

Xolair et maladies allergiques



Nathalie Lambert
Praticien hospitalier
4^{ème} JAEP 23 février 2017

Service d'allergologie du Pr J Just (Centre de l'Asthme et des Allergies)
Hôpital D'enfants Armand Trousseau Paris 12



TROUSSEAU
LA ROCHE-GUYON

ASSISTANCE
PUBLIQUE  **HÔPITAUX
DE PARIS**

InsERM



UNIVERSITÉ
PIERRE & MARIE CURIE
LA SCIENCE A PARIS

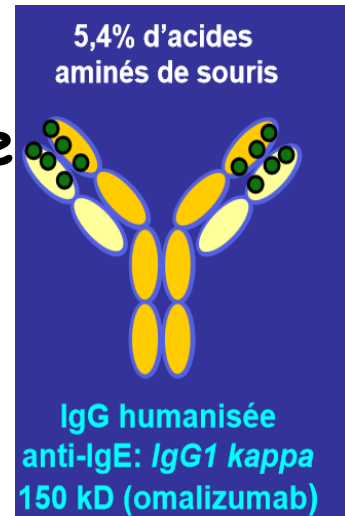
Le Xolair®: Omalizumab

- **Anti- IgE:** Anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 dirigé de manière sélective vers les immunoglobulines E (IgE) humaines.

- Prescription sur ordonnances d'exception



- **XOLAIR** est un médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.
- La prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en pneumologie, en pédiatrie, en dermatologie ou en médecine interne.

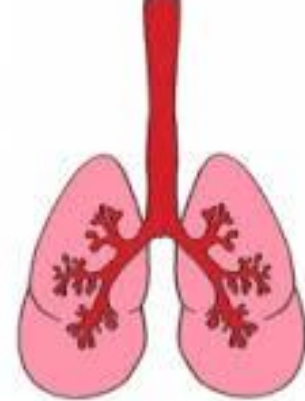


Indications

Kerato-
conjunctivite
vernale



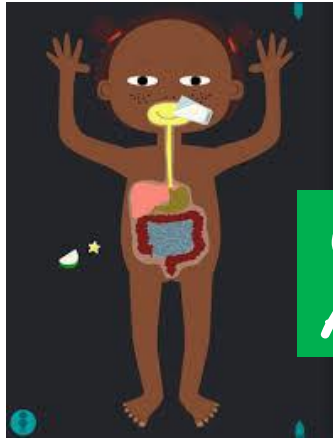
Asthme sévère
allergique



Les poumons



Allergie
alimentaire



Oesophagite
À éosinophile

?

OUI

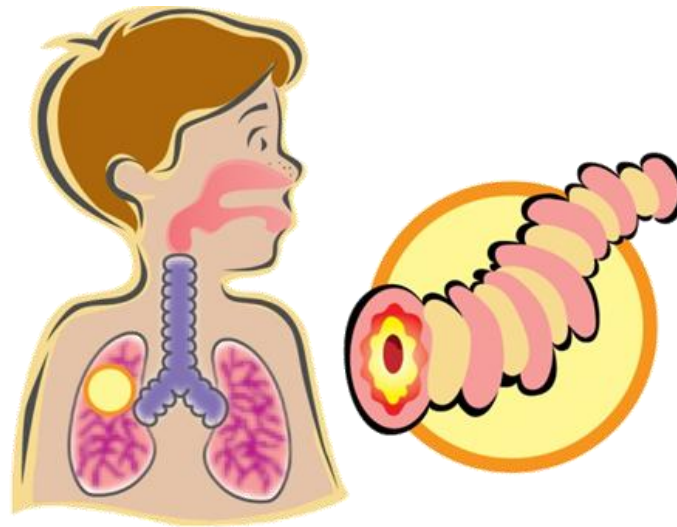
Urticaire
chronique



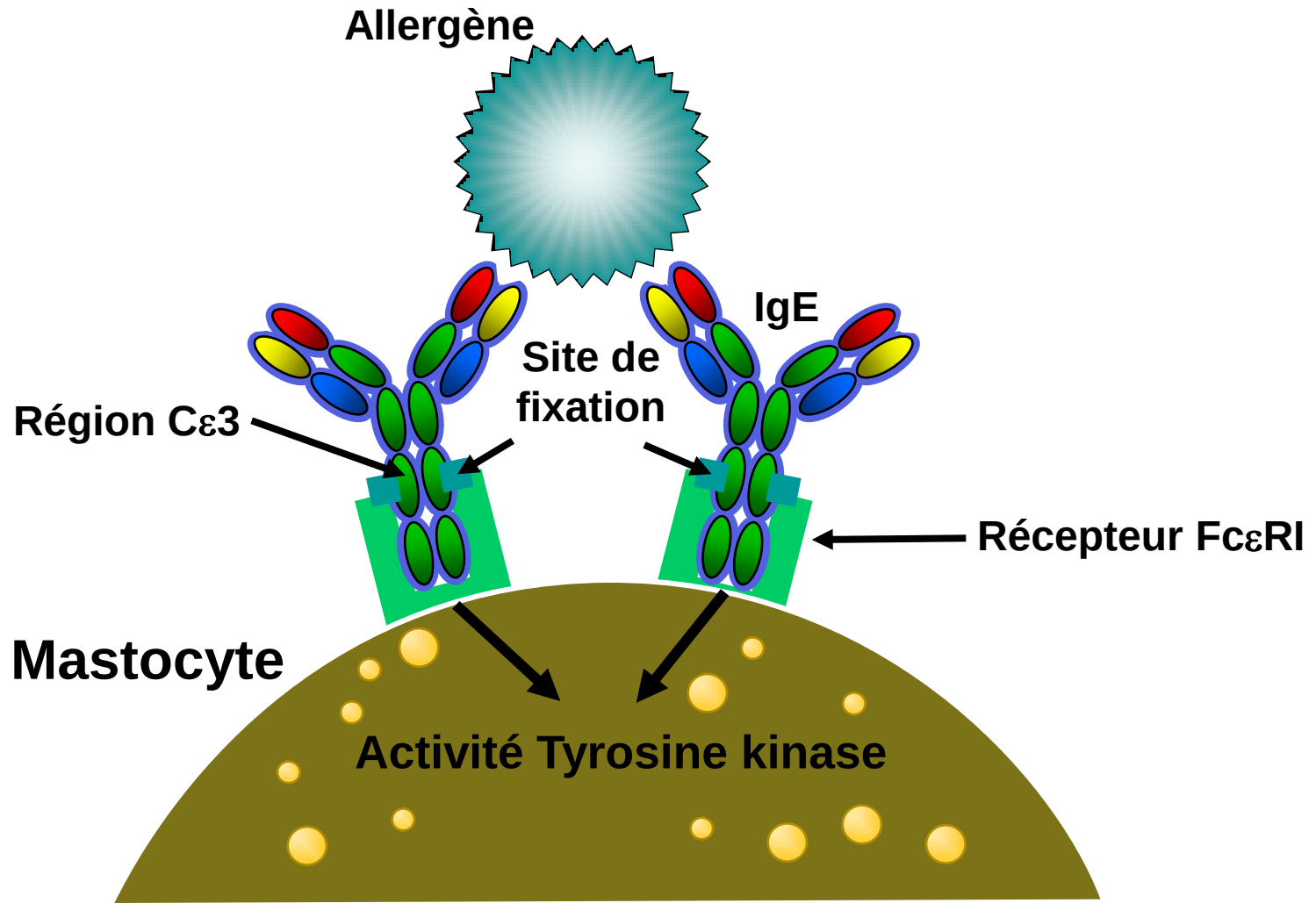
Eczéma
sévère



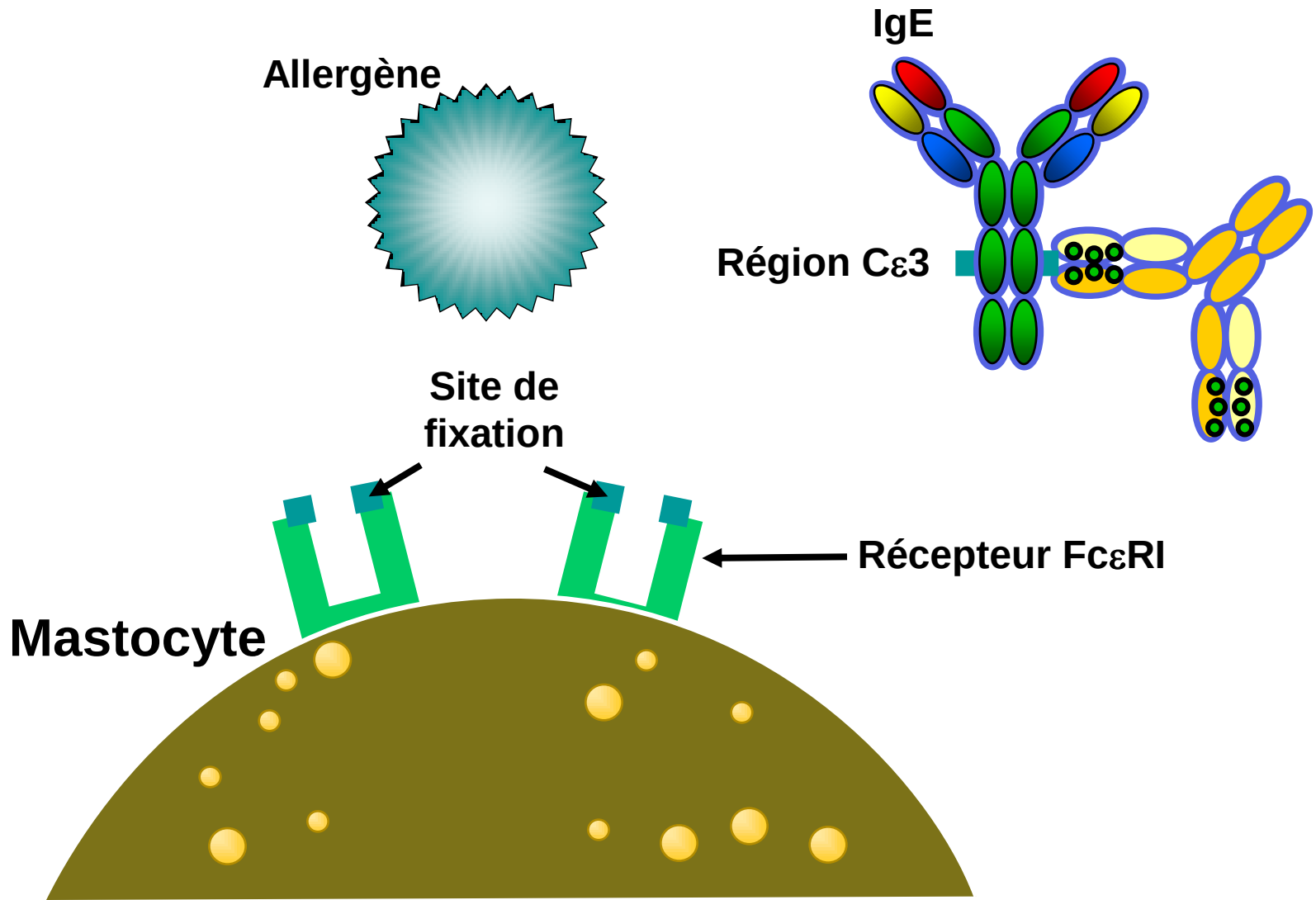
Xolair et asthme persistant sévère allergique



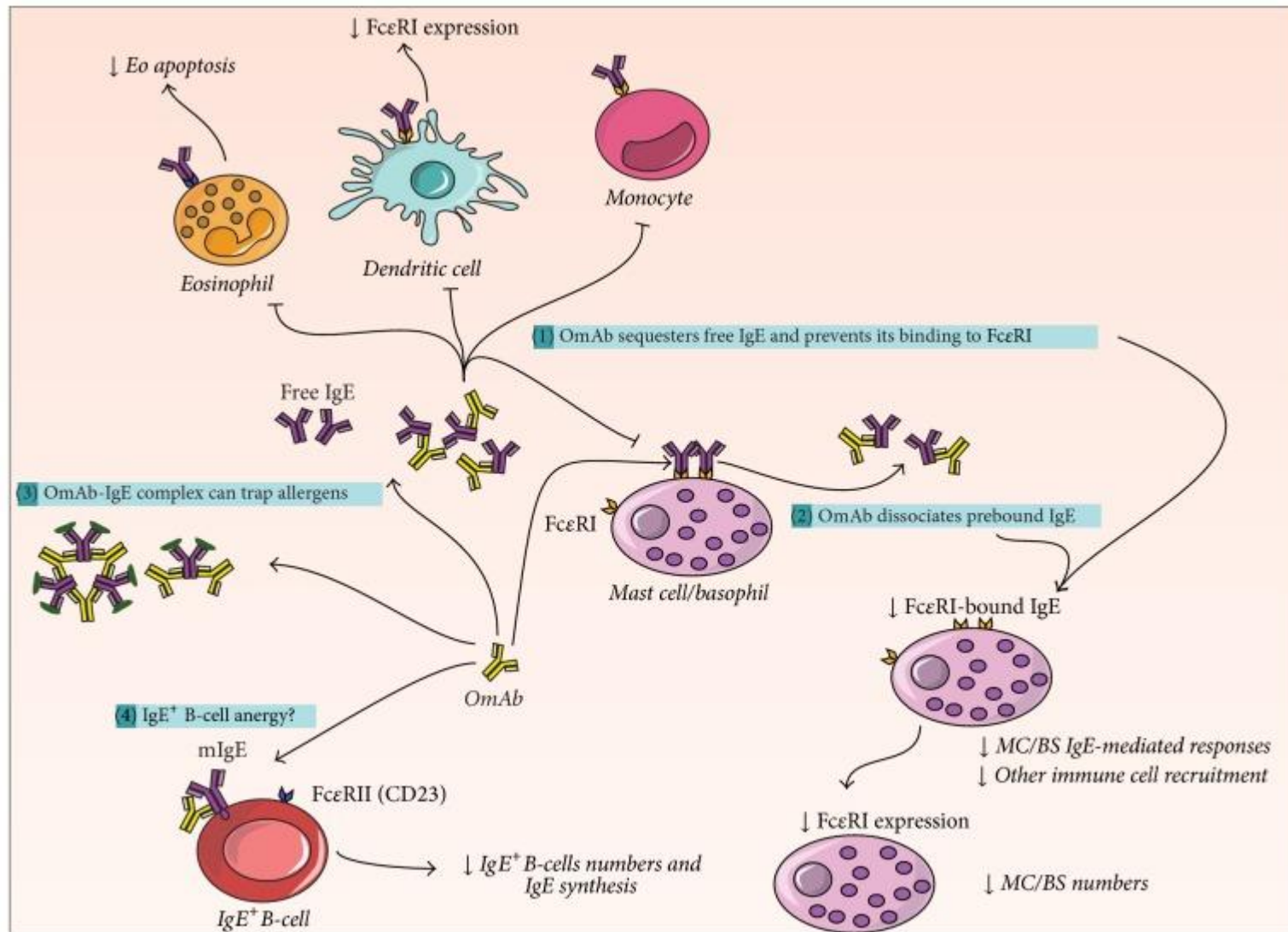
Mode d'action du Xolair®



Mode d'action du Xolair® (2)



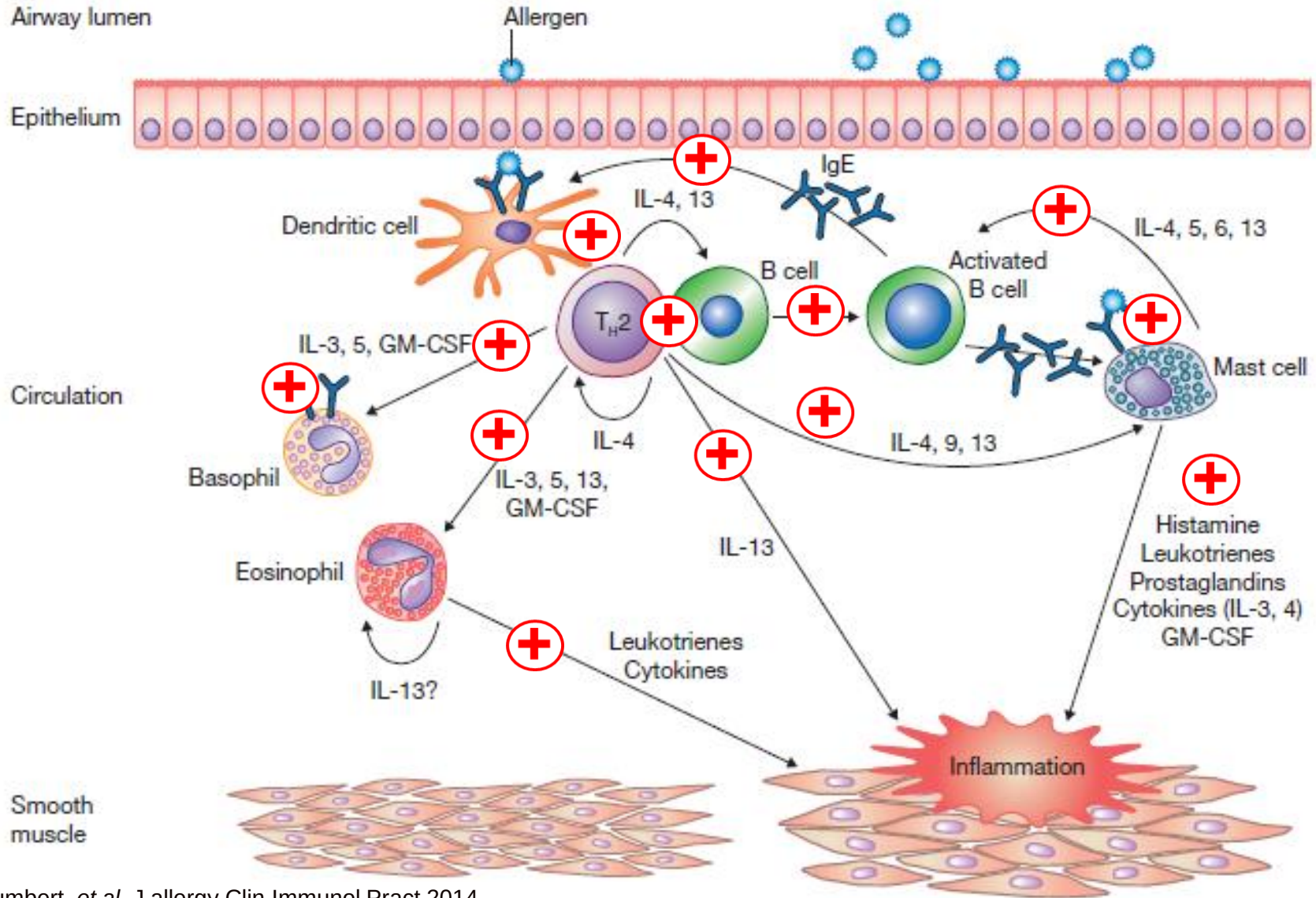
Mécanisme d'action de Omalizumab



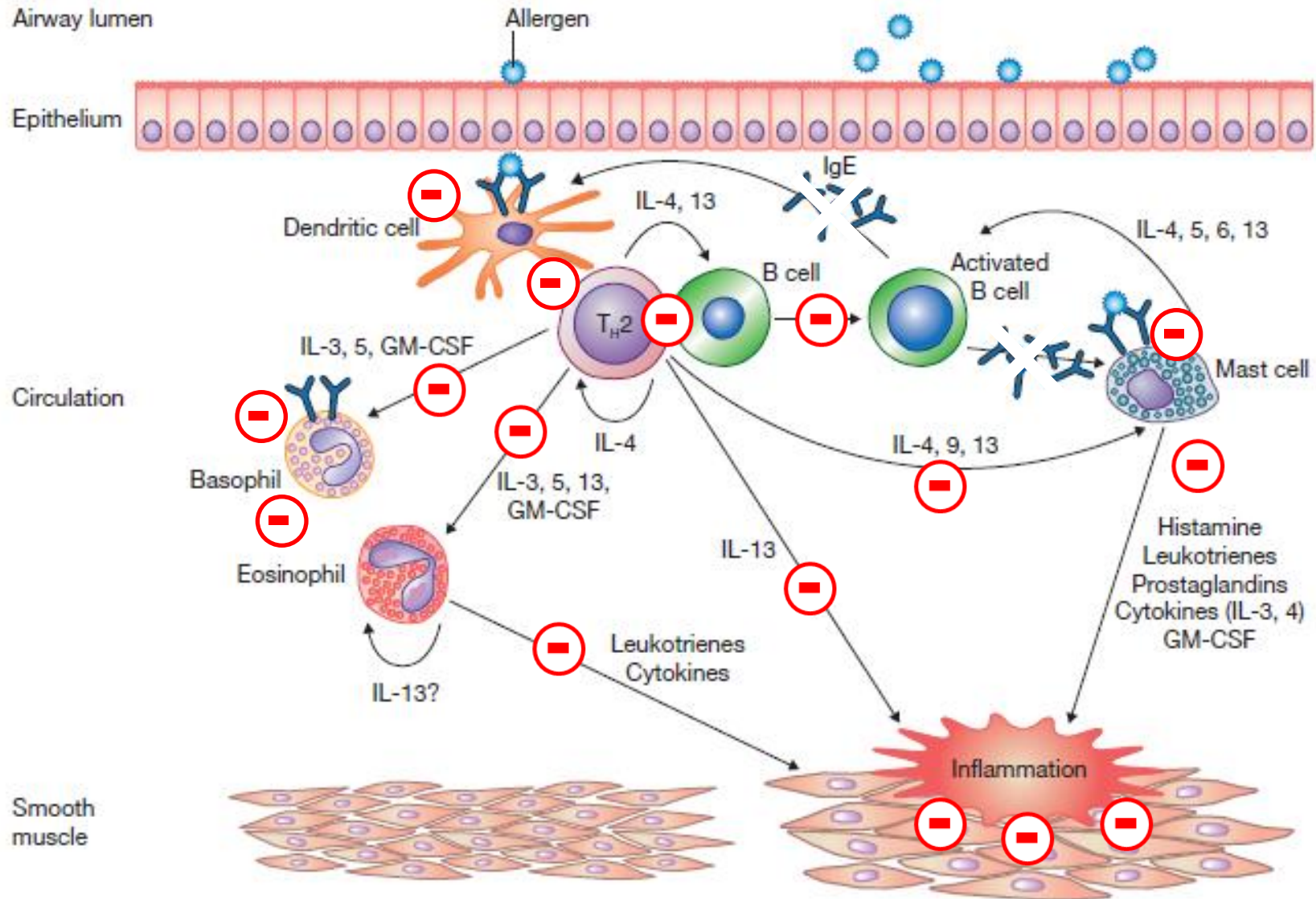
(4). Reduction of IgE⁺ B-cell numbers and a decrease of IgE synthesis

(2) As a consequence, there is a reduction of IgE-triggered responses, as well as a reduction of the number of eosinophils (Eo), mast cells (MC), and basophils (BS).

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



Mécanisme d'action du Xolair®... Au delà de l'action anti IgE

Mécanisme plus complexe qu'un simple blocage de la réponse allergique

- Diminution du nombre de cellules présentatrices d'Ag (cellules dendritiques, monocytes), de LT circulants et tissulaires, de LB et d'éosinophiles=> diminution de différentes cytokines impliquées dans le recrutement, l'activation et la survie des éosinophiles et des mastocytes et l'orientation th2 de la réponse immunitaire
- Effet modulateur du remodelage bronchique dans l'asthme (diminution de secretion de protéines de la matrice extracellulaire et prolifération des cellules musculaires lisses

=> d'où efficacité de l'Omalizumab dans pathologies non allergique (asthme non allergique, urticaire chronique etc...)

Le patient asthmatique éligible à un traitement par Xolair

En traitement additionnel chez :



Un enfant
À partir de 6 ans
asthmatique
persistant sévère

Avec un asthme
d'origine
allergique
persistant sévère
Sensibilisation
allergène perannuel

Sous fortes doses
de corticoïdes inhalés
et β 2-agoniste de longue
durée d'action inhalé

Mal contrôlé
Symptômes diurnes, réveils
nocturnes fréquents,
exacerbations sévères,
multiples et documentées

Xolair en pratique, c'est 5 étapes

Rechercher et confirmer
l'origine allergique

Par un test cutané positif ou un dosage d'IgE spécifiques positif

Initier Xolair® à la bonne
dose

Dose et fréquence d'administration déterminées en fonction du taux initial d'IgE totales (UI/ml) mesuré avant le début du traitement et du poids du patient (kg)

Prescrire Xolair®

- Médicament d'exception: prescription dans le respect des termes de la FIT
- Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle
- Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie, en pédiatrie, en dermatologie et médecine interne

Administrer Xolair®

En injection sous-cutanée toutes les 2 ou 4 semaines



Ne pas interrompre brutalement la corticothérapie systémique ou inhalée. La diminution des corticoïdes devra être réalisée de façon progressive et sous surveillance médicale

Evaluer la réponse à
Xolair®

Après 4 mois

Posologie du Xolair® dans l'asthme

La dose et la fréquence d'administration de Xolair® sont déterminées au début du traitement en fonction :
 - du taux initial d'IgE totales (UI/ml)[▲]
 - du poids du patient (kg)

Poids corporel (kg)

Taux initial d'IgE (UI/ml)	> 20-25	> 25-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150
≥ 30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	225	300
> 200-300	150	150	225	300	300	225	225	225	300	375
> 300-400	225	225	300	225	225	225	300	300	450*	525*
> 400-500	225	300	225	225	300	300	375	375	525*	600*
> 500-600	300	300	225	300	300	375	450*	450*	600*	
> 600-700	300	225	225	300	375	450*	450*	525*		
> 700-800	225	225	300	375	450*	450*	525*	600*		
> 800-900	225	225	300	375	450*	525*	600*			
> 900-1000	225	300	375	450*	525*	600*				
> 1000-1100	225	300	375	450*	600*					
> 1100-1200	300	300	450*	525*	600*					
> 1200-1300	300	375	450*	525*						
> 1300-1500*	300*	375*	525*	600*						



- Seringue préremplie bleue de 0,5 ml = 75 mg
- Seringue préremplie rose de 1 ml = 150 mg

 Administration par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines (mg/dose)

 Administration par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines (mg/dose)

Anti IgE et Réduction de la corticothérapie

- Corticothérapie orale en continu :
 - Brodlie M et al., Arch Dis Child, 2012
- Corticothérapie inhalée :
 - Etude 010 (Milgrom H et al. Pediatrics 2001)
 - Etude ICATA (Busse W. et al. New England J Med 2011)

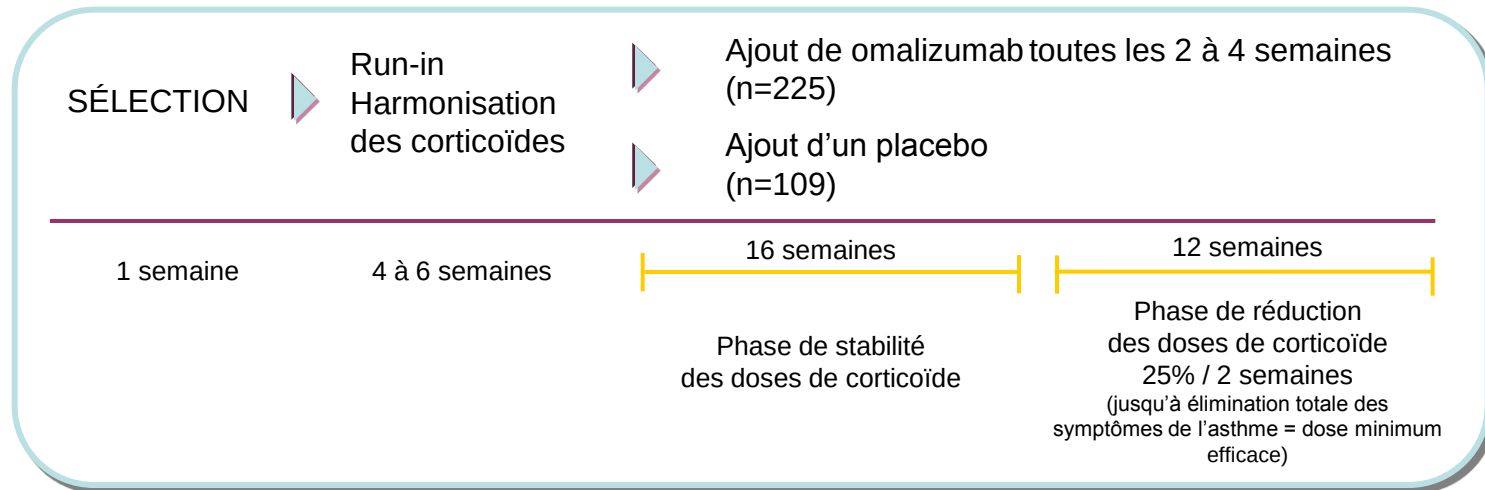
Anti IgE et Réduction des exacerbations et des symptômes de l'asthme

- Etude 010 (Milgrom H et al. Pediatrics 2001)
- Lanier et al. J Allergy Clin Immunol (2009) 124, 1210-1216
- Etude IA05 EU (Kulus et al. Current Medical Research and Opinion 2010)
- Etude ICATA (Busse W. et al. New England J Med 2011)

Anti IgE et amélioration de la qualité de vie et du contrôle de l'asthme

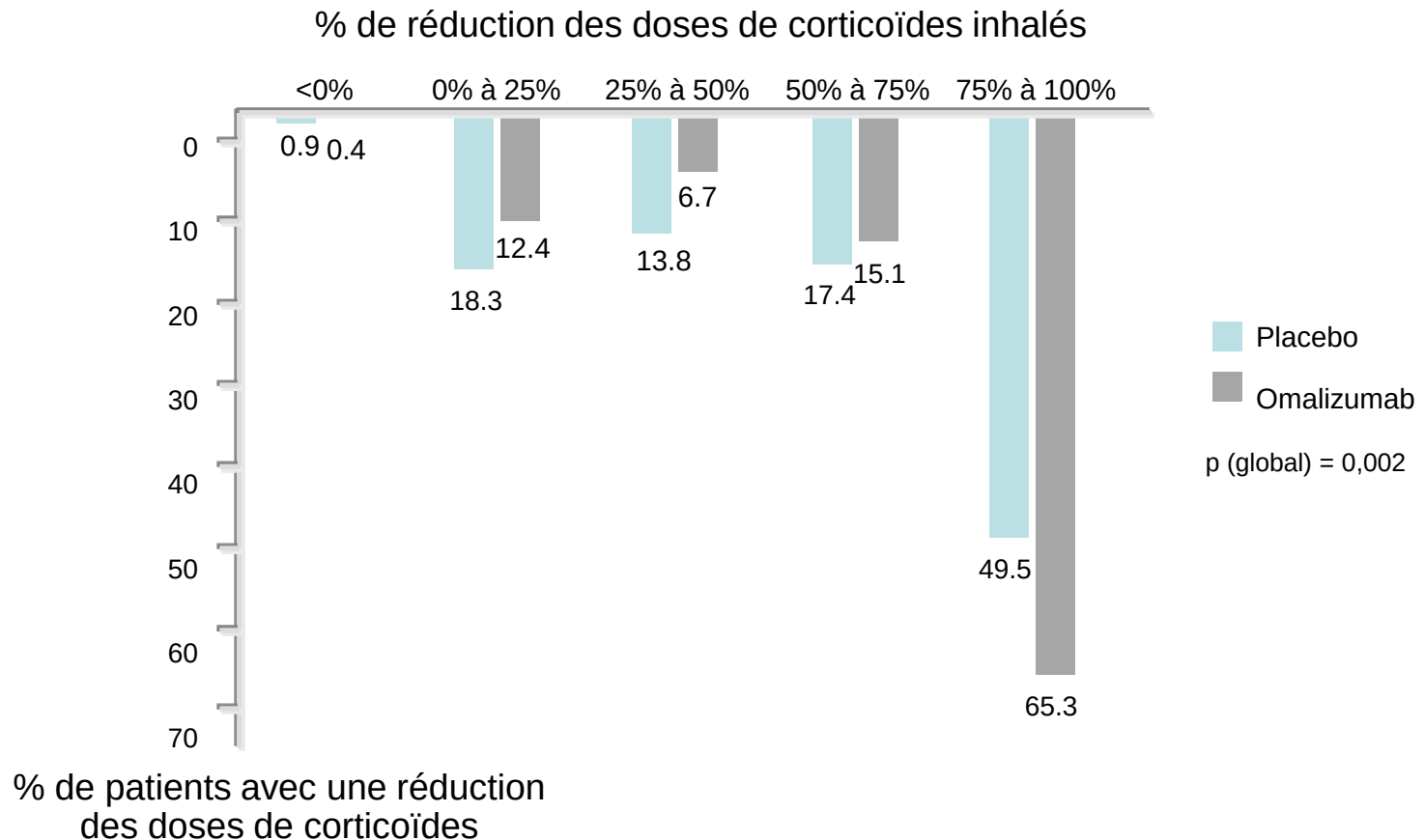
- Lemanske RF et al. Pediatrics 2002;11(5):1-5
- Brodlie M et al., Arch Dis Child, 2012

Etude 010 (Milgrom H et al. Pediatrics 2001)



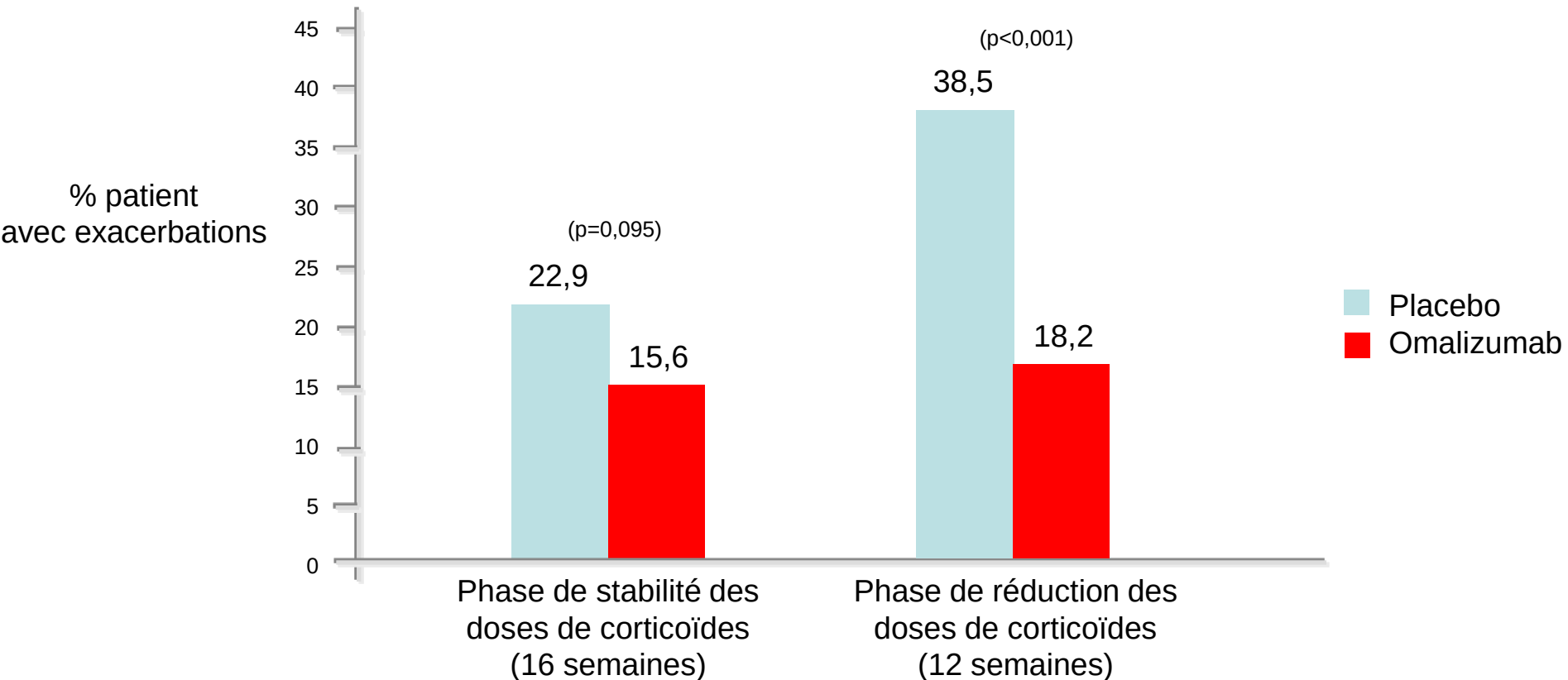
- Etude multicentrique de 28 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo
- 334 enfants âgés de 6 à 12 ans/ asthme persistant modéré à sévère, depuis au moins 1 an

Etude 010 Arrêt de la corticothérapie inhalée pour plus de la moitié des patients



Les corticoïdes inhalés ont été complètement arrêtés chez 55% des patients sous omalizumab contre 39% des patients dans le bras placebo (p=0,004)

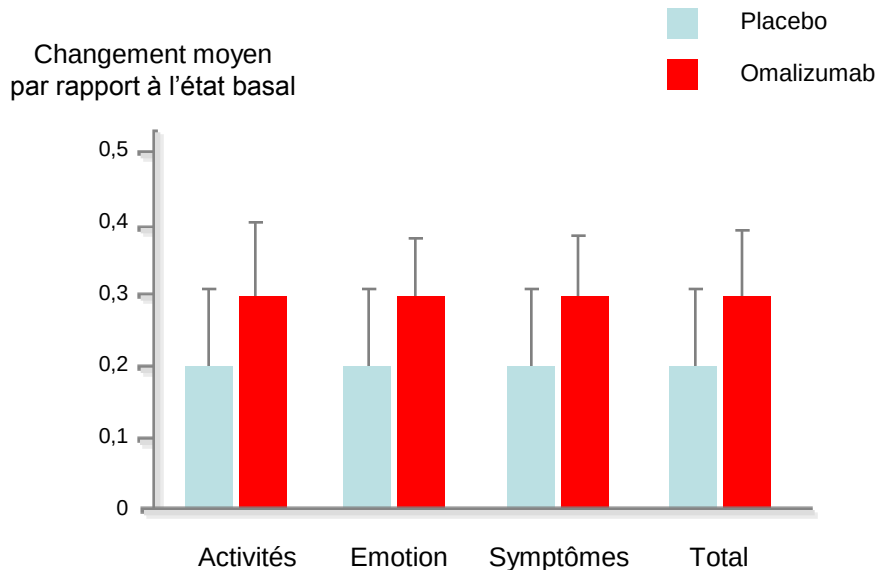
Diminution de l'incidence et de la fréquence des exacerbations pendant la phase de réduction des doses de corticoïdes



Nombre d'exacerbations :
0,42 dans le bras omalizumab vs 2,72 dans le bras placebo (p<0,001)

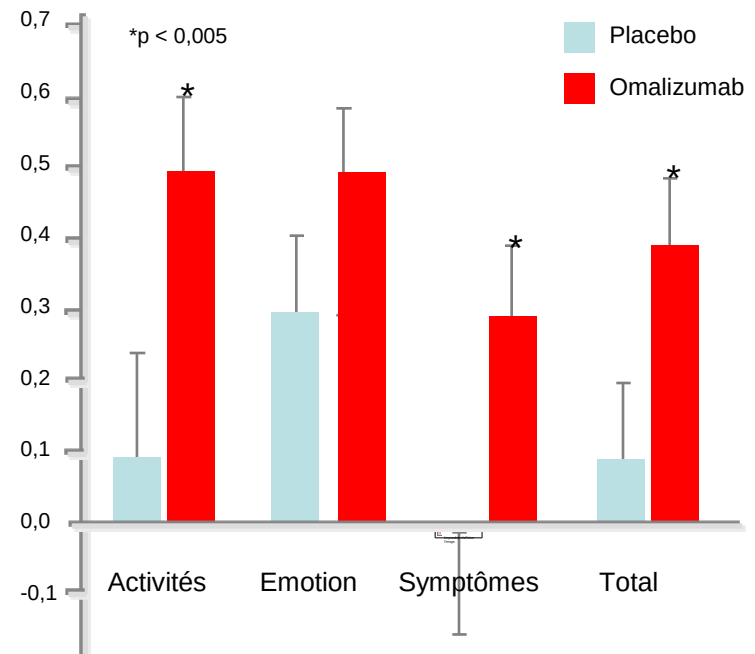
Evaluation de l'impact de omalizumab sur la qualité de vie des patients asthmatiques (inclus dans l'étude Milgrom) Etude Lemanske

Fin de la période
de stabilité des corticoïdes



Fin de la période
de réduction des corticoïdes

Changement moyen
par rapport à l'état basal

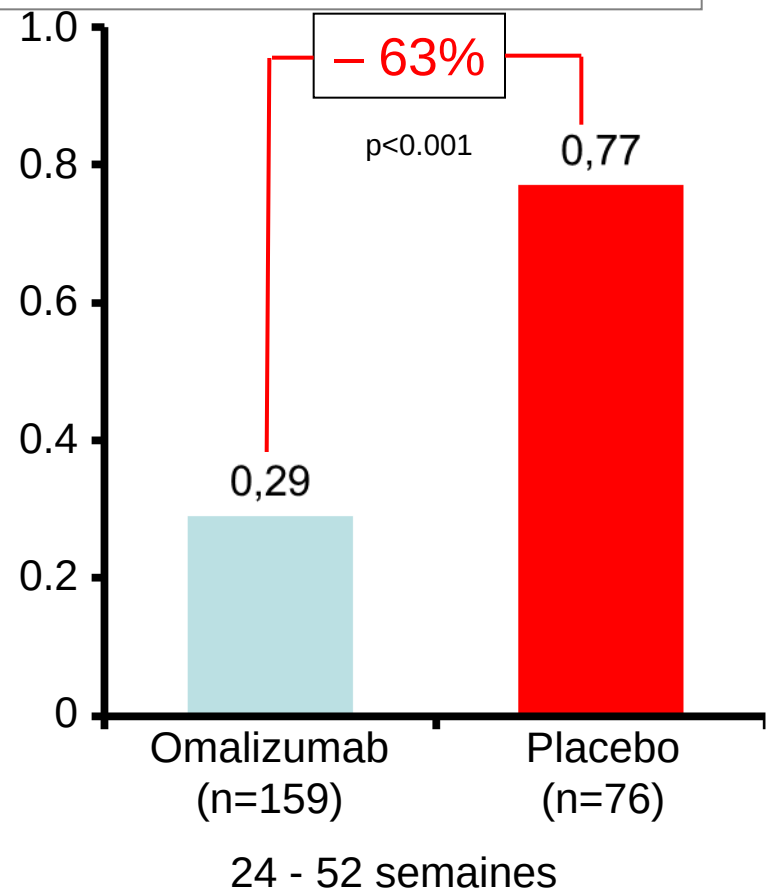
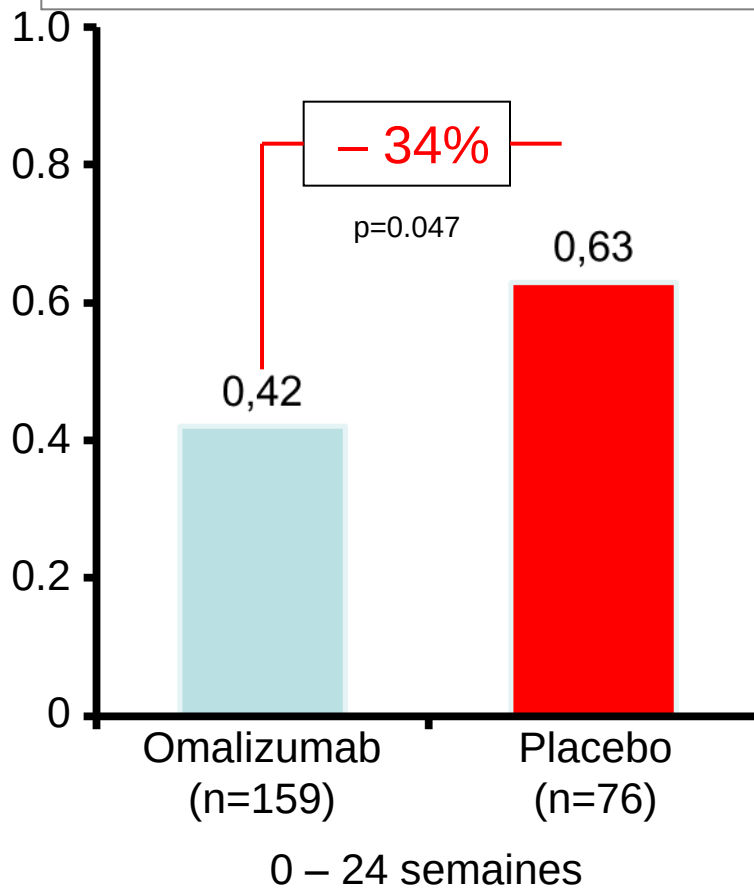


Amélioration significative de la qualité de vie à la fin de la période de réduction des doses de corticoïdes

Étude IA05 EU (analyse du sous-groupe sévère)

Etude de 52 semaines,
Randomisée, double aveugle

235 enfants âgés de 6 à 11 ans patients asthmatiques persistant sévère

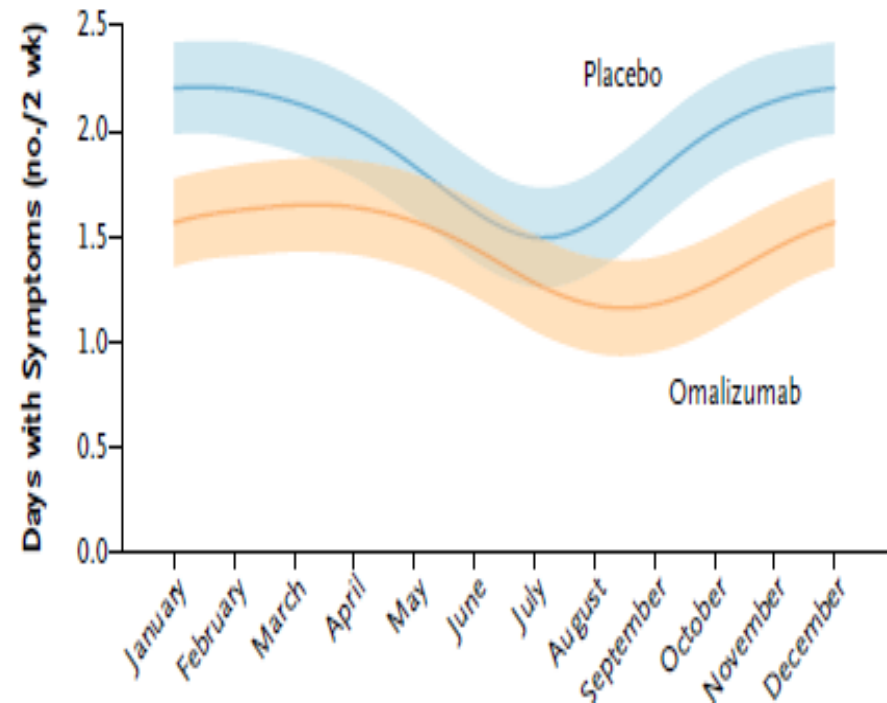
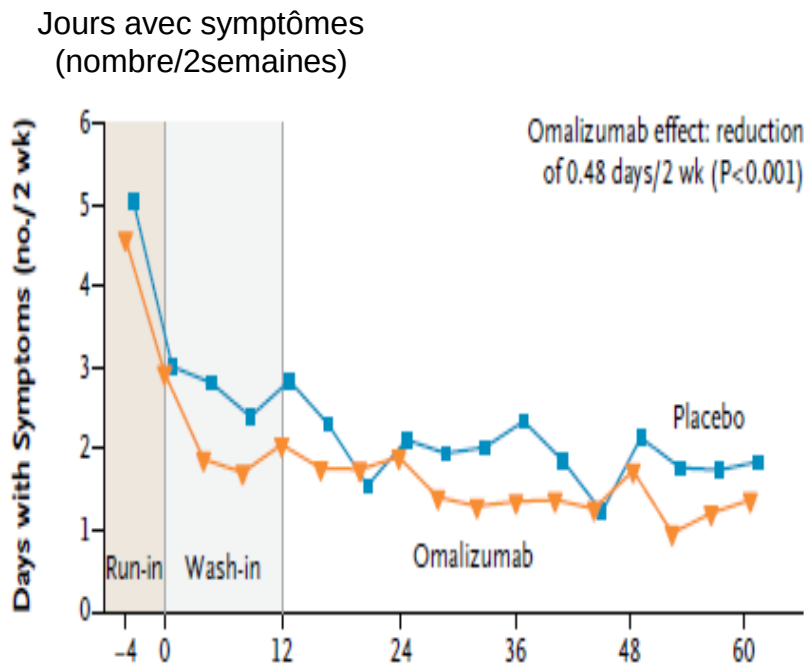


Réduction de 50 % des exarcebations sur 52 semaines de traitement par omalizumab

Étude ICATA

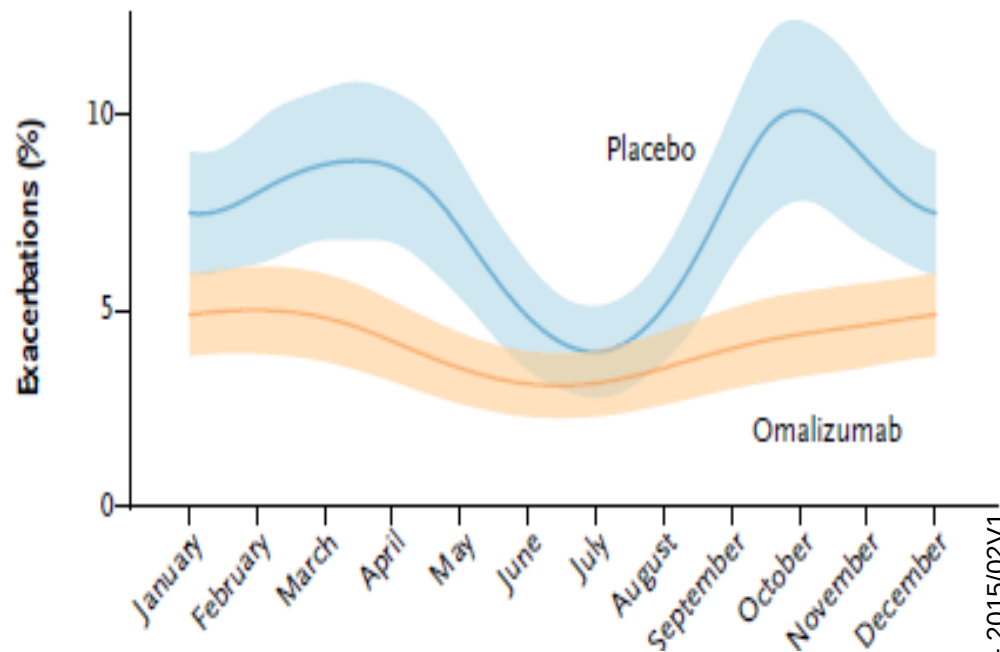
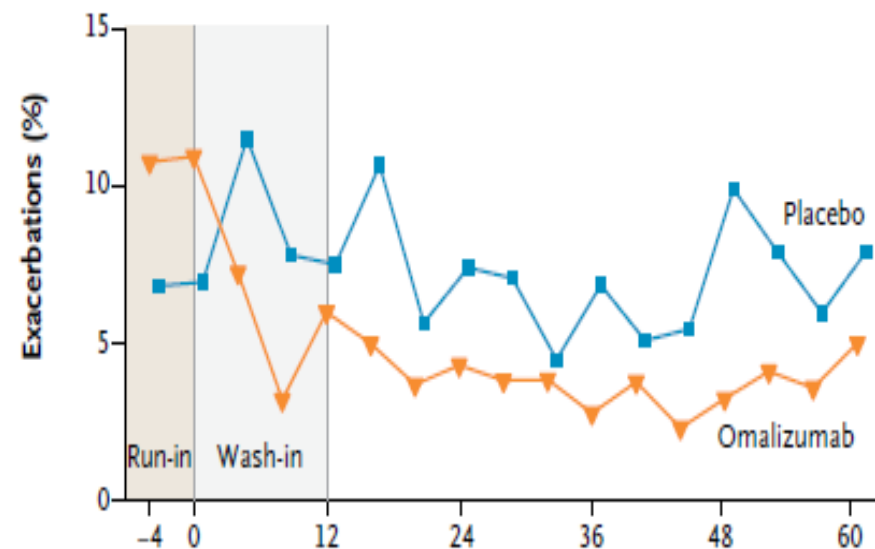
- Etude de 28 semaines
- Versus placebo/Randomisée, double aveugle, multicentrique
- 419 enfants, adolescents et jeunes adultes (agés de 6 à 20 ans).
- Avec un asthme persistant sévère non contrôlé.

Jours avec symptômes
(nombre/2semaines)



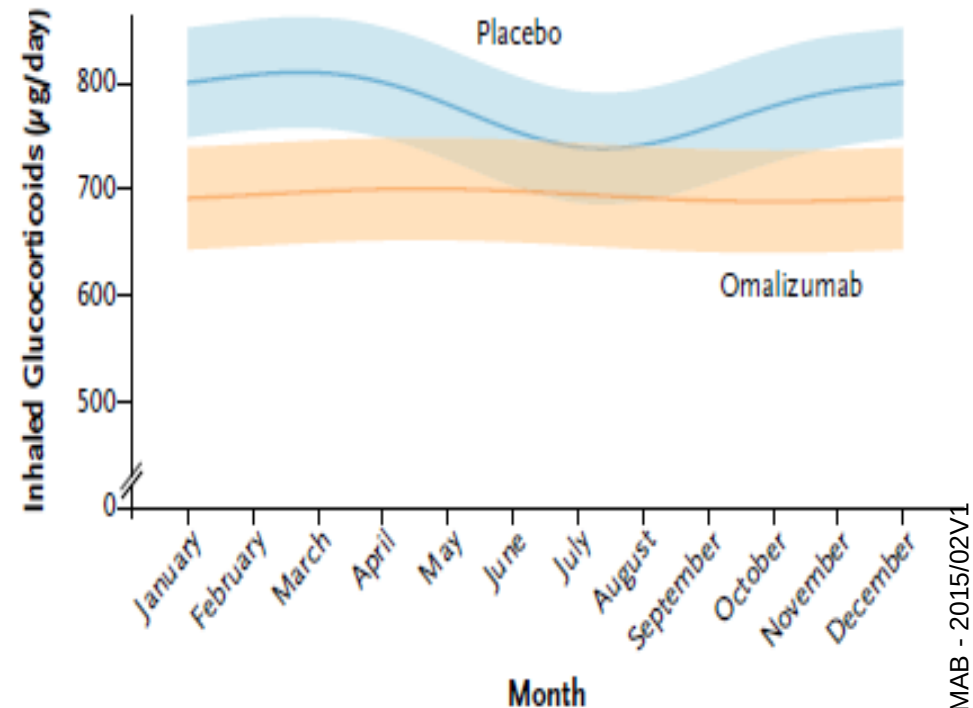
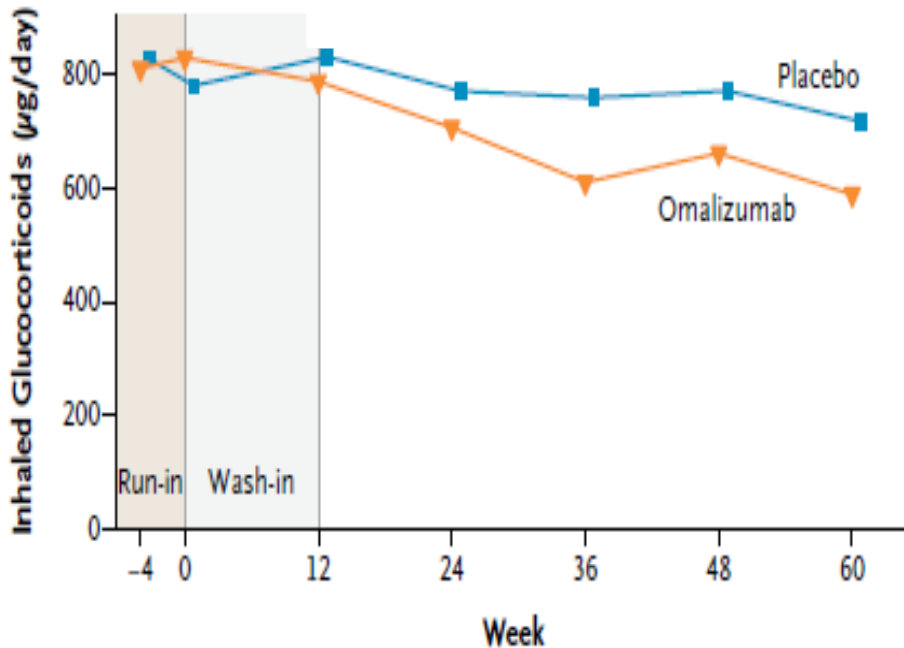
Réduction de 24 % du nombre de jour sans asthme ($p < 0,001$)
Cette réduction est maintenue au cours des variations saisonnières

Réduction du nombre d'exacerbation



Réduction du nombre d'exacerbation de 18,5% ($p < 0,001$)
Différence significative du nombre d'exacerbations saisonnières en faveur de l'omalizumab

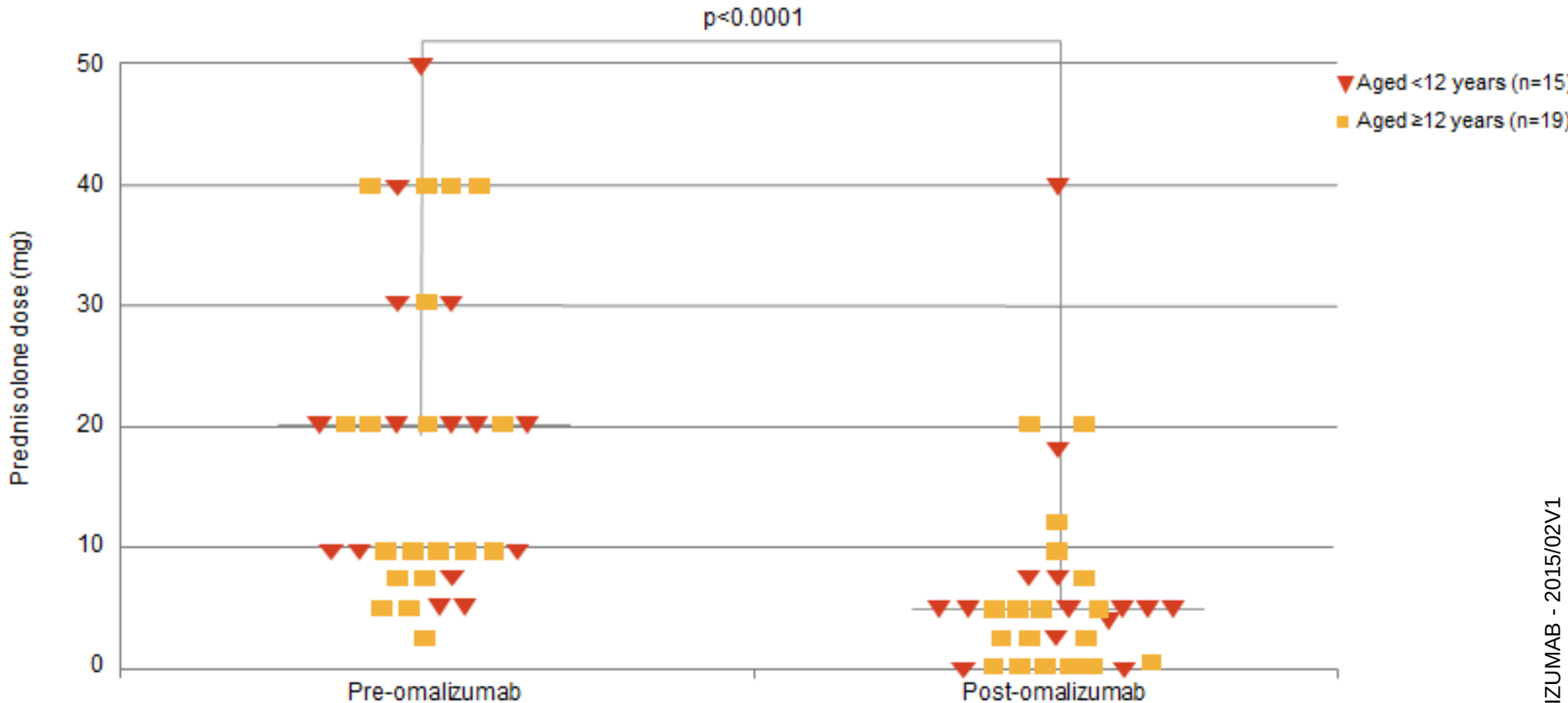
Etude ICATA Réduction de la dose de corticoïdes inhalés



Réduction de la dose de corticoïdes inhalés de 109 $\mu\text{g/jr}$ ($p < 0,001$), maintenue au cours des variations saisonnières

Étude Brodlié

- Etude de 16 semaines Observationnelle
- 34 enfants asthmatiques sévères (âge médian : 12 ans)
- Traités par corticothérapie orale au long cours



**Réduction de la dose de CO journalière :
De 20 mg à 5 mg en moyenne.**

Arrêt de la corticothérapie orale chez 7 enfants/34

Xolair et Urticaire chronique



Urticaire chronique définition / généralités

- Dermatose inflammatoire chronique
- Papules (ou œdèmes), prurigineuses, migratrices et fugaces (<24 h)+/- angio-œdème
- Evoluant pendant plus de six semaines consécutives.
- L'urticaire chronique n'est pas une maladie allergique
- Association fréquente à terrain « atopique » ou « auto-immun » (thyroïdite...)
- Son diagnostic est clinique
- Durée moyenne 1 à 5 ans
- Dans les formes sévères, le prurit est constant et invalidant / troubles sommeil/ altération qualités de vie



Mécanisme de l'urticaire

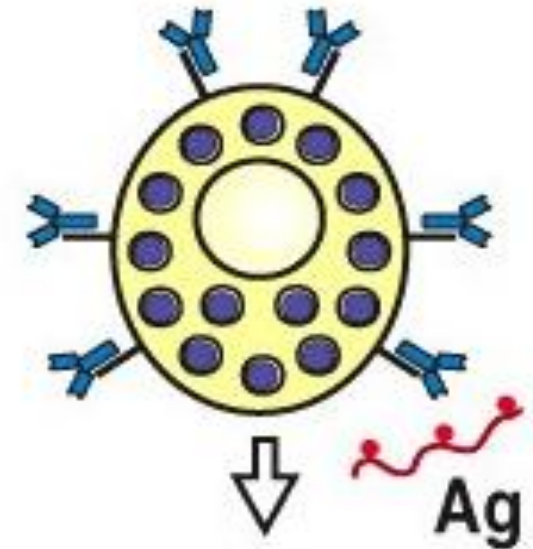
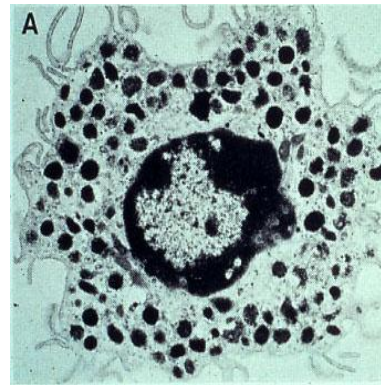
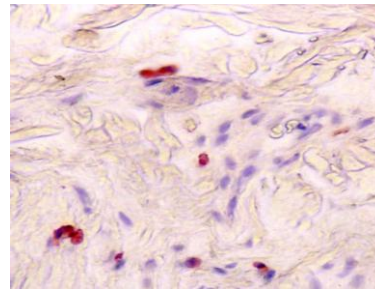
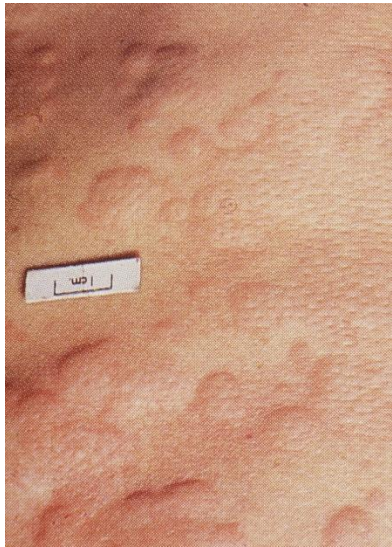
ETIOPATHOGENIE

- Correspond à des mastocytes cutanés « chatouilleux »
- Concept de mastocytes fragiles, « faciles à activer » favorisé par :
 - Atopie
 - Autoimmunité

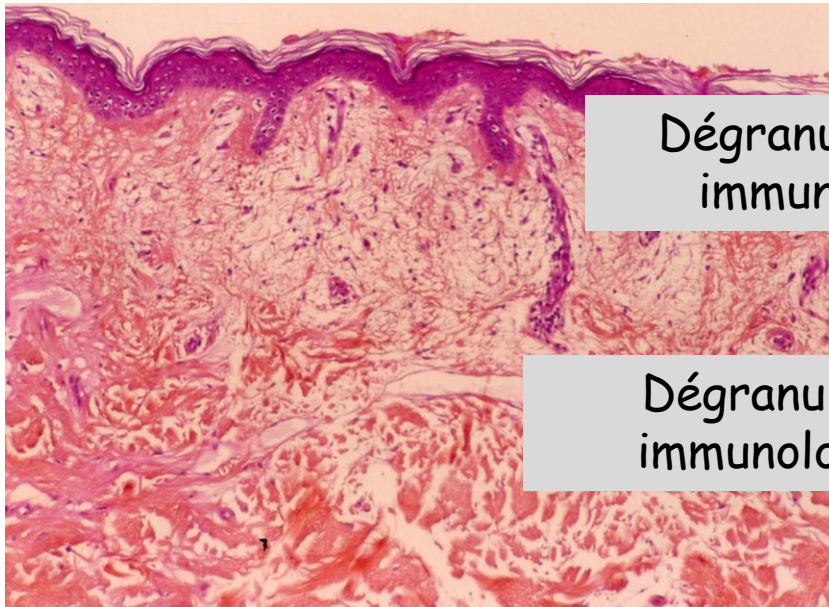
PHYSIOPATHOLOGIE

- Sur ce terrain de « mastocyte activable »,
- Des facteurs activateurs multiples induisent :
 - L'activation mastocytaire complète
 - L'apparition des lésions d'urticaire.

Physiopathologie de l'urticaire

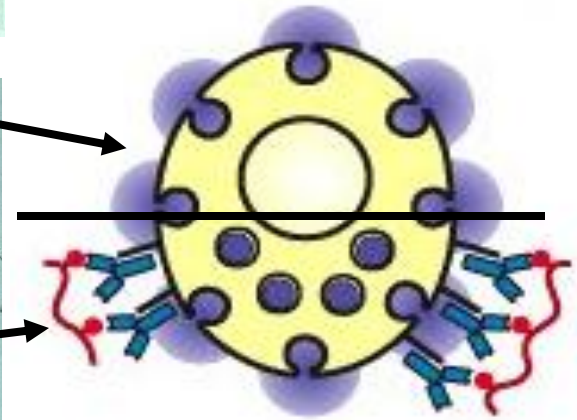
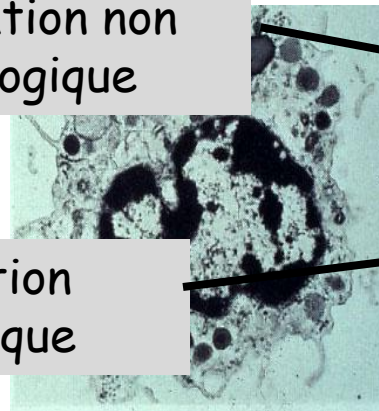


Œdème du derme / Vaisseaux



Dégranulation non
immunologique

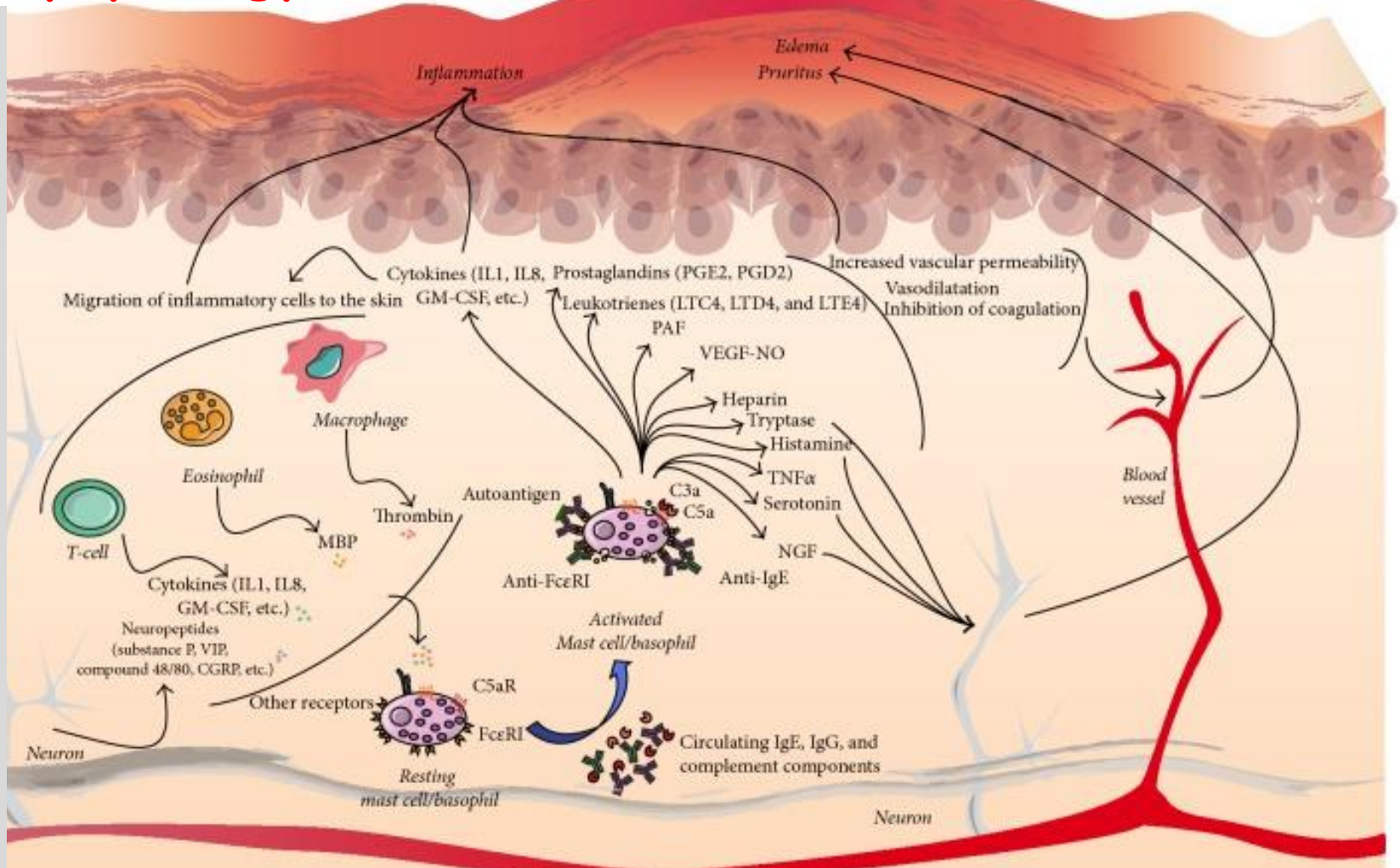
Dégranulation
immunologique



Dégranulation mastocytaire

Pathophysiology of chronic urticaria.

Urticaire chronique non immunologique : indépendant de IgE et FcεRI



Urticaire chronique immunologique : allergique / autoimmune

Stimulation des mastocytes et basophiles par IgE contre les autoantigènes, par IgG contre FcεRI ou IgE contre IgE elle-même, ou par complément.

Navinés-Ferrer et al , Journal of Immunology research, 2016

Activation mastocytaire

Infections:
virale

Activation non immunologique

Facteurs physiques

stress, effort, froid

Neuropeptides

Opiacés (morphine,
codéine)

Histaminolibérateurs
(médicaments, aliments)

Protéines de la coagulation
(thrombine, FVIIa)

Médicaments: aspirine, Antibiotiques, opiacés

aliments: fraises, crustacés, chocolat,
fromages ou produits fermentés, alcool, café,
thé...

Activation immunologique

IgE +++

IgG

CI
C

Lymphocyte T

C5

CD88

TLR

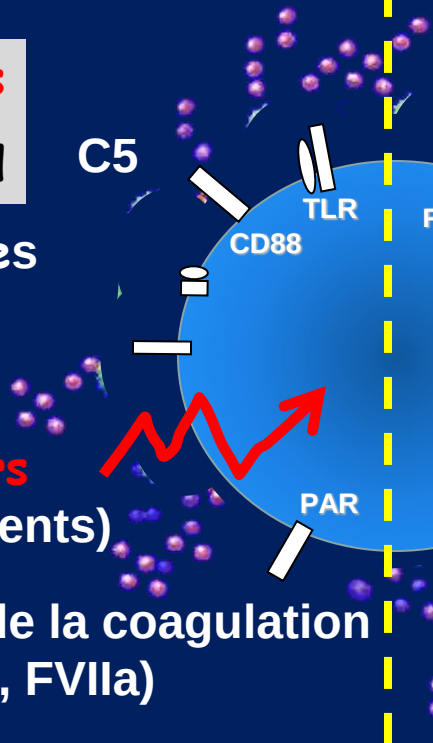
PAR

CMH
I et II

TCR

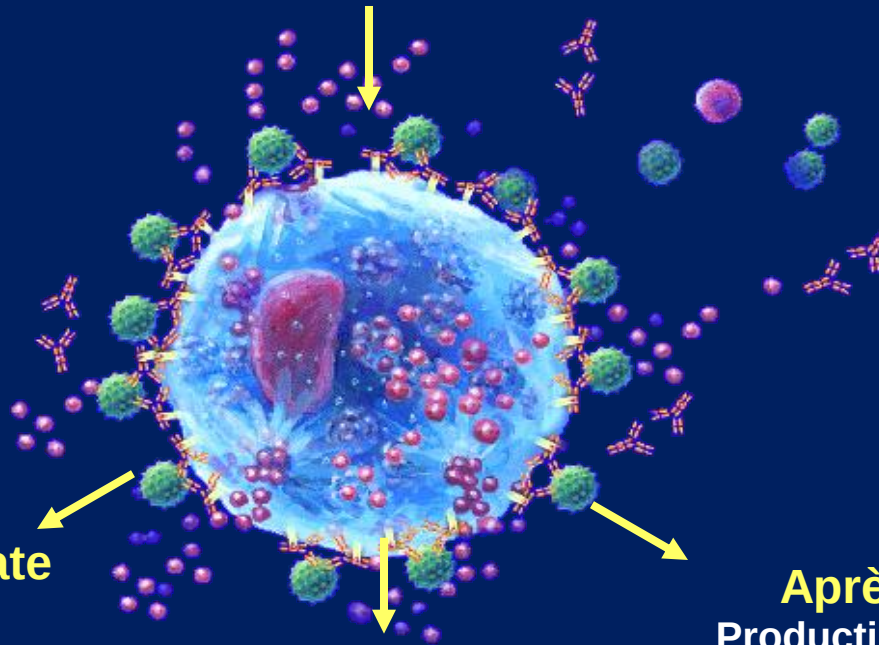
FcεRI

FcγR



Conséquences de l'activation

Activation immunologique ou non

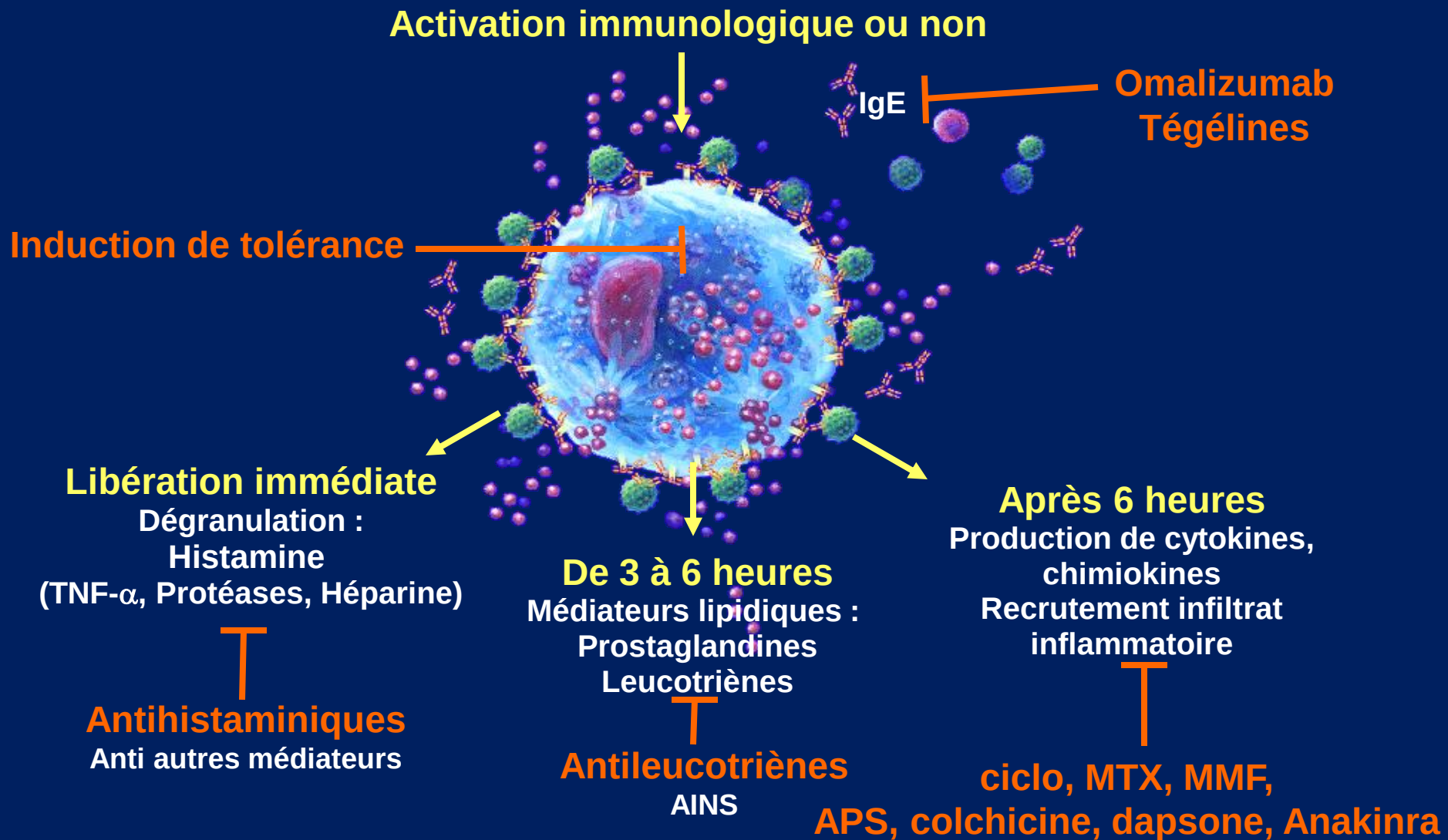


Libération immédiate
Dégranulation :
Histamine
(TNF- α , Protéases, Héparine)

De 3 à 6 heures
Médiateurs lipidiques :
Prostaglandines
Leucotriènes

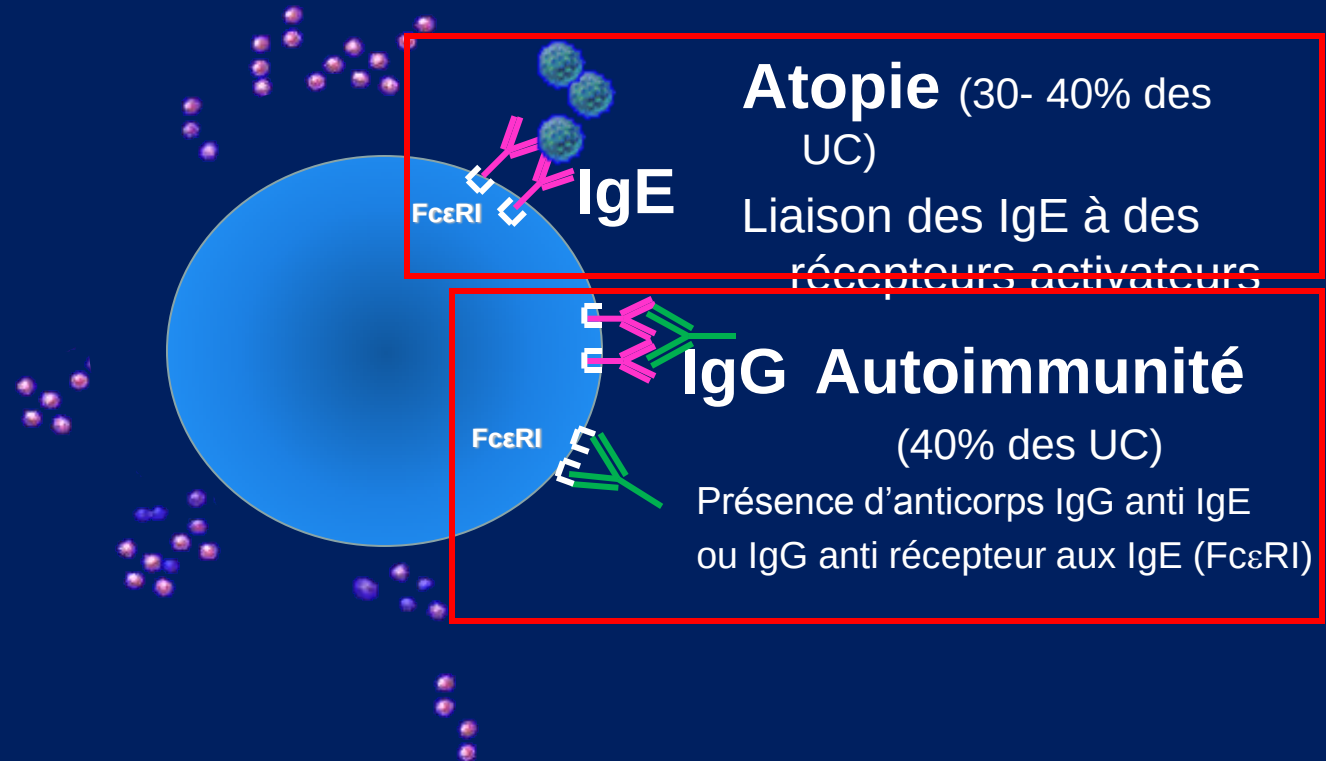
Après 6 heures
Production de cytokines,
chimiokines
Recrutement infiltrat
inflammatoire

Les cibles thérapeutiques



UC : concept du « mastocyte activable »

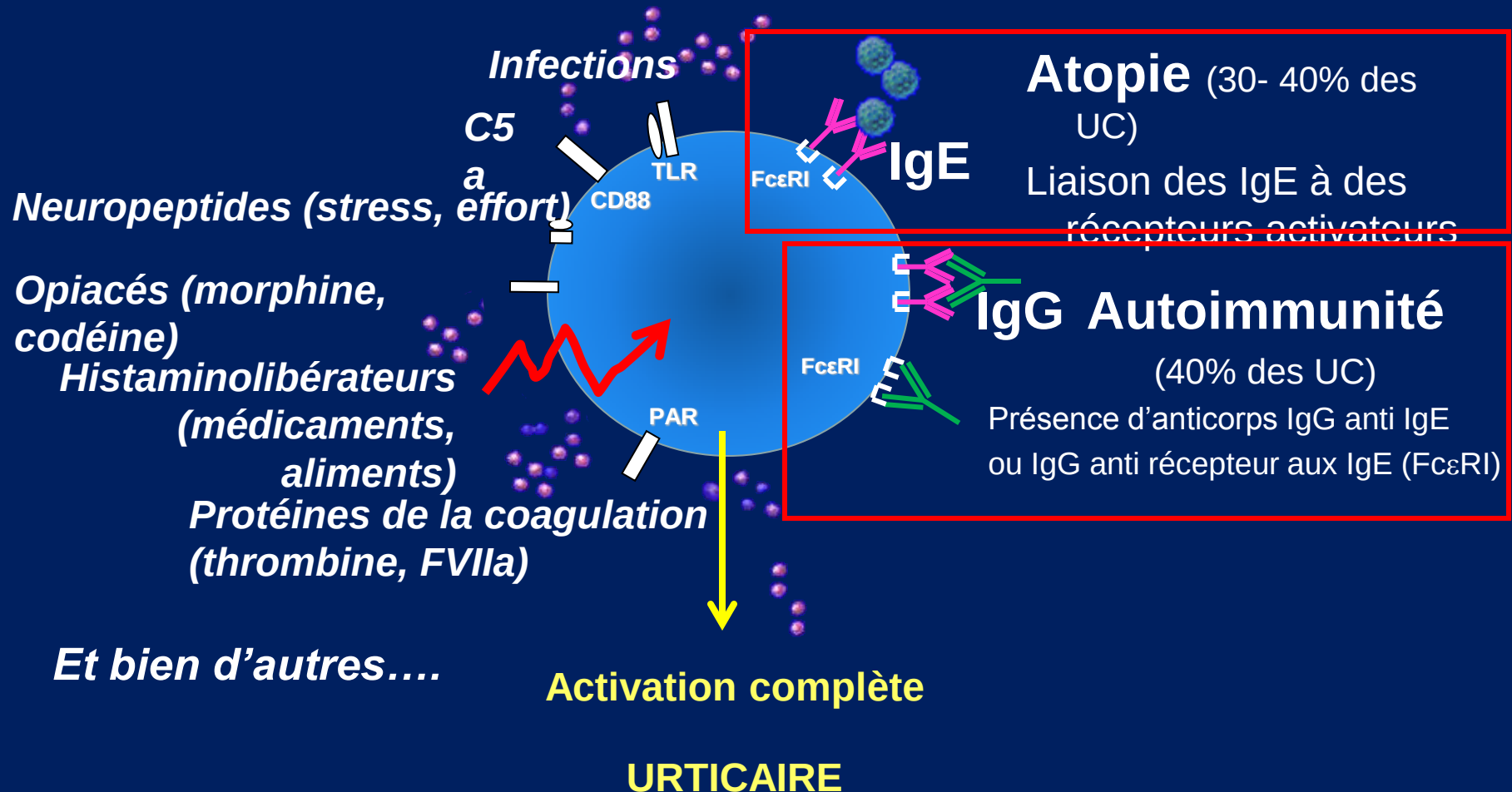
Etat de pré-activation mastocytaire



UC : concept du « mastocyte activable »

+ Facteurs activateurs multiples

Etat de pré-activation mastocytaire



Xolair et urticaire chronique

Étude princeps

Kaplan et al, J Allergy Clin Immunol. 2008

Rationnel :

- Environ 45% des patients atteints d'urticaire chronique présentent des auto-anticorps IgG dirigés contre la sous-unité α du récepteur de haute affinité à l'IgE (ϵ RI) $\Rightarrow$ Urticaire chronique auto-immune (UCA) car associées à des auto-anticorps anti-récepteurs des IgE.
- Ces auto-anticorps sont responsables d'une activation des mastocytes et des polynucléaires basophiles cutanés.
- le traitement de l'asthme allergique par Omalizumab est associé à **une réduction dans un premier temps des IgE sériques libres et dans un second temps de l'expression du fragment Fc récepteur de haute affinité à l'IgE ($Fc\epsilon$ RI) à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles.**(rétrocontrôle)
- Si le même phénomène que dans l'asthme allergique se produisait dans l'UCA, la fixation des IgE par les auto-anticorps IgG anti- ϵ RI serait inhibée, entraînant une diminution de l'activation des mastocytes et des polynucléaires basophiles, ainsi qu'une rémission de l'urticaire et de l'angio-œdème.

Xolair et urticaire chronique

Étude princeps(2)

Kaplan et al, J Allergy Clin Immunol. 2008

- **Objectifs** : Evaluer l'efficacité de l'omalizumab chez les patients atteints d'UCA symptomatique réfractaire à un traitement anti-histaminique.
- **Méthodes** :
 - Douze patients atteints d'UCA étaient inclus.
 - Les critères d'inclusion obligatoires étaient les suivants :
 - positivité des tests de sécrétion histaminique par les polynucléaires basophiles ET/OU des tests cutanés autologues (démontrant la présence d'auto-anticorps IgG dirigés contre la sous-unité α du ϵ RI).
 - urticaire symptomatique depuis au moins 6 semaines malgré un traitement par anti-histaminiques
 - Ces patients étaient traités par placebo pendant 4 semaines, puis par Omalizumab (0,016 mg/kg/IU.mL⁻¹ d'IgE par mois) toutes les 2 ou 4 semaines, pendant 16 semaines.

Kaplan et al, J Allergy Clin Immunol. 2008

Xolair et urticaire chronique

Étude princeps(3) *Kaplan et al, J Allergy Clin Immunol. 2008*

- **Méthodes (2) :**

- Le critère de jugement principal était la variation moyenne du Score d'Activité de l'Urticaire (SAU, échelle de 0 à 9), entre l'état de base (moyenne du SAU sous placebo entre J0 et J28) et les 4 dernières semaines de traitement par omalizumab.
- Les critères de jugement secondaires étaient la nécessité d'un traitement complémentaire par anti-histaminique et la variation de la qualité de vie.

- **Résultats :**

- La diminution moyenne du SAU entre J0 et les 4 dernières semaines de traitement par omalizumab était de $-4,84 \pm 2,86$ ($7,50 \pm 1,78$ à J0 versus $2,66 \pm 3,31$; $P=0,0002$).
- Sept patients présentaient une rémission complète des symptômes.
- Chez 4 patients, le SAU moyen diminuait, mais l'urticaire persistait.

Xolair et urticaire chronique

Étude princeps(4)

- **Résultats(2) :**
 - Un patient ne présentait pas de réponse au traitement par omalizumab.
 - Sous omalizumab, la nécessité d'un traitement complémentaire par anti-histaminique diminuait et la qualité de vie s'améliorait.
 - Aucun événement indésirable n'était observé durant l'étude.
- **Conclusion :** Cette étude pilote « preuve de concept » suggère que l'omalizumab est efficace dans le traitement de l'UCA résistant aux anti-histaminiques.

Kaplan et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy.
JACI 2013

- **Etude phase III**
- **Multicentrique (65 centres)**
- **Patients 12 à 75 ans**
- **Objectif:** évaluer efficacité et tolérance de 24 semaines de Xolair chez patients présentant un urticaire chronique
- **Injections à 1 mois d'intervalle**
- **Evaluation 12 et 24 semaines**
- **16 semaines de follow up**

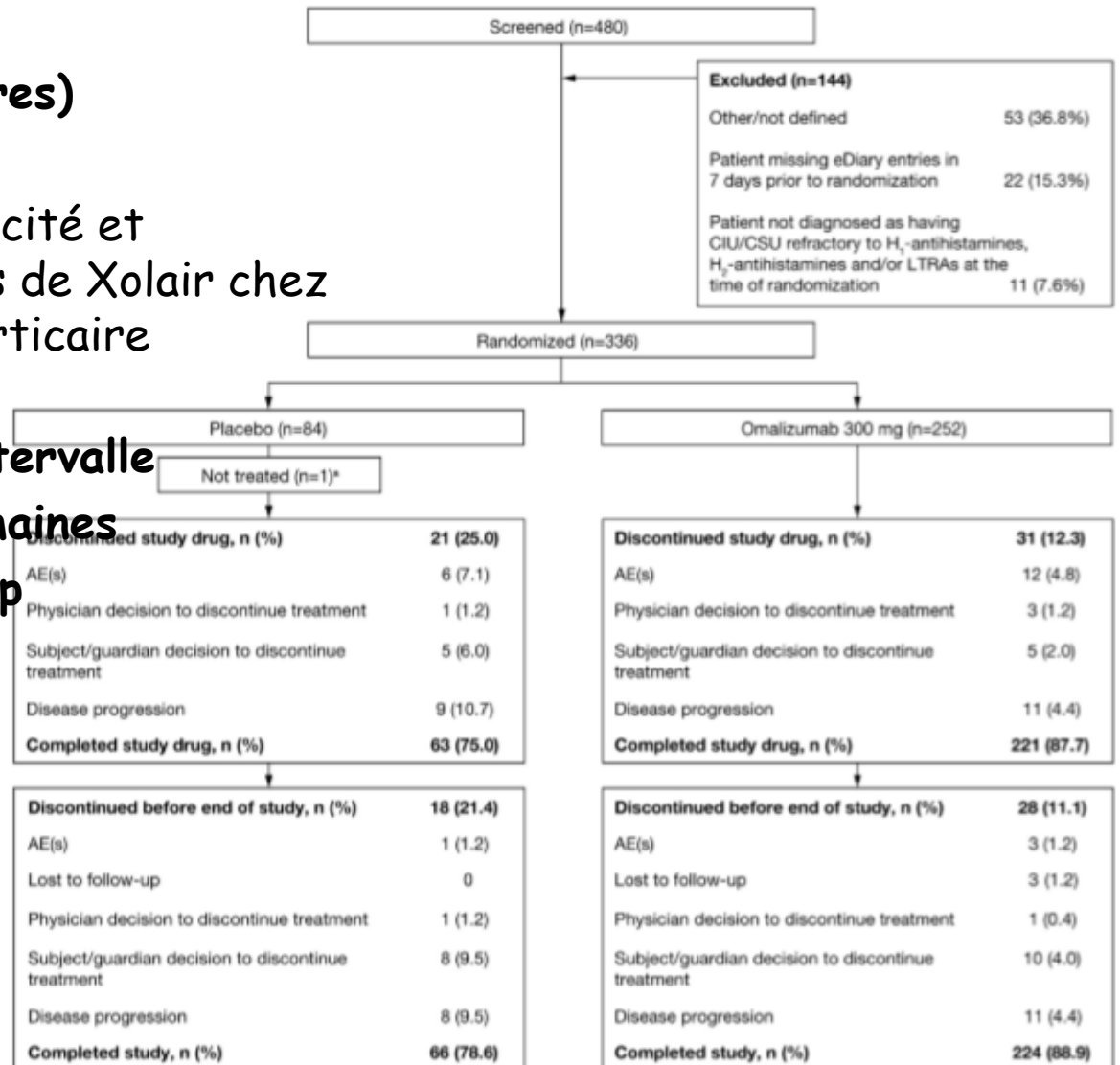
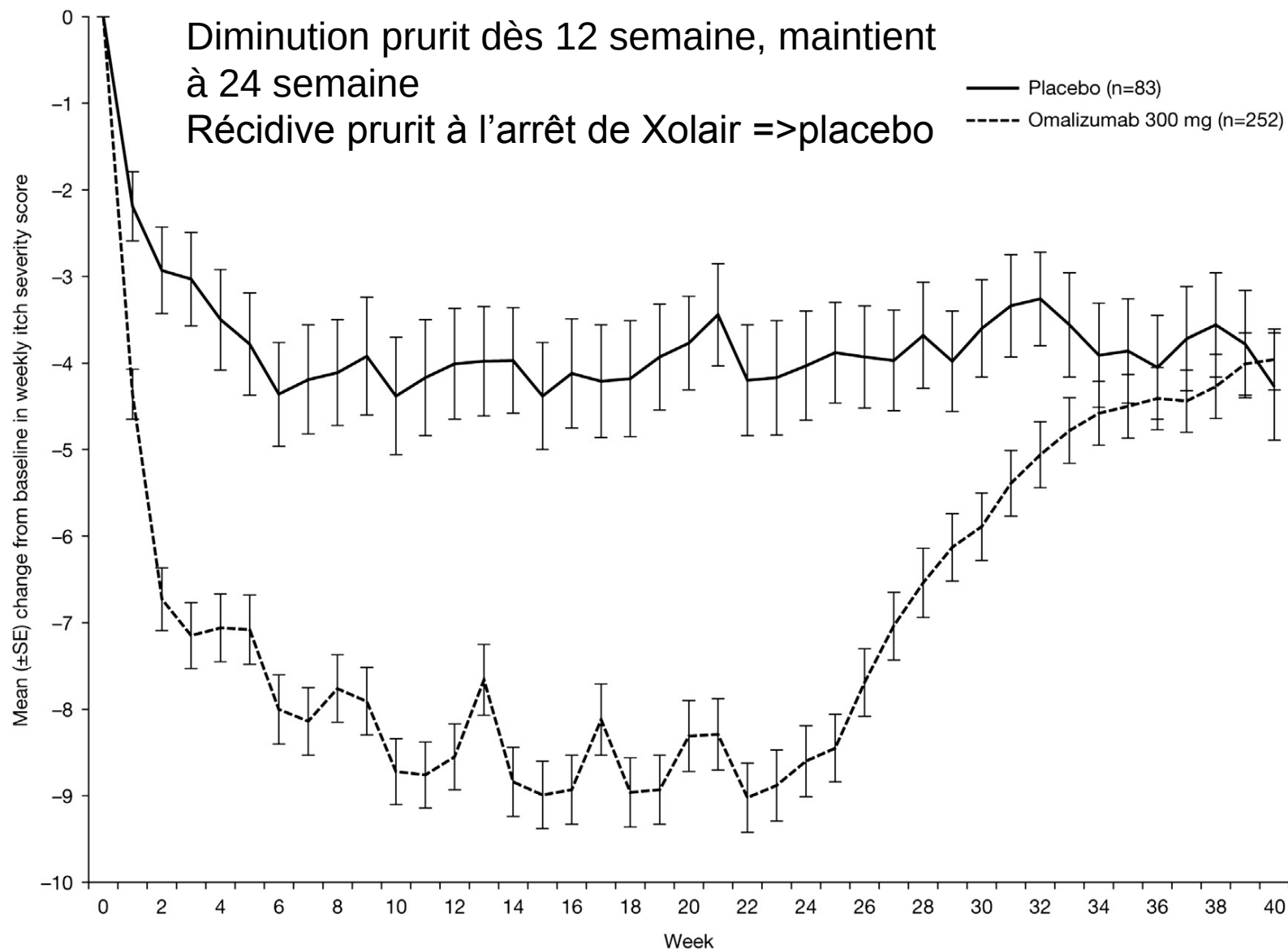
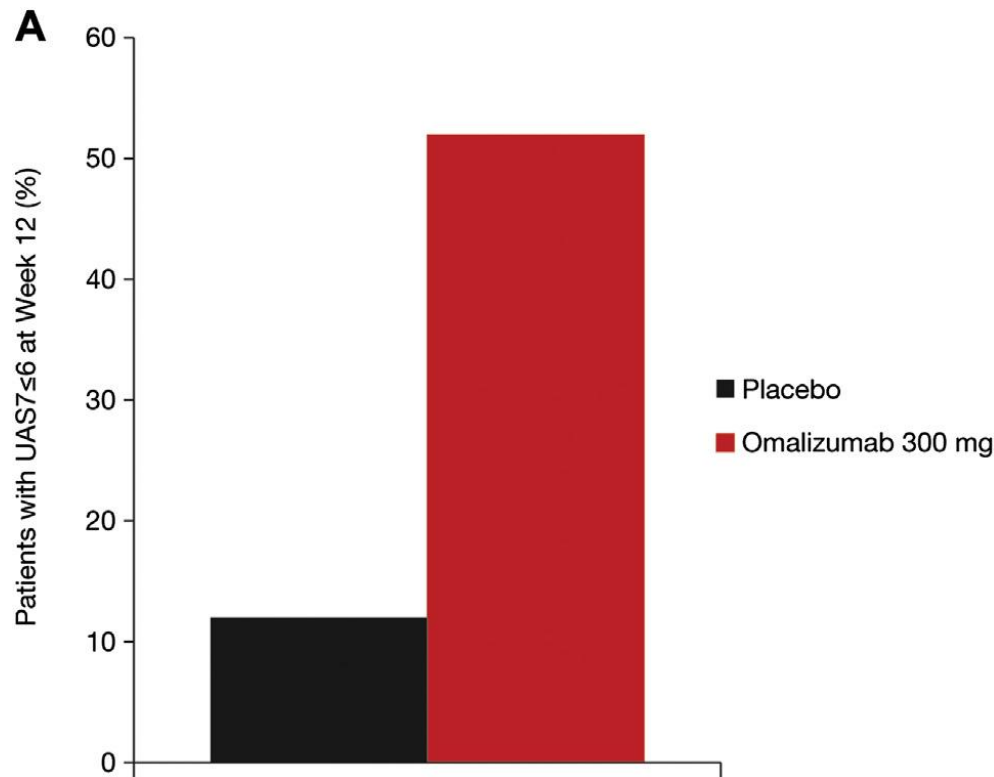


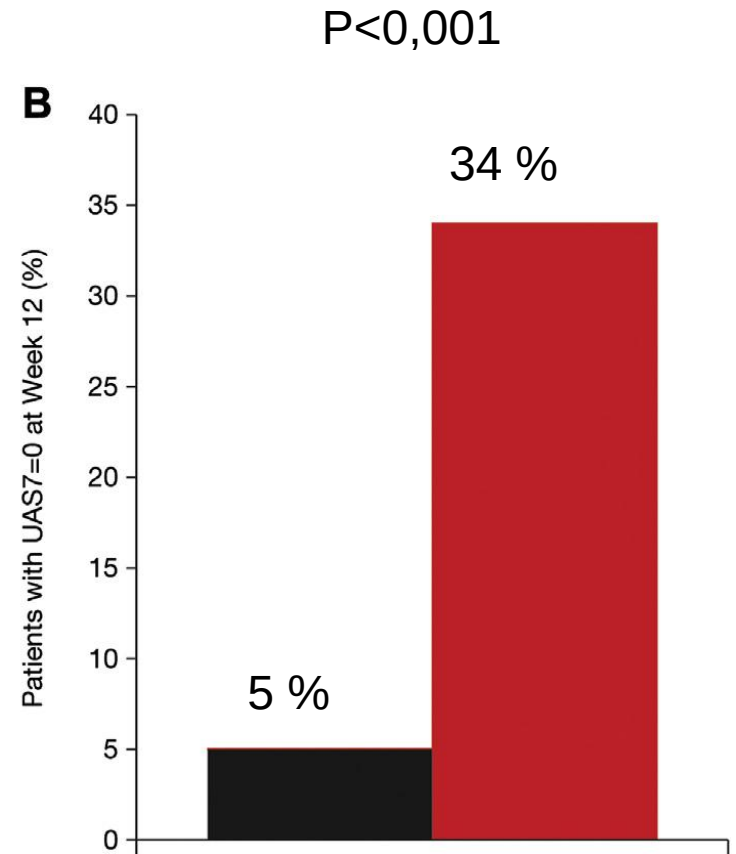
FIG 1. Patient disposition. *One patient, who was randomized to the placebo group, was subsequently withdrawn before receiving the first dose of study treatment because of a clinically significant creatinine value.



Kaplan et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. JACI 2013



(A) patients avec score d'activité de urticaire ≤ 6 at week 12.



(B) Score activité urticaire = 0 at week 12.

Kaplan et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. JACI 2013

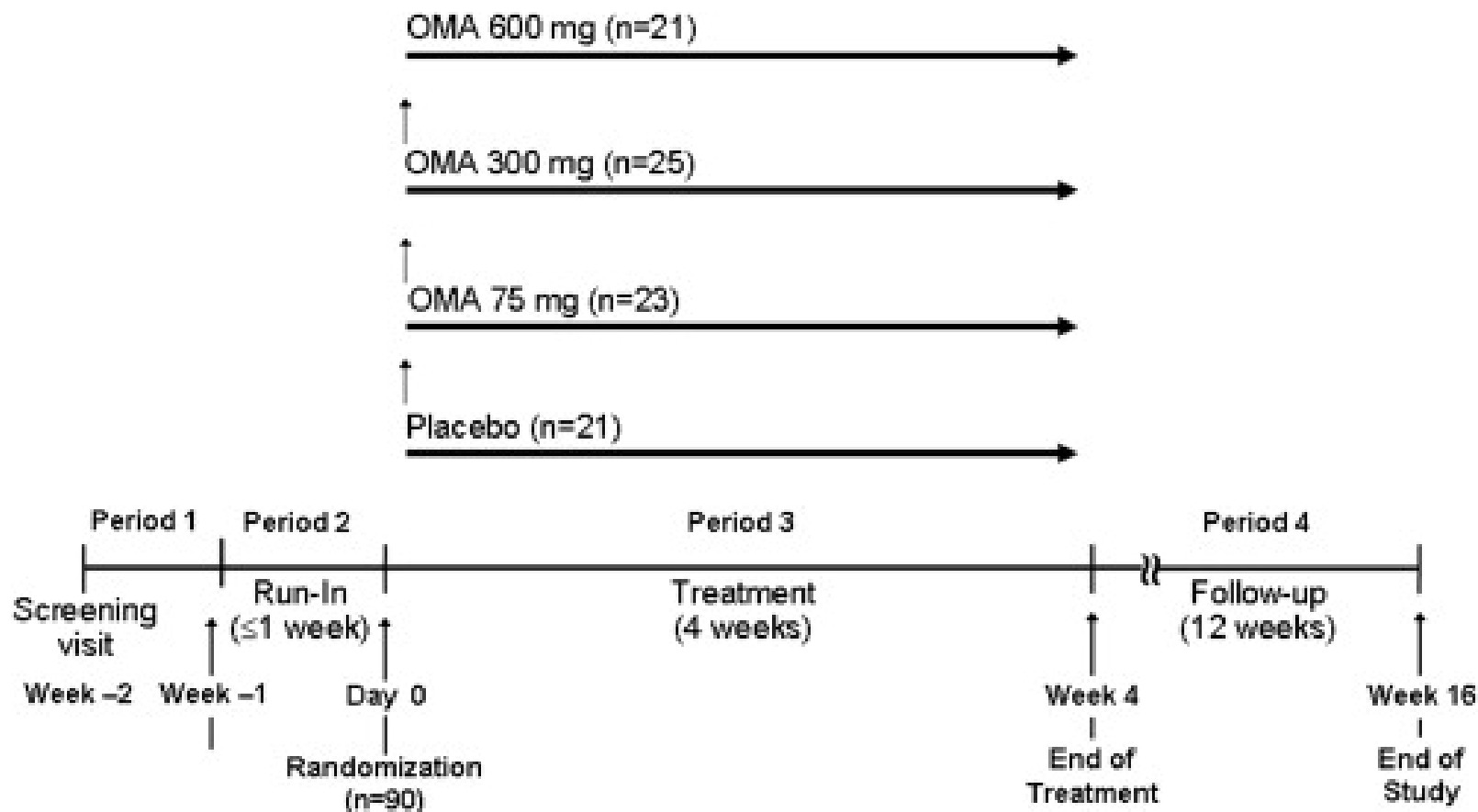
A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H₁-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria

Sarbjit Saini, MD,^a Karin E. Rosen, MD, PhD,^b Hsin-Ju Hsieh, PhD,^b Dennis A. Wong, MD,^b Edward Conner, MD,^b Allen Kaplan, MD,^c Sheldon Spector, MD,^d and Marcus Maurer, MD^e *Baltimore, Md, South San Francisco and Los Angeles, Calif, Charleston, SC, and Berlin, Germany*

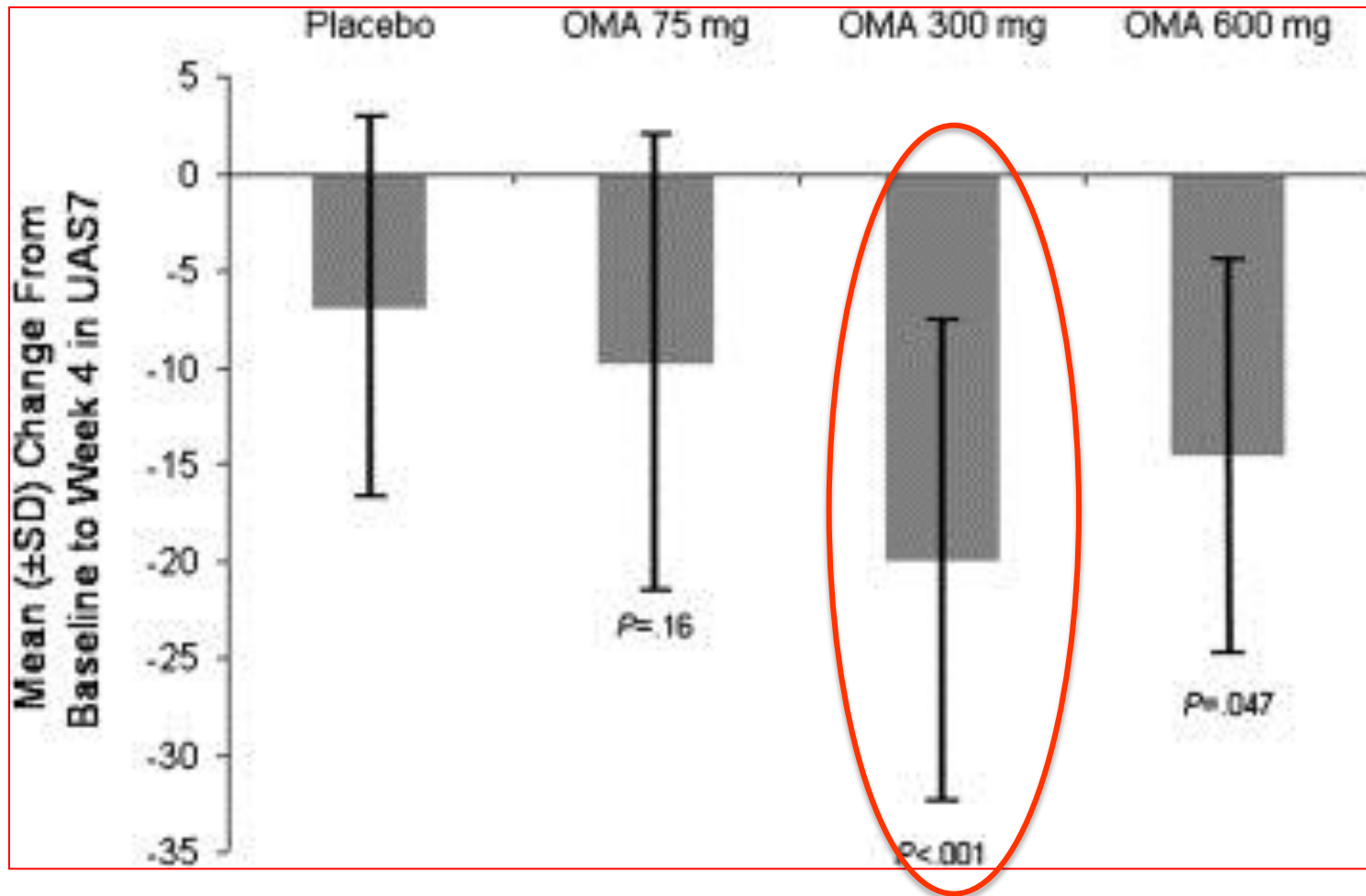
- Etude de phase III
- Prospective, randomisée, contrôlée / placebo/ double aveugle
- Multicentrique (USA and germany)
- Patients de 12 à 75 ans (USA) et 18 à 75 ans (Germany)
- 1 dose unique d'Omalizumab et évaluation à 4 semaines

Saini et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of **single-dose omalizumab** in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. JACI 2011

Study design

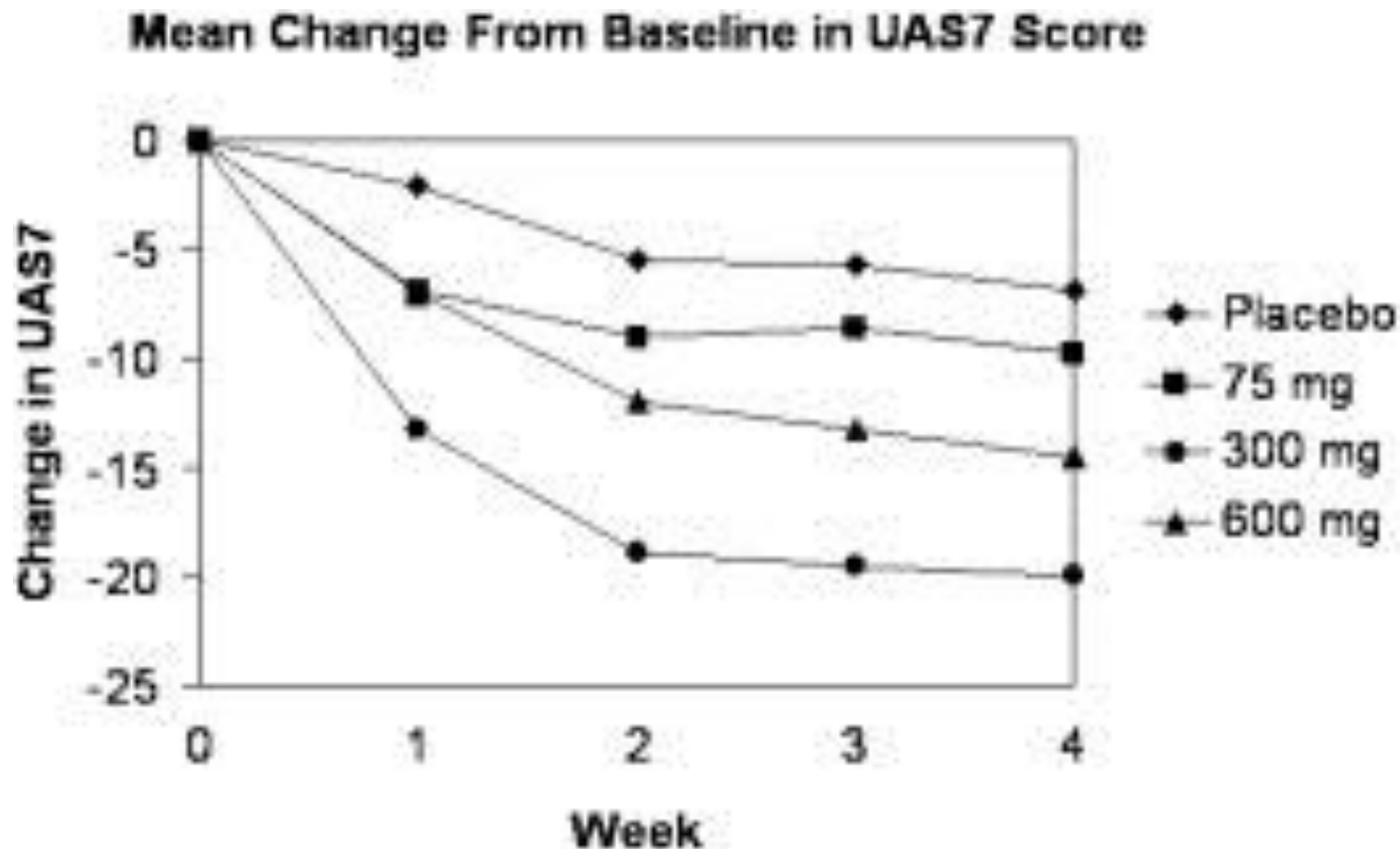


Saini et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of **single-dose omalizumab** in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. JACI 2011



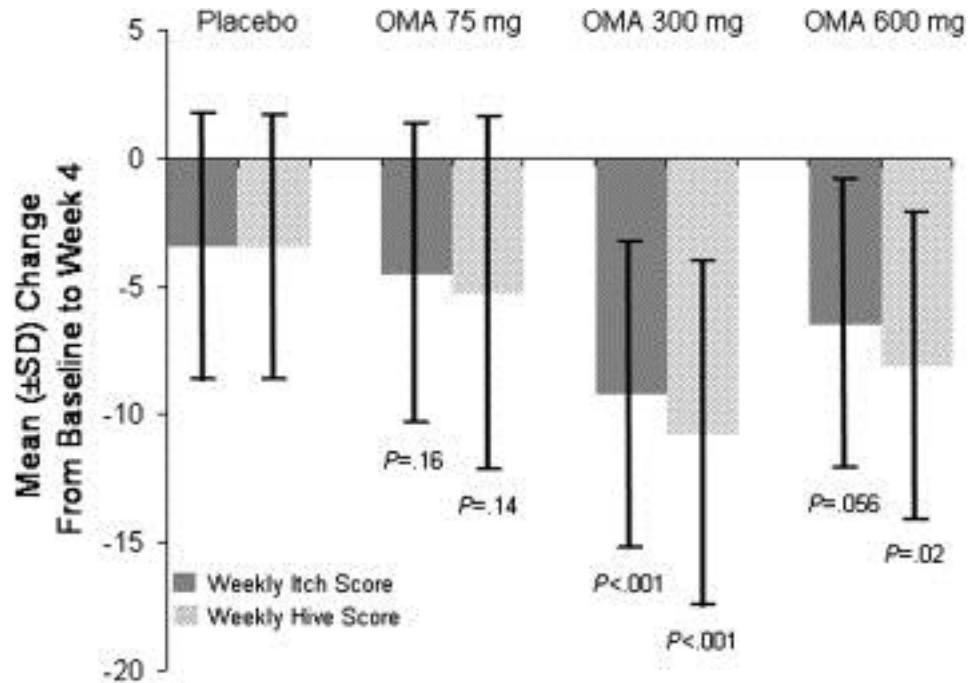
amélioration significative score urticaire dans le bras omalizumab 300

Saini et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of **single-dose omalizumab** in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. JACI 2011



diminution plus rapide et plus importante du score urticaire dans le bras omalizumab 300 mg

Saini et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of **single-dose omalizumab** in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. JACI 2011



diminution score urticaire et prurit significative dans le bras omalizumab 300 mg

Saini et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of **single-dose omalizumab** in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. JACI 2011

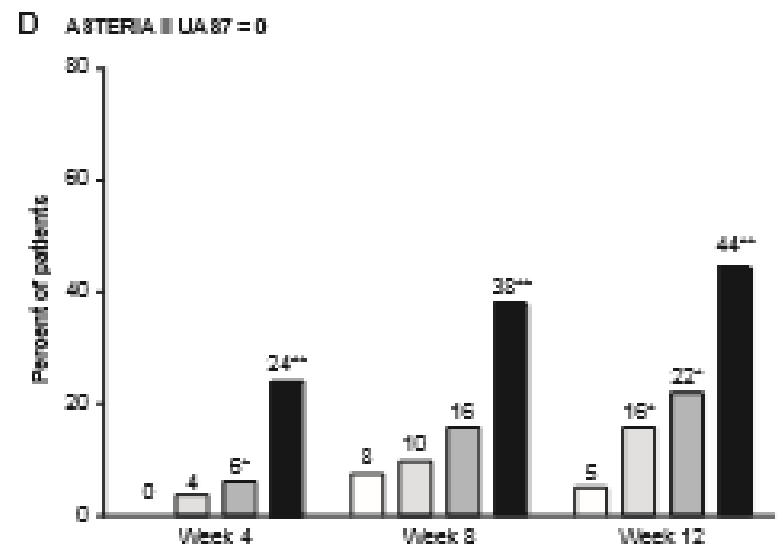
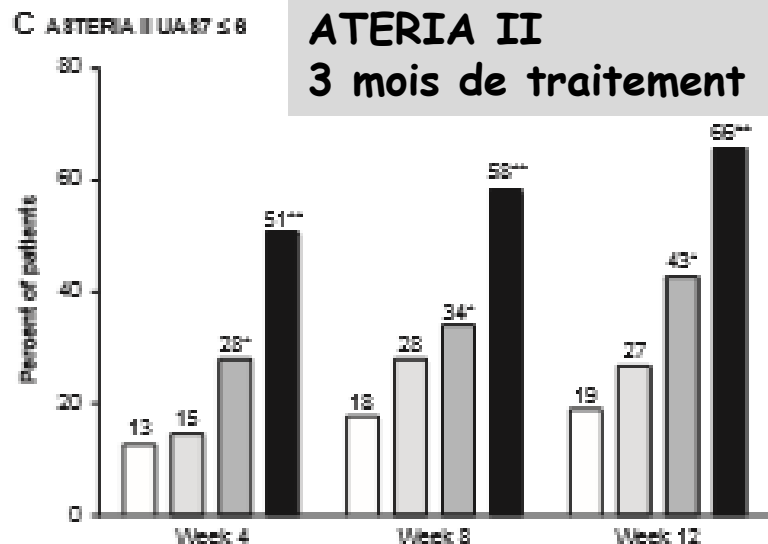
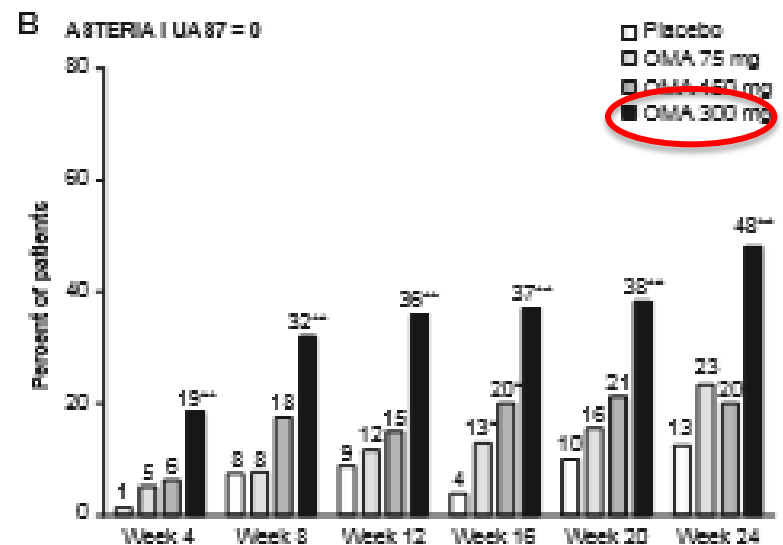
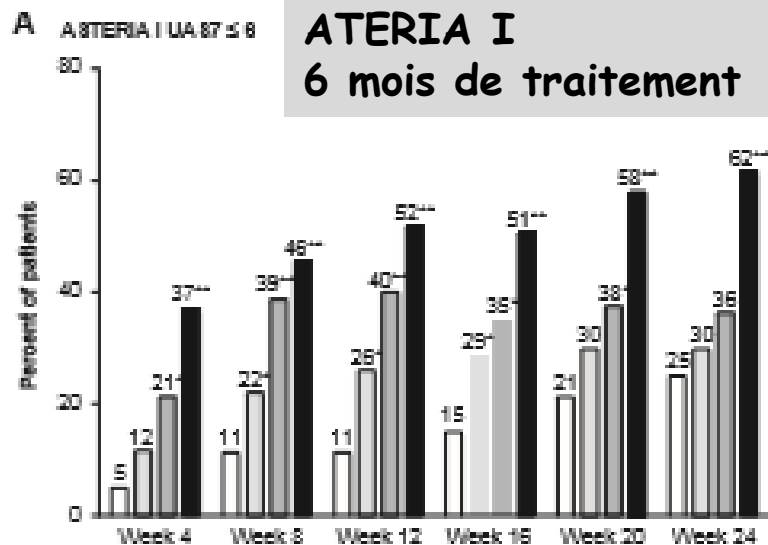
Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria

Allen Kaplan, MD,^a Marta Ferrer, MD, PhD,^b Jonathan A. Bernstein, MD,^c Evgeniya Antonova, MS, PhD,^d Benjamin Trzaskoma, MS,^d Karina Raimundo, MS,^d Karin Rosén, MD, PhD,^d Theodore A. Omachi, MD, MBA,^d Sam Khalil, PhD,^e and James L. Zazzali, PhD, MPH^d
Charleston, SC, Pamplona, Spain, Cincinnati, Ohio, South San Francisco, Calif, and Basel, Switzerland

- trois études de phase III, randomisées, en double aveugle, versus placebo
 - deux études d'efficacité, ASTERIA I (24 semaines) et ASTERIA II (12 semaines)
 - une étude de tolérance, GLACIAL(24 semaines)
- ASTERIA I Et II
 - Patients randomisés: Omalizumab 75, 150 ou 300 mg / placebo
 - 1 injection/ mois 6 mois ASTERIA I et 3 mois pour ASTERIA II
- GLACIAL

Kaplan et al JACI 2015

Zazzali et al Angioedema in the omalizumab chronic idiopathic/spontaneous urticaria pivotal studies Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2016



Amélioration urticaire

Disparition urticaire

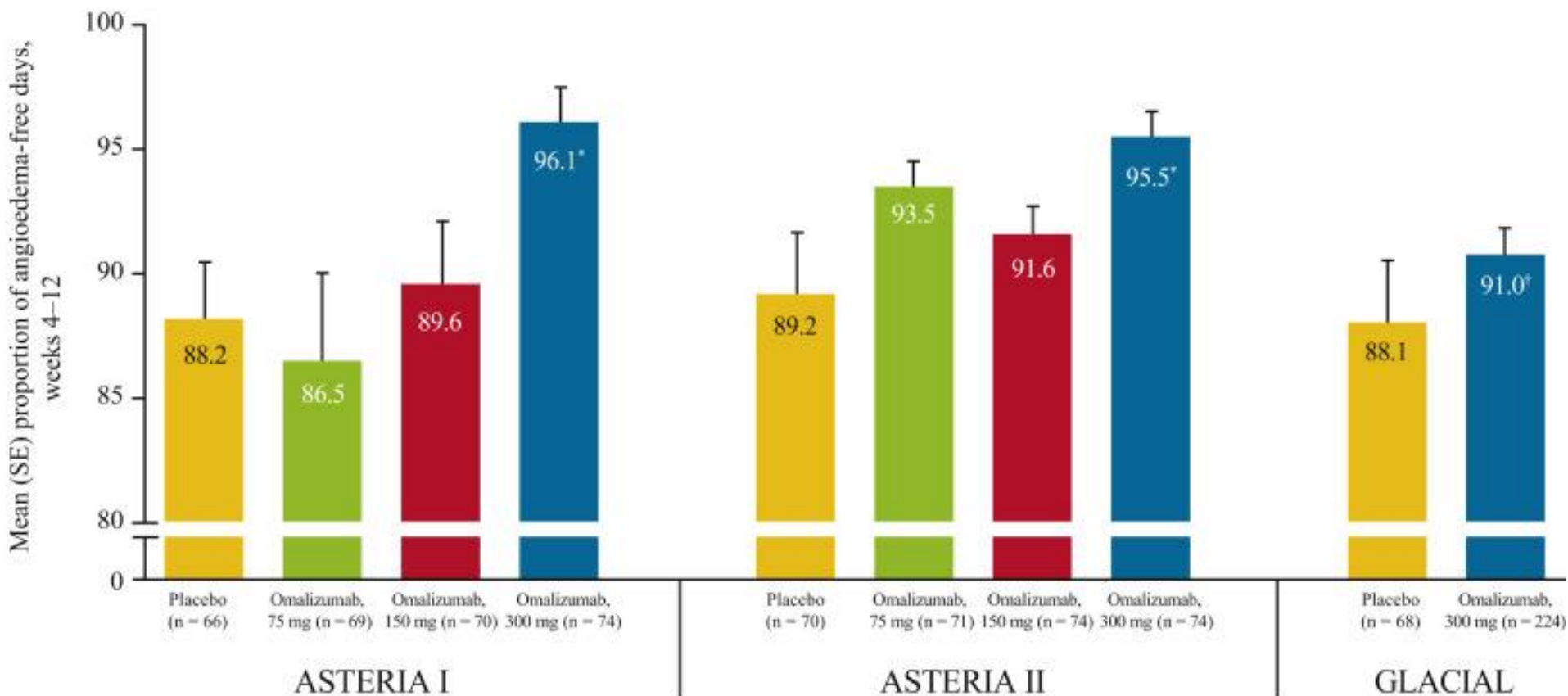
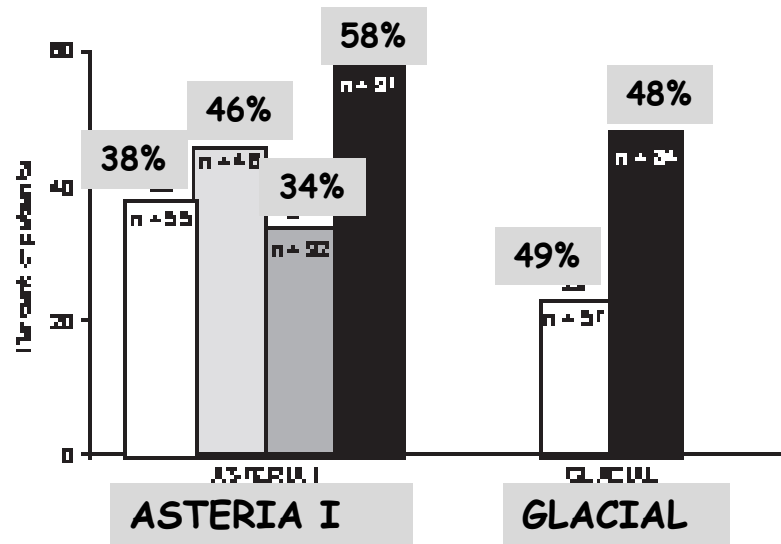


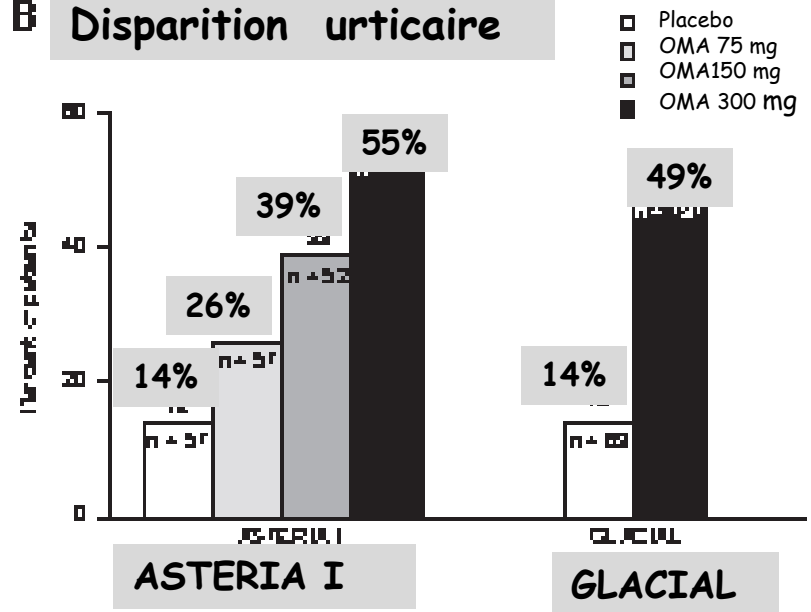
Figure 1. Mean proportion of angioedema-free days from weeks 4 to 12 in the omalizumab chronic idiopathic/spontaneous urticaria phase 3 trials. Results cannot be compared across study populations. *P < .0001 vs placebo. †P = .0006 vs placebo.

Zazzali et al Angioedema in the omalizumab chronic idiopathic/spontaneous urticaria pivotal studies *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2016

A Amélioration urticaire



B Disparition urticaire



**% de patients non répondeur à 12 semaines
et qui répondent à 24 semaines de traitement par Omalizumab**

**Réponse dose dépendant : 300 mg ++++
Et 2 types de répondeurs: « rapide » et « lents »**

Au bout d'une semaine

À 24 semaines

Kaplan et al JACI 2015

En pratique Place du Xolair dans le traitement de l'urticaire chronique

- **Les mesures pratiques** comprennent l'évitement des facteurs aggravants tels que les médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdiens, AINS), l'alcool, le stress et la chaleur locale et la friction.
- **1^{ère} ligne de traitement:** Antihistaminiques non sédatifs +/- combinaisons avec les corticostéroïdes oraux.
- **2^{ème} ligne:** antagonistes des leucotriènes ou de la cyclosporine, et maintenant le Xolair.

Zuberbier et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy. 2014

Kaplan et al. Therapy of chronic urticaria: a simple, modern approach. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2014.

Prescription du Xolair dans L'urticaire chronique

- Urticaire chronique spontanée (UCS)
- AMM depuis février 2014
- Patients >12 ans
- Posologie : 300 mg en injection sous-cutanée toutes les quatre semaines.
- Réévaluer au bout de 6 mois
- Les effets observés sont purement suspensifs et régressent dès l'arrêt du traitement, au 6^{ème} mois

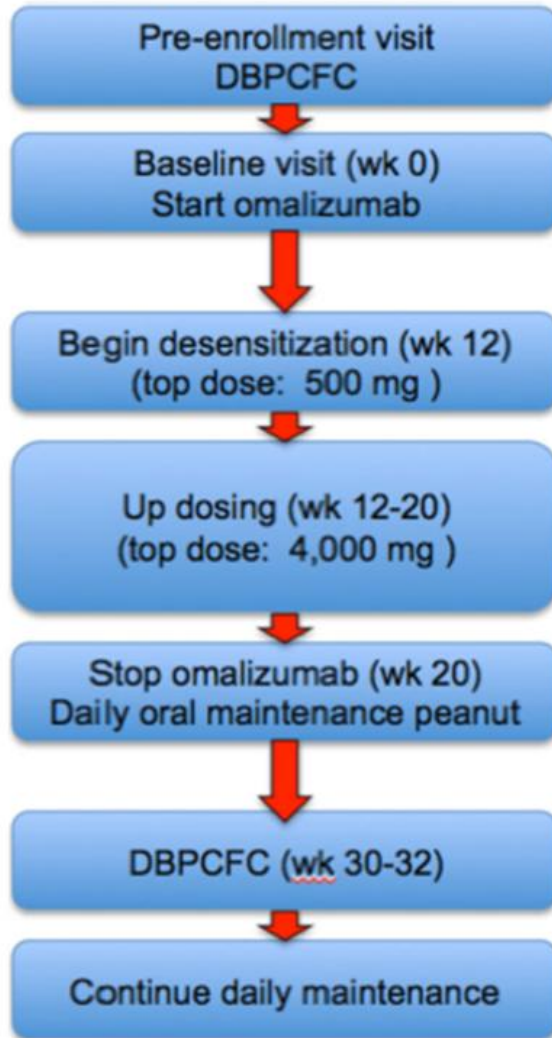
Xolair et allergie alimentaire IgE médiées



"A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut allergic patients"

- Equipe de Boston
- Objectif : Evaluer l'efficacité et la sécurité d'une induction de tolérance à l'arachide sous Xolair
- 13 ans 8 à 16 ans (âge médian=10 ans)
- Allergie sévère /seuil bas
- IgE arachide médian= 229 KU/l / IgE totales median= 621 KU:L
- Echec TPO initial 100mg / placebo / double aveugle

Design de l'étude



13 enfants 8 à 16 ans : réactions anaphylactiques/ seuil bas

Début du **Xolair** => **12 semaines**

S 12 : ITO arachide rush en HDJ

11 doses, début à 0.1mg 30mg/60mg/125mg/250mg/500mg sur 6 heures, dose cumulée 992mg
Puis 500mg/J pendant 6 jours

HDJ 1/sem pour ↑ doses de S12 à S 20 (médiane: 8 semaines)
750mg/1000mg/1250mg/1600mg/2000mg/2600mg/3250mg/4000 mg

Stop Xolair, poursuite 4000mg

TPO 12 semaines après ↓ Xolair, une dose toutes les 15 min (arachide ou placebo): 500mg/ 750mg/1250mg/2000mg/3500mg
dose cumulée 8000 mg (20 cacahuètes)
16h après : 8000mg une 2ème fois

Résultats

- TPO OK 100% réussite TPO 100 mg farine d'arachide après traitement par xolair
- 100% réussite ITO rush => dose maximum=500 mg =dose cumulée de 992mg (> 2 cacahuètes)en un jour
- 12/13 tolèrent augmentation dose hebdomadaire=> 4000mg en 8 semaines
- Bonne tolérance prise quotidienne 4000mg/J après arrêt du Xolair Et réussite du TPO à 800 mg pour les 12 patients
- 1 patients / 13: a fait une réaction sévère => adrénaline=> arrêt ITO
- Les autres réactions « mild » poursuite ITO

Xolair permet ITO pour allergie alimentaire à seuil bas

- Accélère de manière spectaculaire le processus de désensibilisation
- Réduit le risque de manifestations allergiques sévères

"Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy"

- Etude Multicentrique /Randomisé, en double aveugle, omalizumab versus placebo
- 37 patients âgé de 6 à 19 ans (âge moyen 10 ans):Placebo n=8/Omalizumab n=29
- Allergie arachide seuil bas

TABLE I. Baseline characteristics

Baseline characteristics	No.	Omalizumab	Placebo	Odds ratio (95% CI)	P value
Age at baseline (y), median (range)	37	10 (7-19)	10 (6-17)		.56
Female sex, no. (% of study group)	15	11 (37.9)	4 (50)	0.61 (0.13-2.95)	.69
Male sex, no. (%)	22	18 (62.1)	4 (50)	Reference	—
Total IgE level (IU/L), median (range)	37	430 (65-1172)	391 (125-1511)		.78
Peanut-specific IgE level (kU _A /L), median (range)	37	91 (10-535)	88 (26-483)		.57
IgE ratio, median (range)	37	0.28 (0.03-0.58)	0.29 (0.06-0.73)		.73
Peanut skin test wheal size (mm), median (range)	37	11 (5-18)	10 (7-13)		.49
Peanut skin test erythema size (mm), median (range)	37	33 (0-58)	31 (24-46)		.80
DBPCFC cumulative failure dose (peanut protein [mg]), median (range)	37	38 (1-88)	88 (13-88)		.08

Protocole

- **Début ITO 12 semaines après première injection de xolair**
- **Premier jour ITO rush: 10 doses (0,5 à 250mg; dose cumulée 490mg)**
- Administration de la dernière dose tolérée 24h plus tard et si ok, retour à domicile et prise quotidienne
- **Augmentation des doses toutes les semaines en milieu hospitalier, jusqu'à 2000mg, en 8 semaines si pas d'accident (soit 20 semaines après la première injection)**
- **Arrêt du xolair à 20 semaine et poursuite 2000 mg**
- **Evaluation tolérance 2000 mg 6 semaines après arrêt xolair**
- **Evaluation 4000mg en dose cumulée 12 semaines après arrêt xolair**
- **Échec de traitement si non tolérance d'une dose de 250mg après 8 semaines de désensibilisation**

Résultats

- **Dose tolérée** après omalizumab **au TPO initial X10** / groupe placebo (250 versus 22,5 mg)
 - 23/29 (79 %) patients tolèrent 2000 mg après 6 semaines d'arrêt du Xolair (versus 1=12 %) groupe placebo)
 - 23/29 sujets (versus 1 groupe placebo) tolèrent TPO 4000 mg
 - Pas de réaction moins importantes dans groupe omalizumab mais doses plus élevées
- ⇒ **Prétraitement par omalizumab permet ITO avec augmentation doses plus rapide et l'ITO peut se poursuivre après arrêt omalizumab**

Xolair et induction de tolérance orale dans allergie alimentaire multiple

“Phase 1 results of safety and tolerability in a rush oral immunotherapy protocol to multiple foods using Omalizumab”

- **Objectif:** étudier l'innocuité et la tolérance d'un protocole d'inclusion de tolérance orale pour 5 allergènes simultanément.
- **Critère de jugement principal:** apparition de réaction allergique tout au long de l'étude
- **Critères de jugement secondaires:**
 - rapidité de montée des doses(300 mg, 1000 mg et 4000 mg par protéine d'allergène alimentaire)
 - augmentation de 10 fois par rapport au seuil de réactivité de base

Critères d'inclusion

- > 4 ans
- Allergie alimentaire prouvée IgE médiée ≥ 2 allergènes alimentaires documentée par :
 - Test cutané (> 3 mm)
 - IgE spécifique $> 0,35$ ku / L
 - Réaction clinique / TPO contrôlée par placebo
- Allergènes:
 - Lait de vache,
 - Oeuf,
 - Arachide,
 - Noix, fruits à coques et graines de sésame.
- TPO pour chaque allergène avant début Omalizumab

Study design

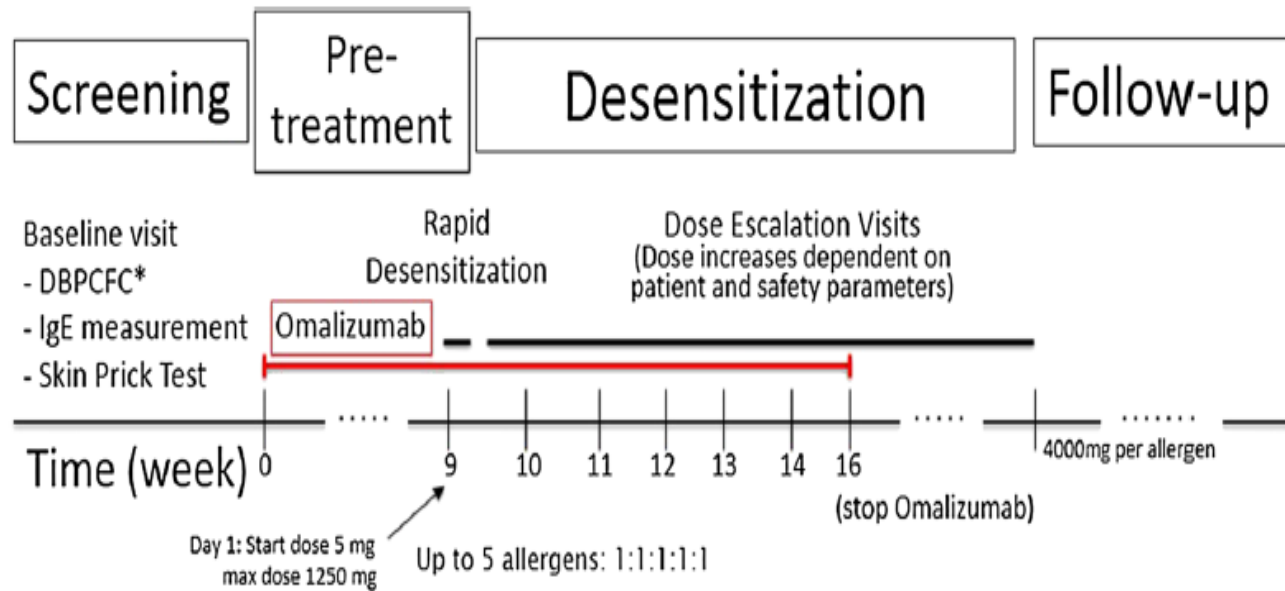


Figure 1 Rush mOIT protocol timeline. Amount of maintenance dose depends on number of allergens dosed (4000 mg per allergen).

*Double-blind, placebo-controlled food challenges (DBPCFCs).

Xolair 8 semaine avant début ITO puis poursuivi 8 semaines pendant ITO puis arrêt

Méthodologie/ augmentation des doses

ITO initial en rush

Table 1 Rush mOIT initial escalation day schedule

Dose in mg of protein	Dosing interval in minutes
5	30
50	30
150	30
300	30
625	30
1250	120

5 mg de protéine totale (c'est-à-dire 1 mg de protéine de chaque allergène si 5 ont été administrés)
et augmentation=> dose finale de 1250 mg de protéine (c'est-à-dire jusqu'à 250 mg de protéine de chaque aliment)
puis surveillance de 2h
Dose quotidienne à domicile= dernière dose tolérée

augmentation doses à domicile

Table 2 Rush mOIT dose escalation schedule

Dose of protein (mg)	Interval in weeks	% of increase from previous
2350 mg	2	88%
4000 mg	2	70%
5800 mg	2	45%
7600 mg	2	50%
9400 mg	2	30%
11200 mg	2	20%
14000 mg	2	25%
17500 mg	2	25%
20000 mg	2	14%

- 25 patients
- Age median 7 ans
- Ehec TPO 100 mg

Résultats

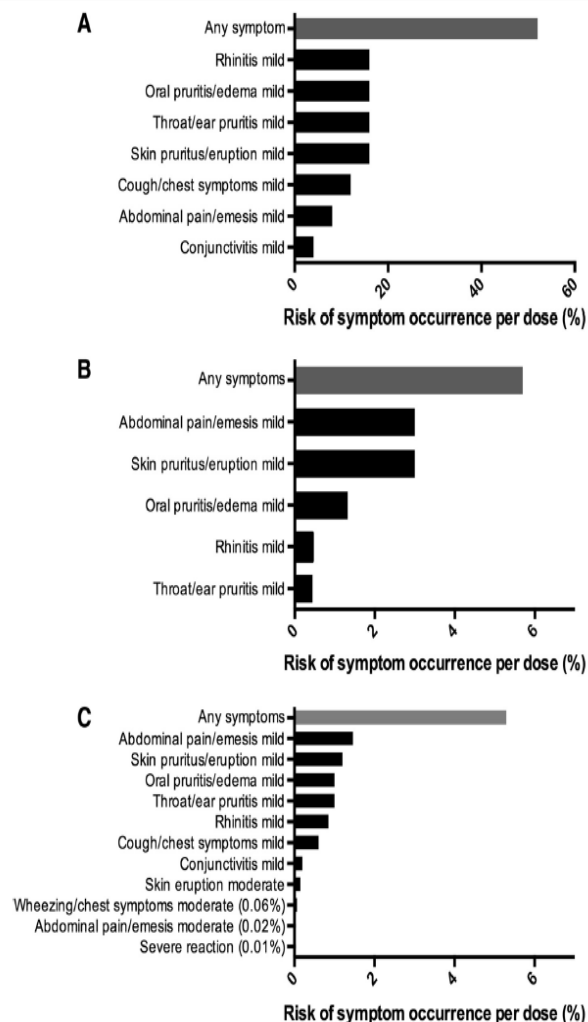


Figure 2 Symptom occurrence during rush mOIT with (A) initial escalation day, (B) dose escalations and (C) home dosing.

94 % reactions mild / 1 sévère => adrénaline

Table 4 Reaction rates with rush mOIT

Initial escalation day	
Escalations performed	25
Reactions	13 (52%)
Mild (Grade 1)	13 (52%)
Moderate (Grade 2)	0
Severe (Grade 3)	0
Epinephrine use	0
Dose escalations	
Doses administered	227
Reactions	13 (5.7%)
Mild (Grade 1)	13 (5.7%)
Moderate (Grade 2)	0
Severe (Grade 3)	0
Median reaction rate [range]	0% [0–25]
Epinephrine use	0
Home dosing	
Doses administered	7530
Reactions	401 (5.3%)
Mild (Grade 1)	385 (5.1%)
Moderate (Grade 2)	15 (0.2%)
Severe (Grade 3)	1 (0.01%)
Median reaction rate [range]	3.2% [0.1-18.5]
Epinephrine use	1 (0.01%)

Résultats

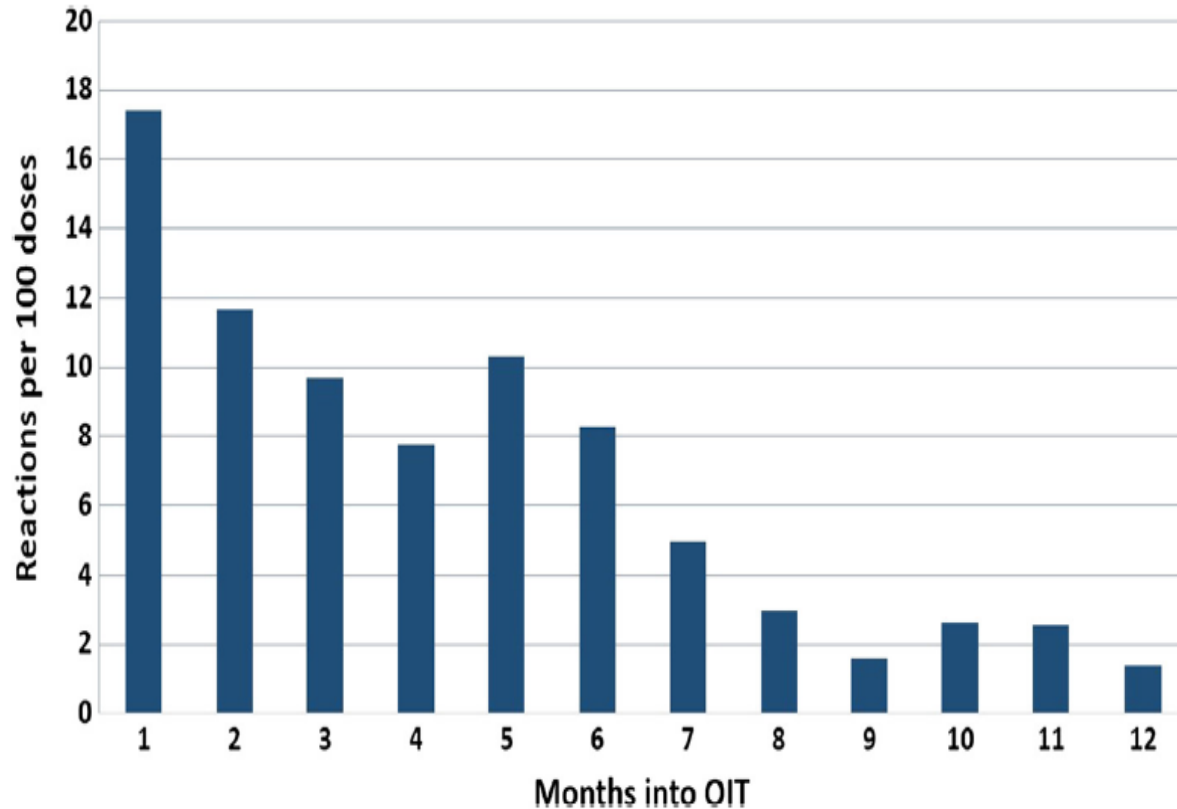


Figure 3 Time distribution of home dosing reactions for the first year of rush mOIT.

réaction les 1^{er} mois=> diminution significative
après 6 mois d'ITO

- **Augmentation seuil :**

(A) Seuil X10 / TPO initial avant Omalizumab

- **Rapidité d'augmentation des doses**

(B): Le temps médian à atteindre la dose d'entretien (4000 mg par allergène) était de 18 semaines

temps médian pour atteindre leur dose d'entretien = 67 semaines de moins que dans étude précédent d'ITO sans omalizumab

Begin et al allergy asthma clin immunol 2014

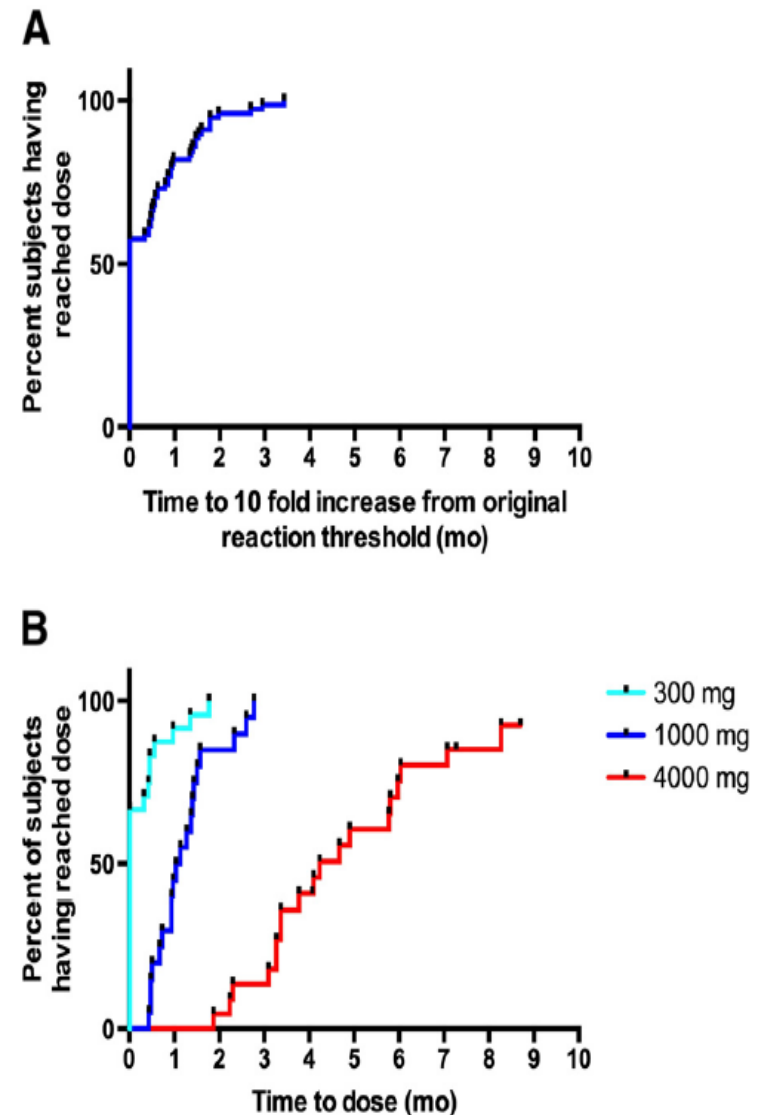


Figure 4 Kaplan-Meier curves showing (A) time to reach the dose corresponding to a 10 fold increase from the threshold at which the patient reacted to index foods on initial DBPCFC (each food reported as a separate event) as well as (B) time to dose of 300 mg, 1000 mg, and 4000 mg protein per each allergen.

Conclusion

Xolair et allergie alimentaire

Xolair permet ITO pour allergie alimentaire à seuil bas

- Accélère le processus de désensibilisation/augmentation des doses
- Réduit le risque de manifestations allergiques sévères
- Augmente le seuil significativement

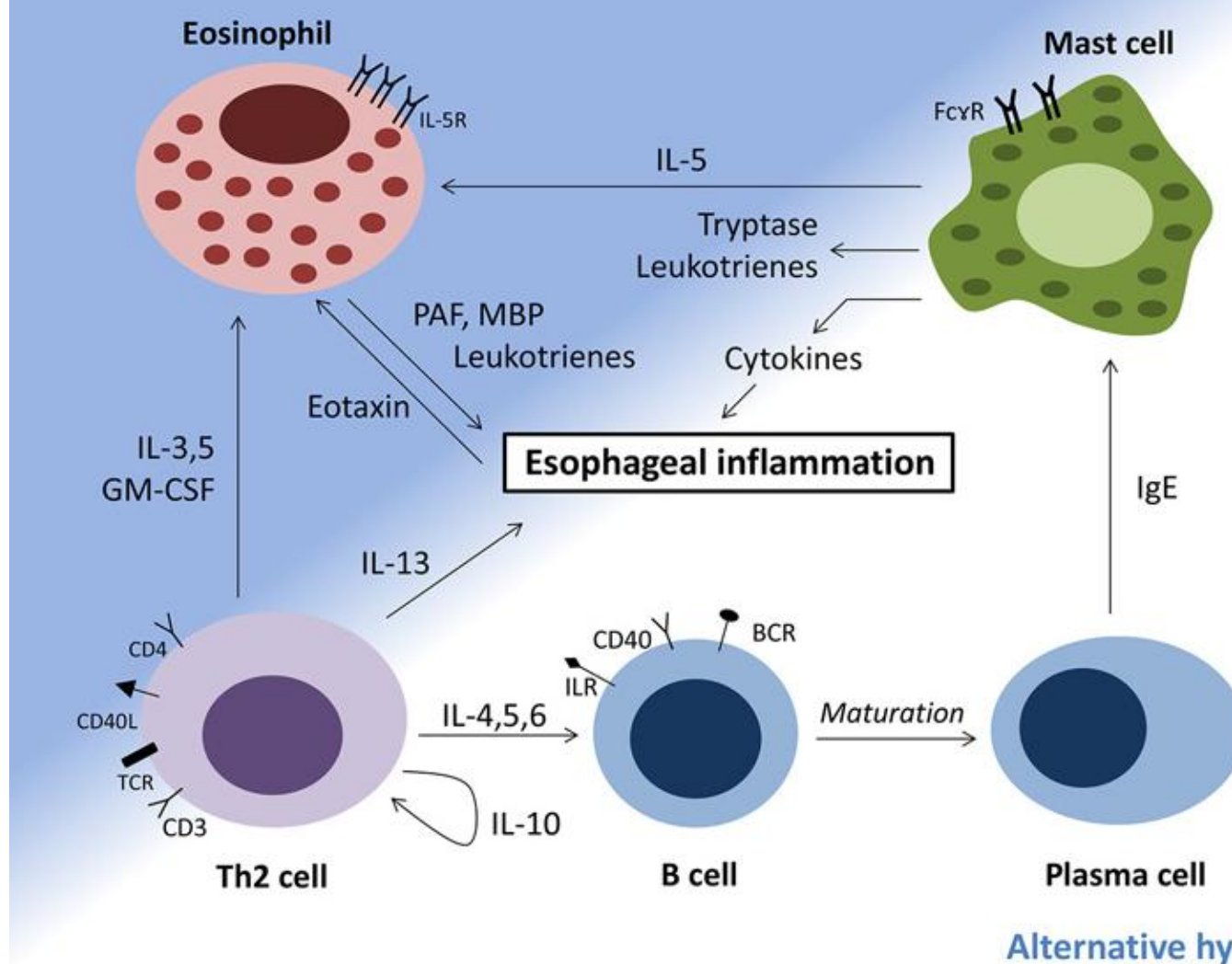
Xolair et oesophagite à éosinophilie

Oesophagite à éosinophile/généralités

- rare mais en incidence augmentation: 1 à 5 /10 000
- Pathologie œsophagienne chronique d'origine allergique et dysimmunitaire caractérisée par une réaction inflammatoire au sein de laquelle prédominent les éosinophiles. La plupart des allergènes responsables proviennent de l'alimentation ce qui en fait un modèle particulier « d'allergie alimentaire ».
- **Physiopathologie complexe** plusieurs facteurs :
 - une prédisposition génétique (polymorphisme génétique pour l'éotaxine-3 à l'origine du « recrutement » des éosinophiles dans la paroi œsophagienne)
 - une réponse immune anormale à des antigènes environnementaux=> réponse de type Th2 exagérée à des antigènes divers (y compris non alimentaires), dans laquelle les interleukines 5 et 13 jouent un rôle central.
 - une altération de l'intégrité de la muqueuse œsophagienne qui permet l'exposition des antigènes alimentaires au système immunitaire et donc le recrutement des éosinophiles à ce niveau.
- **Diagnostic de certitude : Biopsie** >15 éosinophiles/champ
- **Traitement:** éviction aliments, IPP, corticoides déglutis.... Place Xolair ?

Conventional hypothesis

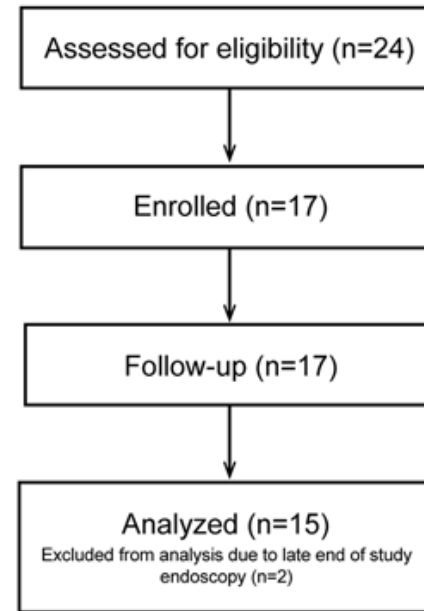
Mechanisms of eosinophilic esophagitis



Conventional hypothesis: esophageal epithelial cells mediate eosinophil influx into esophagus.

Alternative hypothesis: IgE mediated secretion of eosinophilic factors from mast cells.

Study Flow Diagram

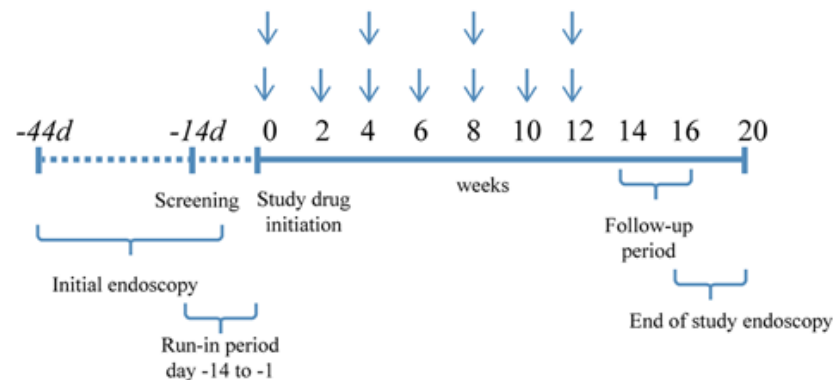


Etude en ouvert
15 patients de 13 à 71 ans
12 semaines Omalizumab
follow-up period (weeks 12 through 16).

Endoscopie et score clinique
-Avant Xolair
-Et à la fin de l'étude
(entre semaine 20 et 24)

Omalizumab dosing

(monthly or bi-weekly based on established criteria using weight and IgE level)



Subjects no. 2, 7, 8, 9, 11, 12

Subjects no. 1, 2, 4, 5, 6, 10, 13, 14, 15

Effect of omalizumab on esophageal eosinophil counts, symptom scores and overall endoscopic score.

The x-axis represents symptoms scores, the y-axis eosinophil counts, and right side of

Individual patient data are shown as circles connected

with a dashed line to allow comparison between pretreatment and post treatment.

The size of the circle represents endoscopy score (also shown as a number inside the circle).

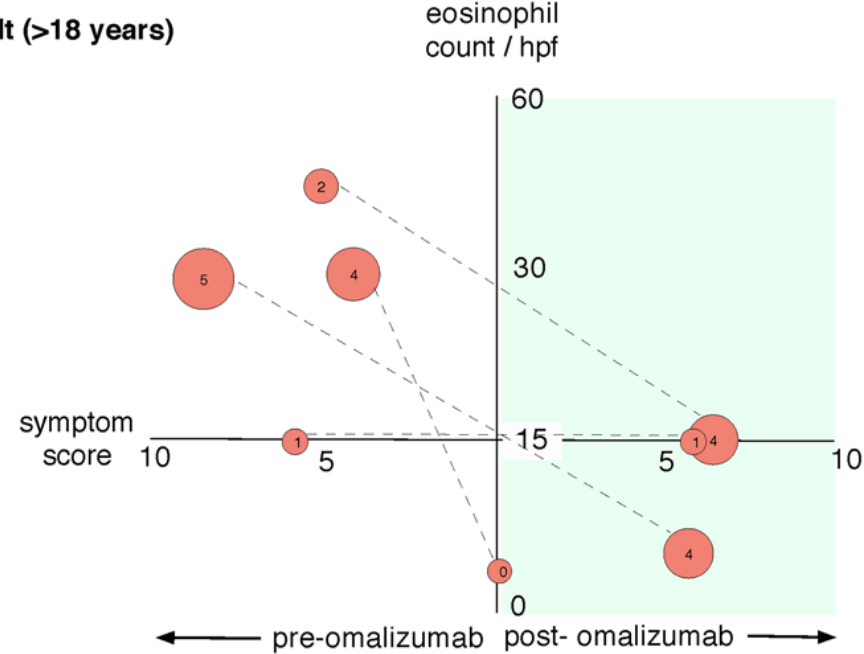
Diminution significative score après omalizumab (7/15)

5 patients= 33 % rémission complète (SF et histo)

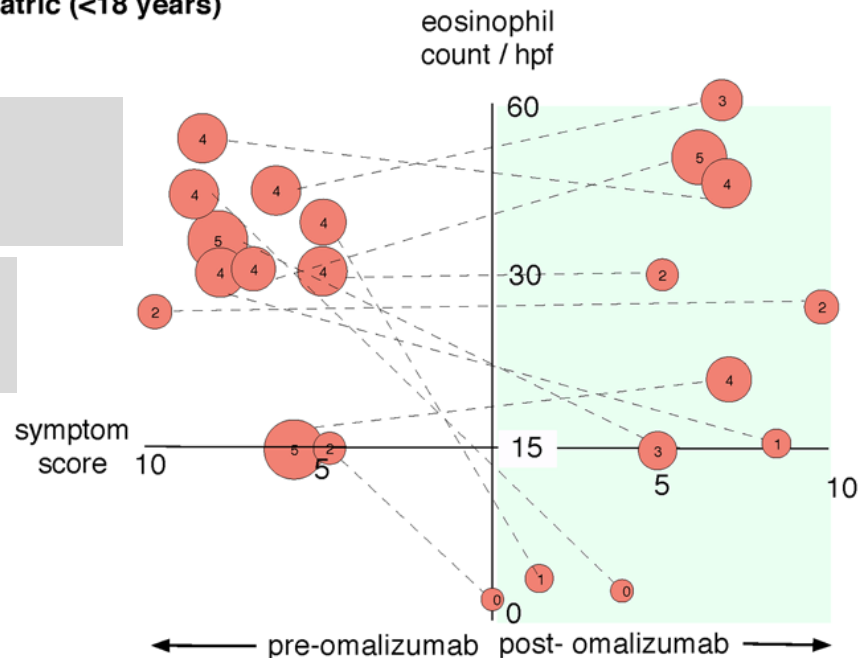
1 /4 adultes remission complète

4 /7 enfants remission complète

Adult (>18 years)

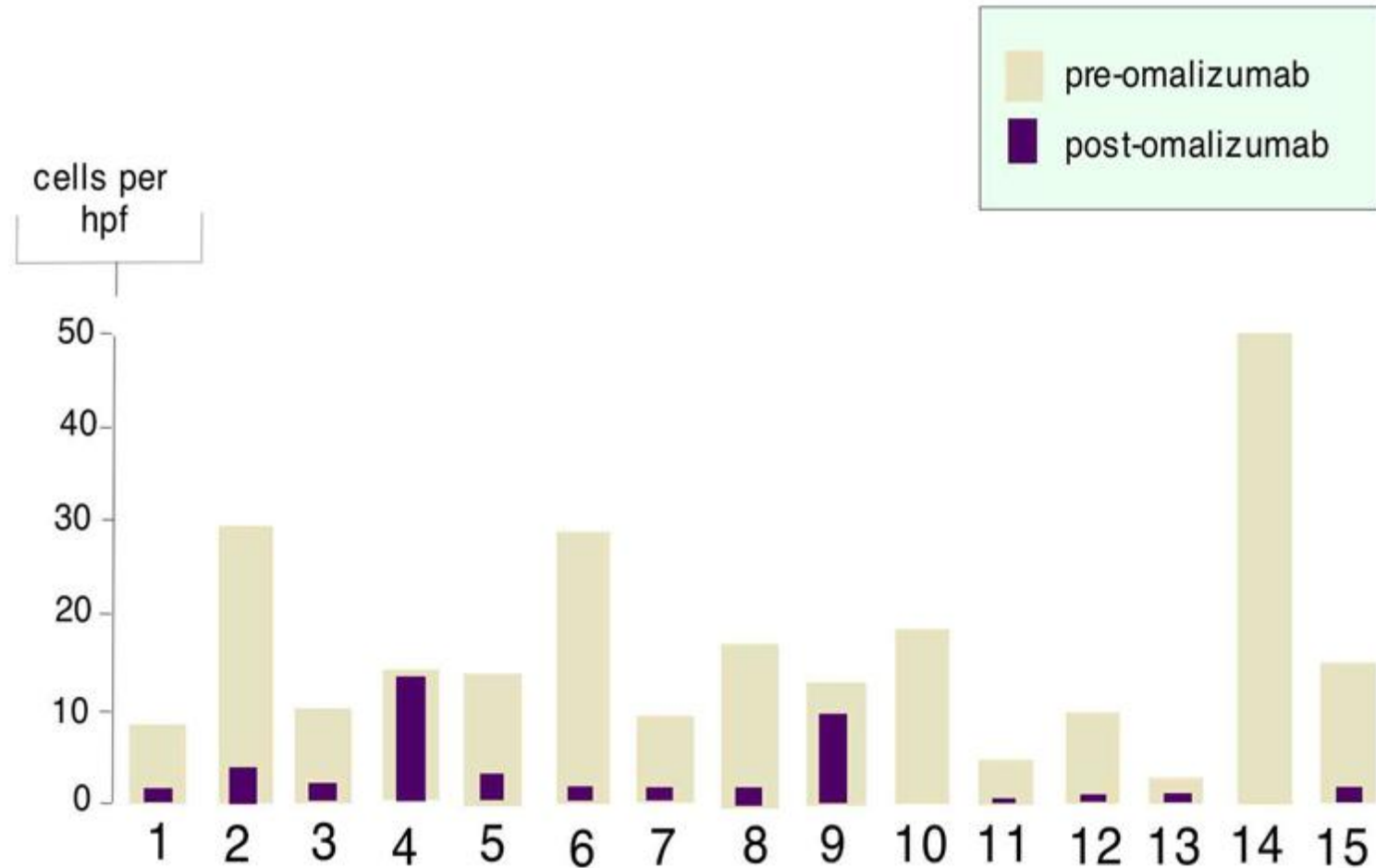


Pediatric (<18 years)



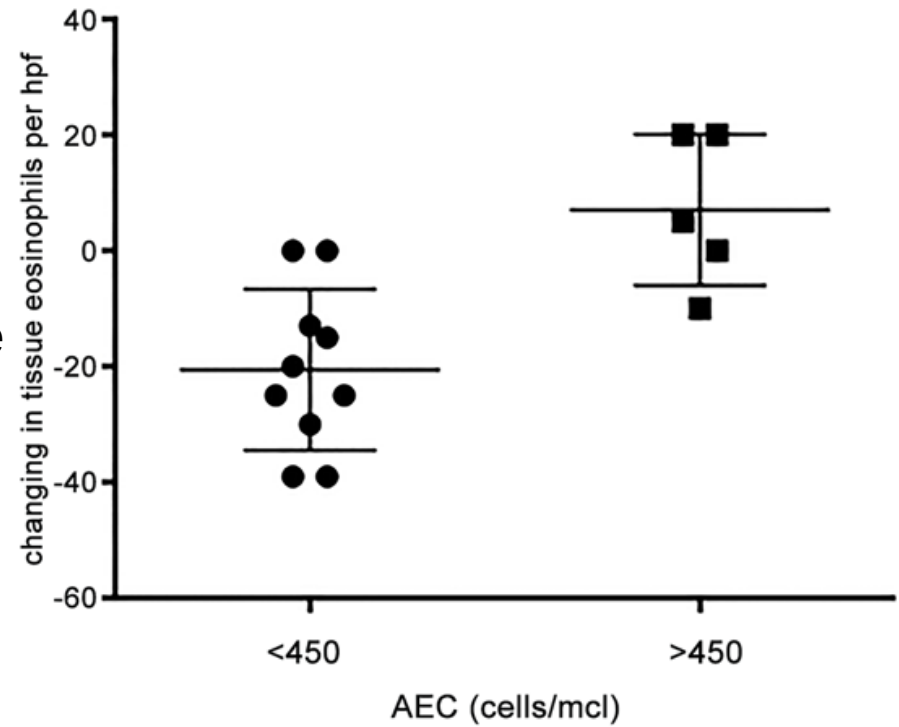
Effect of omalizumab on tissue IgE. Immunohistochemical staining for IgE

Diminution significative 13/15 patients de IgE tissulaire



Change in tissue eosinophil counts/hpf in response to omalizumab therapy in patients with low and high peripheral blood absolute eosinophil counts.

Patients were classified as having high (>450 cells/mcl) and low (<450 cells/mcl) peripheral blood eosinophil counts and the tissue eosinophil counts/hpf before and after omalizumab were compared using t-test ($p = 0.0027$).



Remission uniquement sujets avec taux bas de PNE sang

Conclusion Xolair et oesophagite à éosinophile

- Diminution significative score clinique / endoscopique
- Diminution significative IgE tissulaire / rôle IgE dans physiopathologie ?
- Profil meilleur répondeur (taux PNE sanguin moins élevé)
- Etude Pilote=> nécessité plus large effectif et étude randomisée contre placebo

Xolair et dermatite atopique



Immunologic Effects of Omalizumab in Children With Severe Refractory Atopic Dermatitis: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial

- 8 patients âgés de 4 à 22 ans (moyenne 11.6 ans)
- DA sévère, résistant aux traitements
- 2 bras
 - 4 patients traités par omalizumab / 2 à 4 semaines pendant 24 semaines
 - 4 patients traités par placebo
- Visite mensuelle: SCORAD / IgE sériques quantitatifs et les cytokines pertinentes ont été mesurés à chaque visite.

=> **SCORAD reductions non significative / placebo**

Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: asystematic review and meta-analysis

- Revue de la littérature/méta-analyse: Pub med, cochrane, MEDline,EmBase
- Scores d'évaluation: SCORAD(Scoring of Atopic Dermatitis), EASI(Eczema Area and Severity Index) et IGA(Investigator Global Assessment)
- Evaluation Réponse clinique
 - Excellente réponse clinique: diminution SCORAD de+ de 50 % ou EASI de 75 % ou IGA =0 ou passe de sévère à mild
 - Cliniquement satisfaisant : diminution SCORAD entre 25 % et 50 % ou EASI entre 25 et 50 % ou IGA passe de modéré à mild
 - Pas de réponse significative: diminution SCORAD < 25 % ou EASI <25% ou IGA idemd
- 15 études retenues (2 essais randomisés et 13 séries de plus de 3 cas)=> 13 études analysées (103 patients)

Wang et al letter to the editor JACI 2016

Study (year)	Study design	Sample size and classification	Omalizumab treatment	Previous/concomitant therapy	Author's conclusion
Krahen and Hsu, ² 2005	Case series	3 OMA	450 mg OMA q2w for 4 mo	Systemic steroids and ISA/NA	No subjective or objective improvement
Lane et al, ³ 2006	Case series	3 OMA	150 450 mg OMA q2w for 6 mo	Systemic steroids and ISA/antibiotics and topical agents	Successful treatment with OMA
Vigo et al, ⁴ 2006	Case series	7 OMA	300 mg OMA q2w for 3-7 mo	Systemic steroid/NA	Beneficial effect in AD
Belloni et al, ³¹ 2007	Case series	11 OMA	150 mg OMA q2w for 5 mo (10 cycles)	>1 systemic steroid, Csa, UV and free for 6 wk/ topical steroid only	Controversial
Sheinkopf et al, ⁵ 2008	Case series	21 OMA	150 mg (n = 6), 300 mg (n = 15); q2 4w for 9-12 mo	NA/inhalers for asthma, oral antihistamines and topical agents	Effective for patients with AD and moderate to severe allergic asthma
Amrol, ³² 2010	Case series	3 OMA	300 375 mg OMA q2w for 3 mo	Systemic steroid and ISA/oral antihistamines and topical agents	Clinical improvement in patients with severe AD
Ramirez Del Pozo et al, ³³ 2011*	Case series	11 OMA	NA	Systemic therapy/NA	General improvement in SCORAD and quality of life scores
Heil et al, ⁶ 2010*	RCT	7 placebo, 13 OMA	0.016 mg/kg/IgE (IU/mL) q4w for 4 mo	NA/topical hydrocortisone only	OMA reduced IgE related parameters without significant changes in clinical parameters. The therapeutic benefit of OMA might be seen more in acute AD than in chronic AD
Tinaiwat and Sangsavitviliya, ³⁴ 2011	Case series	3 OMA	300 mg OMA q2 4w for 4 mo (8 cycles)	Systemic steroids/NA	Improvement in EASI and pruritic scores without adverse effect
Kim et al, ³⁵ 2013	Case series	10 OMA	300 mg OMA q2w for 4 mo (8 cycles)	>1 systemic steroid, Csa, UV and free for 6 wk/ topical steroid only	Evident clinical improvement after 2 mo of treatment. Maybe valuable for treatment resistant AD with high IgE
Fernandez Arcon Martinez et al, ³⁶ 2012	Case series	8 OMA	450 mg OMA q3w (n = 6), 300 mg q2w (n = 1), and 600 mg q3w (n = 1) for 3-18 mo	Systemic steroid and ISA/oral antihistamines and topical agents	OMA as a safe drug that can be useful for severe AD
Lacombe Barrios et al, ³⁷ 2013	Case series	7 OMA	225 375 mg q2w for 12-67 mo. One dropout due to scheduling reason	Csa and ISA/oral antihistamines and topical agents	Clinical improvement first after 3-6 mo. Mean SCORAD improvement of 45.6 at 12 mo and a mean IgE reduction of 60.5%
Iyengar et al, ⁷ 2013	RCT	4 placebo, 4 OMA	150 375 mg q2 4w for 6 mo	NA/cedirizine and topical agents (triamcinolone and pimecrolimus)	Decrease in TSLP, TARC, and CX40 L but comparable clinical effect with the control group
Hotze et al, ³ 2014	Case series	20 OMA	150 300 mg q2w for 7 mo (14 cycles)	Systemic steroid/NA	All 8 responders were nonflagrin carriers and showed a higher level of glycosphospholipids

- 60,5 % ont une dermatite atopique sévère
- 76 % des patients ont un asthme allergique associé
- Réponses
 - 43 % (44/103); excellente réponse
 - 27 % cliniquement satisfaisant
 - 30 % inefficace

70 % répondeur

30 % non répondeur
- Analyse multivariées sur 83 patients (12 études)
 - Taux d'IgE prédictif de bonne réponse à l'omalizumab ? : Meilleure réponse quand taux IgE E totales <700 IU/ml (25 % des patients)
 - Pas association significative: sévérité dermatite atopique, asthme, posologie Omalizumab > 600 mg /mois
- Mutation de la filaggrine=>s d'efficacité de Omalizumab

Résultats hétérogènes

+ efficace si taux IgE < 700 UI/MI

Wang et al letter to the editor JACI 2016

Omalizumab for atopic dermatitis: case serie and a systematic review of literature

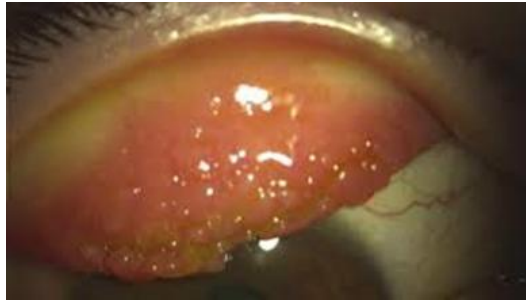
- Etude danoise
- 9 patients / Age moyen 49 ans
- Asthme n=7 / Taux IgE moyen= 2750 IU/ml
- Omalizumab 300 mg /mois
- Traitements avant omalizumab
 - Tous les patients sont traités par dermocorticoides
 - 6/9 patients ont corticoides systémiques(66%) et 7 /9 sont traités par Tacrolimus (78 %)
 - Tous les patients ont été précédemment traités par cyclosporine, methotrexate et /ou Azathioprine
- Follow up uniquement 8 / 9 patients
- Réponse
 - 4/8 patients (50 %)= excellente réponse
 - 1/8 (12,5 %) effet modéré
 - 3/8 (37,5 %)pas d'efficacité

62,5 % répondeur

- Revue de la littérature 26 études/ 174 patients
=>129 patients / 174 (74%) ont un effet bénéfique
- 2 études randomisées / versus placebo (Heil et al Pilotstudies 2010 et Iyengar et al Int Arch Allergy Immunol 2013): 17 patients traités par Omalizumab
=>Pas de différence significative
- Del Pozo et al J Investig allergol clin immunol 2011
 - Etude prospective/ monocentrique / 11 patients
 - Effet bénéfique avec diminution SCORAD de 31 points et une amélioration score qualité de vie(DLQI passe de ,6 à 3,72)

Conclusion Xolair et Dermatite atopique

- Résultats hétérogènes
- Résultats prometteurs mais sur petites séries
- Réponse Dépendant du taux d'IgE totales initiale (posologie efficace?)
- Nécessité plus grandes séries / études contrôlées / placebo



Xolair et kerato-conjonctivite vernale



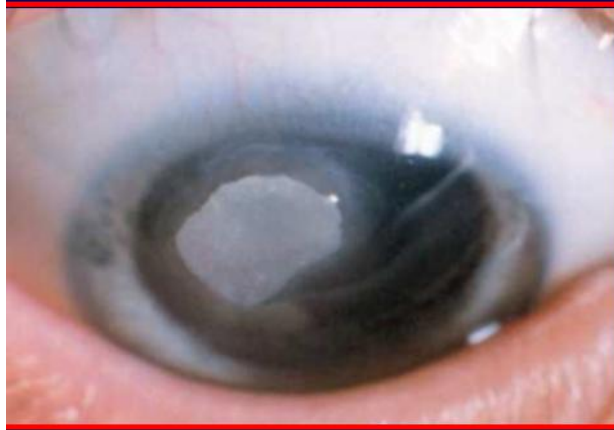
Kerato-conjonctivite Vernale; Généralités

- Forme sévère d'allergie oculaire
- Caractérisée par une inflammation corneo-conjonctivale chronique
- Exacerbation au printemps
- Jeune garçon ++
- Terrain atopique 50%
- Prurit +++, irritation par frottement • Kératite, photophobie +++, BAV, sécrétions
- Bilan allergologique peu pertinent ou négatif 50%
- Complications: ulcères cornéens, plaque vernale, panus, baisse de l'acuité visuelle
- Evolution: 9/10 guérison spontanée à l'adolescence

Nodules de Trantas



Plaque vernale



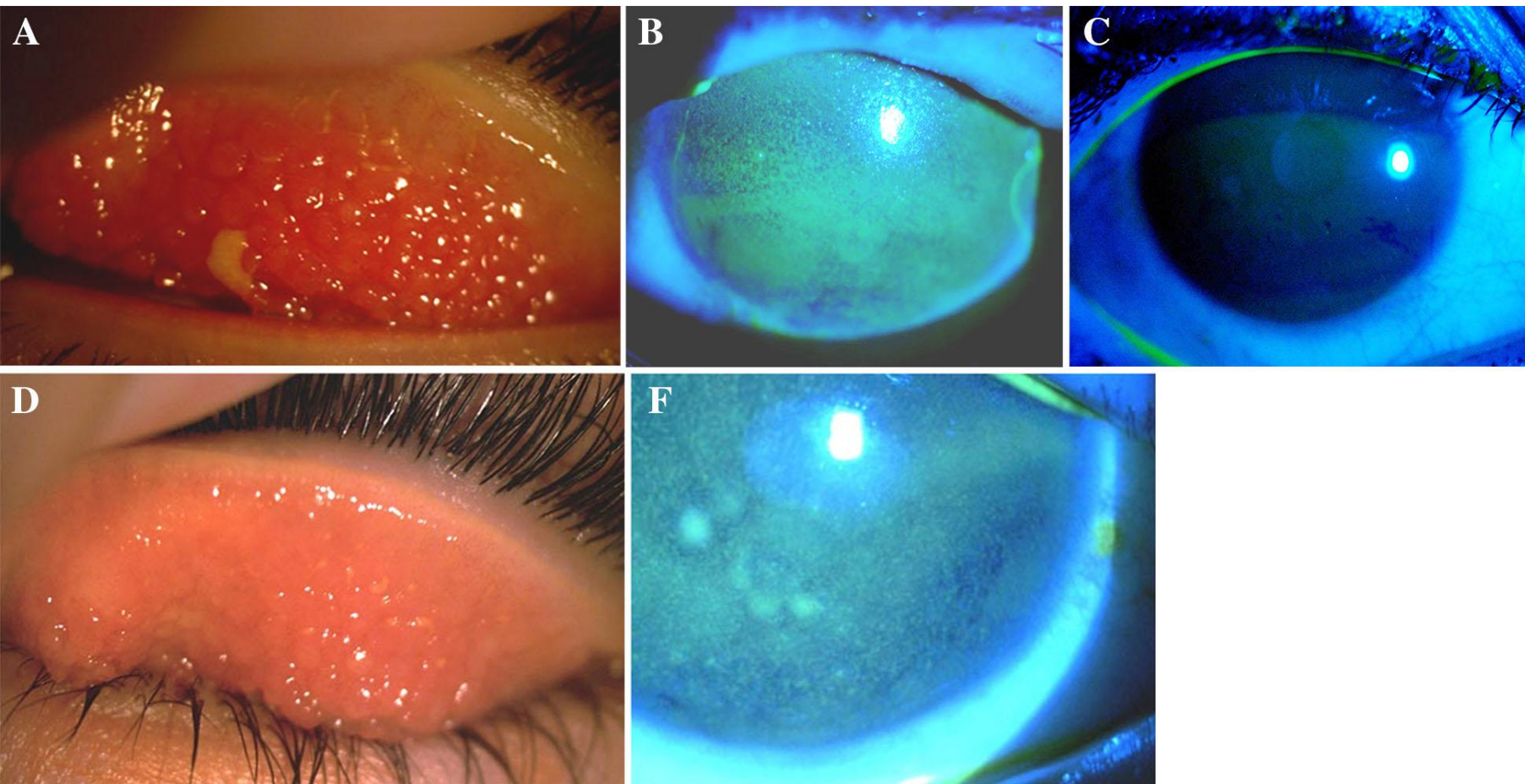
Papilles géantes



- Etude retrospective
 - 4 garçons avec Kerato-conjonctivite vernale sévère résistants aux corticoides et ciclosporine topique %
 - Âges de 7 à 13 ans
 - Tous les patients présentaient un asthme et 3 / 4 une rhinite allergique et une dermatite atopique dans 1 cas
 - 3/ 4 patients étaient polysensibilisés
 - IgE Totales= 141 à 8000 KUI/L
 - Omalizumab / 1 jours posologie de 450 à 600 mg / injection
 - Durée médiane de traitement 3 mois
- **3 patients/4 sont répondeurs**: diminution des symptômes, de la fréquence et l'intensité des symptômes et diminution traitement par corticoides topiques
 - **Asthme et dermatite atopique totalement contrôlés chez ces 3 patients**
 - **Le patient non répondeur n'a pas de sensibilisation allergénique**
 - **4 cas dans la littérature: efficacité complète**

Patient #3, before treatment (a, b) and after 3 months of omalizumab (c). At month 4, a recurrence of corneal inflammation occurred (d, e). Superior palpebral conjunctival papillary hypertrophy (a, c) and corneal fluorescein staining (b, d, e), showing partial diminution of inflammation.

In this patient, several episodes of corneoconjunctival inflammation occurred on omalizumab, but were less frequent and easier to control, compared to before omalizumab treatment



Conclusion Xolair et Kérato-conjonctivite vernale

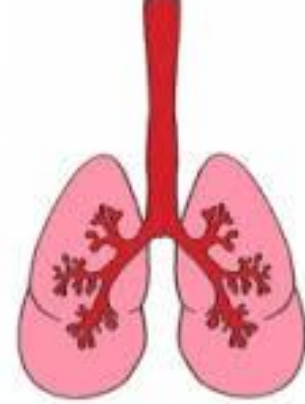
- Intéressant dans kerato-conjonctivite vernale sévère et rebelle au traitement
- Efficacité incomplète
- Rechute moins fréquentes et moins sévères
- Critère réponse / sensibilisation allergique?
- Nécessité plus grandes séries / études contrôlées / placebo

Conclusion: Xolair et maladies allergiques

Kerato-
conjunctivite
vernale



Asthme sévère
allergique



Les poumons



Allergie
alimentaire

Résultats prometteurs
Mais encore trop hétérogènes
Nécessité études plus larges
effectifs
et randomisés/contrôlé/placebo

AMM

Urticaire
chronique



Eczéma
sévère



Merci de votre attention



**Service d'allergologie du Pr J Just (Centre de l'Asthme et des Allergies)
Hôpital D'enfants Armand Trousseau Paris 12**