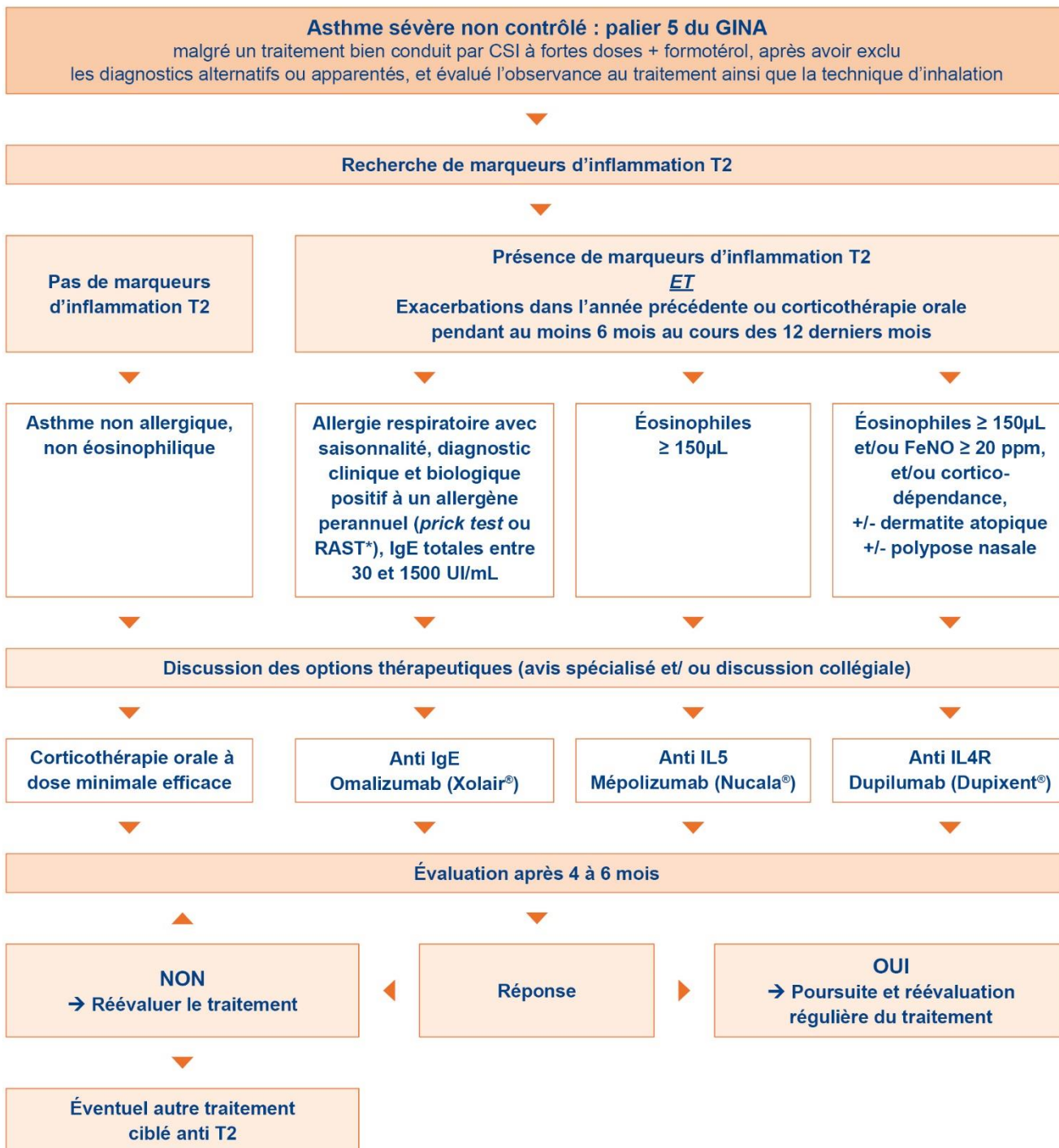
Prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé chez l'adulte et l'adolescent (à partir de 12 ans)



* RAST (Radio Allergo Sorbent Test) : test sanguin dosant la quantité d'IgE.

** Dans l'asthme corticodépendant, les résultats d'une étude ont montré que le tézépélumab (Tezpire®) ne permet pas une épargne cortisonique.

Prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé chez l'enfant de 6 à 11 ans



Posologie, durée de traitement et prix

→ La **dose recommandée** est la suivante :

– Dupixent® (dupilumab) :

Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus) cortico-dépendants, patients ayant un asthme associé à une dermatite atopique modérée à sévère ou associé à une polypose naso-sinusienne sévère : dose initiale de 600 mg par injection sous-cutanée, puis 300 mg une fois toutes les 2 semaines.

Autres situations chez l'adulte et l'adolescent : dose initiale de 400 mg par injection sous-cutanée, puis 200 mg une fois toutes les 2 semaines.

Enfants âgés de 6 à 11 ans, en injection sous-cutanée :

- De 15kg à 30kg, doses initiale et suivantes de 300mg, toutes les 4 semaines
- De 30kg à <60kg, doses initiale et suivantes de 300mg toutes les 4 semaines ou 200mg toutes les 2 semaines
- ≥60kg, doses initiale et suivantes de 200mg, toutes les 2 semaines

En cas de dermatite atopique associée, il convient d'appliquer le schéma posologique de la dermatite atopique.

– Fasenra® (benralizumab) :

30 mg par injection sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis une fois toutes les 8 semaines par la suite.

– Nucala® (mépilizumab) :

100 mg (chez l'adulte et l'enfant de 12 ans et plus) ou 40 mg (chez l'enfant de 6 à 11 ans) par injection sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines.

– Tezspire® (tézipélumab) :

210 mg de tézipélumab en injection sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines.

– Xolair® (omalizumab) :

La dose et la fréquence d'administration adaptées sont déterminées en fonction du taux initial d'IgE (UI/ml), mesuré avant le début du traitement, et du poids corporel (kg). Le taux d'IgE du patient devra être déterminé avant l'administration de la première dose par l'une des méthodes disponibles de dosage des IgE sériques totales afin de définir la dose à administrer. En fonction de ces mesures, une dose de 75 à 600 mg en 1 à 4 injections est nécessaire lors de chaque administration.

→ Ces spécialités sont destinées à un **traitement au long cours**.

→ **Médicaments d'exception sur prescription initiale hospitalière annuelle** pour les 5 médicaments.

– Dupixent® (dupilumab) : prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, médecine interne, oto-rhino-laryngologie, pneumologie, pédiatrie ou en allergologie.

– Fasenra® (benralizumab) : prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie ou en allergologie.

- Nucala® (mépoulizumab) : prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie, pédiatrie, en allergologie, et pour le dosage à 100 mg : en médecine interne, en dermatologie, en hématologie ou en oto-rhino-laryngologie.
- Tezspire® (tézipélumab) : prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie, en pédiatrie ou en allergologie.
- Xolair® (omalizumab) : prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie, pédiatrie, en oto-rhino-laryngologie, en allergologie, et en complément, pour le dosage à 150 mg : en dermatologie ou en médecine interne.
- ➔ **Prix public TTC:**
 - Dupixent® 200 mg ou 300 mg (2 seringues pré-remplies ou 2 stylos pré-remplis) : 1 181,66€
 - Fasentra® 30 mg (1 seringue pré-remplie ou 1 stylo pré-rempli) : 1 996,42 €
 - Nucala® 100 mg (1 flacon) : 917,00 €, 1 seringue pré-remplie: 917,64 €, 1 stylo pré-rempli: 917,64 €, 3 stylos pré-remplis : 2 655,36 €
 - Nucala® 40 mg (1 seringue pré-remplie) : 947,06 €
 - Tezspire® 210 mg (1 seringue pré-remplie ou 1 stylo pré-rempli) : 1007,79 €
 - Xolair® 75 mg et 150 mg (1 seringue pré-remplie) : 160,60 € (75 mg) et 319,51 € (150 mg)
- ➔ **Médicaments remboursables à 65 % et agréés aux collectivités, uniquement dans le cadre précisé en page 1 et 2.** L'examen de mesure de la FeNO n'a pas été à ce jour validé par la HAS en vue de son remboursement par l'Assurance Maladie.

Pour aller plus loin

- ➔ Avis de la Commission de la Transparence des spécialités :

Dupixent® : [Haute Autorité de Santé - DUPIXENT \(dupilumab\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/maladies/respiratoires/asthme/medicaments/avis-de-la-commission-de-la-transparence-des-specialites-dupixent)

Fasentra® : [Haute Autorité de Santé - FASENRA \(benralizumab\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/maladies/respiratoires/asthme/medicaments/avis-de-la-commission-de-la-transparence-des-specialites-fasentra)

Nucala® : [Haute Autorité de Santé - NUCALA \(mépoulizumab\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/maladies/respiratoires/asthme/medicaments/avis-de-la-commission-de-la-transparence-des-specialites-nucala)

Tezspire® : [Haute Autorité de Santé - TEZSPIRE \(tézipélumab\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/maladies/respiratoires/asthme/medicaments/avis-de-la-commission-de-la-transparence-des-specialites-tezspire)

Xolair® : [Haute Autorité de Santé - XOLAIR \(omalizumab\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/maladies/respiratoires/asthme/medicaments/avis-de-la-commission-de-la-transparence-des-specialites-xolair)

- ➔ Recommandations du GINA 2023 :

[2023 GINA Main Report - Global Initiative for Asthma - GINA \(ginasthma.org\)](https://ginasthma.org/)

- ➔ Recommandations de la SPLF 2021 :

[Recommandations pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes - Société de Pneumologie de Langue Française \(splf.fr\)](https://www.splf.fr/Recommandations-pour-la-prise-en-charge-et-le-suivi-des-patients-asthmatiques-adultes)

Ce document présente les points essentiels de la publication : **Dupixent® (dupilumab), Fasentra® (benralizumab), Nucala® (mépoulizumab), Tezspire® (tézipélumab) et Xolair® (omalizumab) dans le traitement de l'asthme sévère**, Méthode, février 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr