

L'apport des grandes cohortes dans la BPCO...

...sur le développement
et la mise en oeuvre
d'innovations thérapeutiques

Gaëtan Deslée

18^e congrès de pneumologie de langue française

Oncologie thoracique — Sommeil

Marseille — Parc Chanot
du vendredi 31 janvier
au dimanche 3 février 2014

Déclaration de liens d'intérêts

J'ai actuellement, ou j'ai eu au cours des trois dernières années, une affiliation ou des intérêts financiers ou intérêts de tout ordre avec les sociétés commerciales suivantes **en lien avec la santé**.

Novartis, PneumRx, Novartis, GSK, Holaira, Astra, Boehringer
(Investigateur, présentations)

Innovation ?

Selon *Le Dictionnaire historique de la langue française* d'Alain Rey, le terme « innovation » est emprunté au bas latin *innovatio* « changement, renouvellement ».

Le mot « innovation » se dit à partir du XVI^{ème} siècle.

Le vocable est d'abord attesté dans le registre juridique avec le sens *d'introduire quelque chose de nouveau dans une chose établie.*

Les théories de l'innovation ?

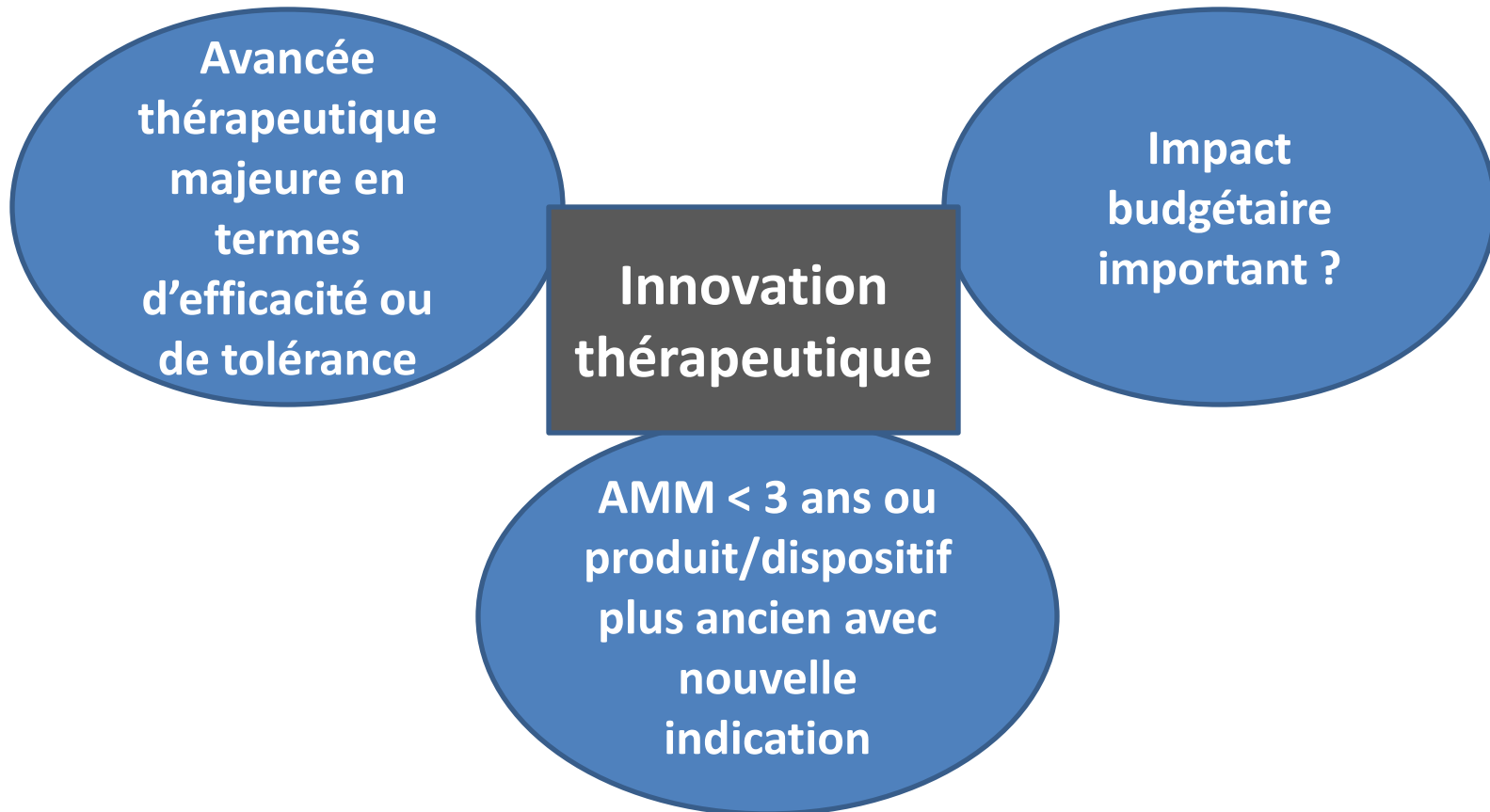
	Concept inchangé	Concept remis en cause
Absence ou faible modification des composants	Innovation incrémentale	Innovation modulaire
Modification majeure des composants	Innovation architecturale	Innovation radicale

Innovation thérapeutique ?

Pas de définition consensuelle de l'innovation thérapeutique !!

Concept Biotechnologique ? Médical ? Commercial/Marketing ?

Notion de SMR? Impact sur la vie quotidienne ? Impact budgétaire ?



Innovation thérapeutique ?

Baromètre de l'innovation thérapeutique 2012 en France

Définition de l'innovation thérapeutique:

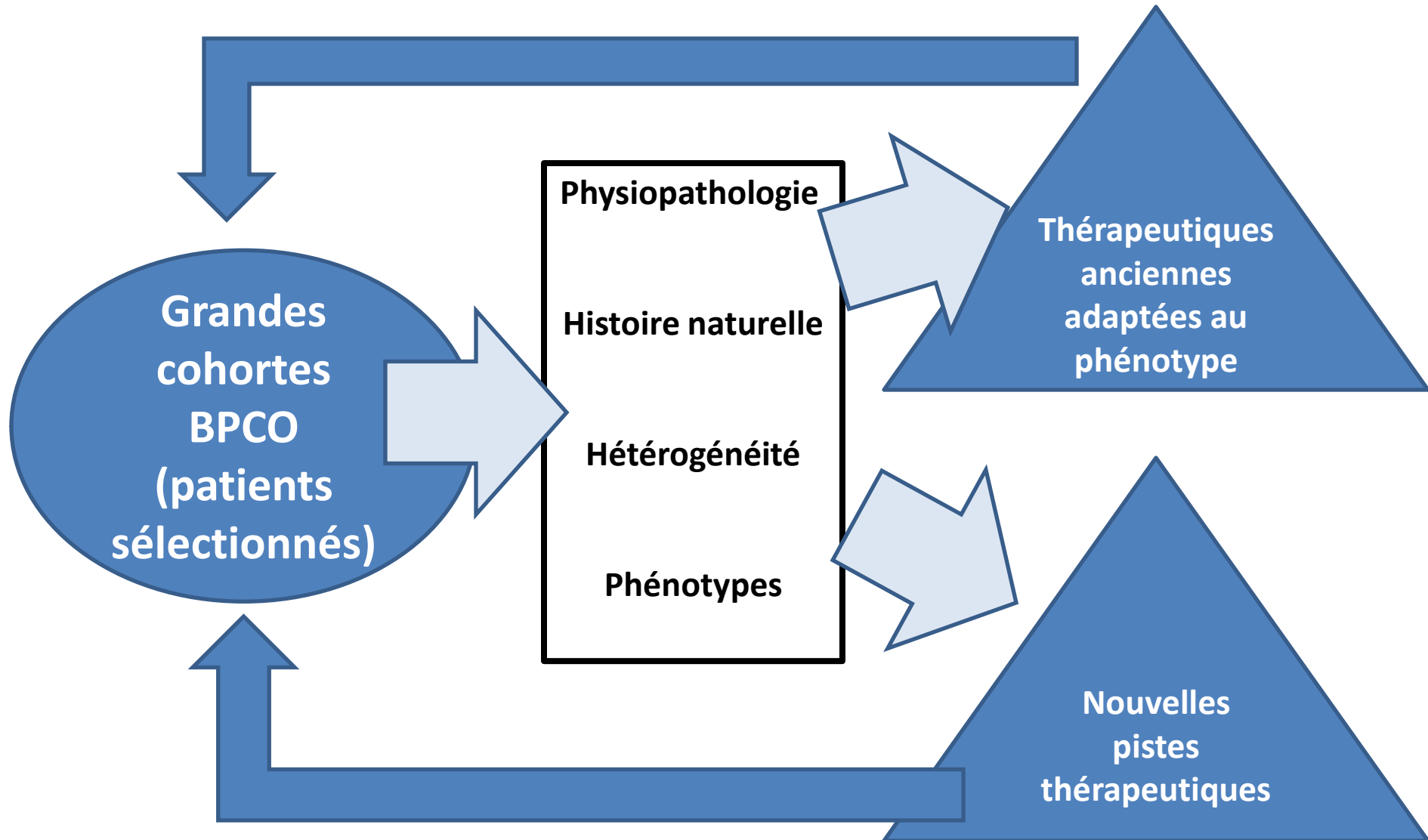
- Mise au point de traitements adaptés à la vie quotidienne (63%)
- Emergence de nouveaux médicaments (58%)
- Amélioration des techniques chirurgicales (46%)

69% se disent mal informés sur les innovations thérapeutiques

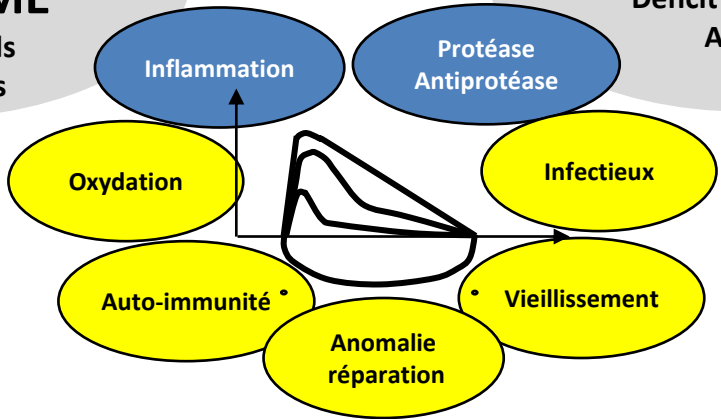
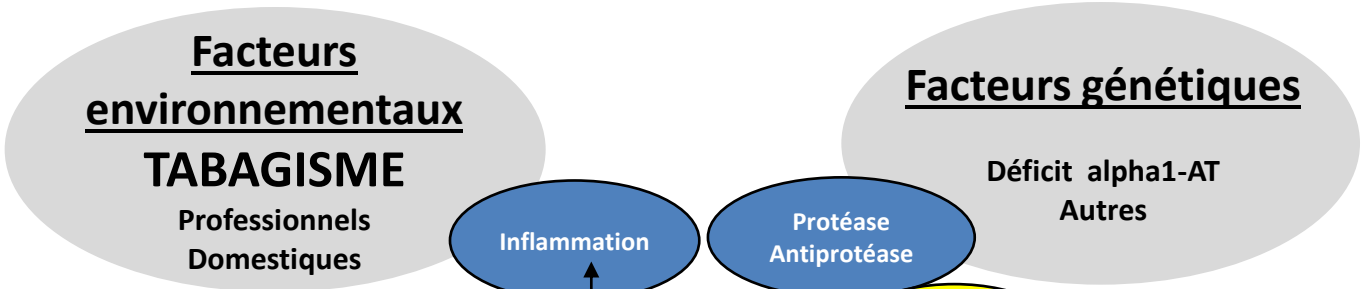
Domaines de l'innovation thérapeutique en 2012:

- Cancers (75%): sein, prostate, utérus, colon
- SIDA (50%)
- Maladies cardiovasculaires (34%)

Grandes cohortes BPCO / Innovation thérapeutique

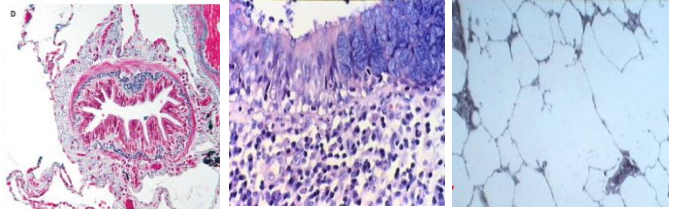


BPCO: une pathologie hétérogène



Notion de phénotypes

Traitements spécifiques ?



Dyspnée

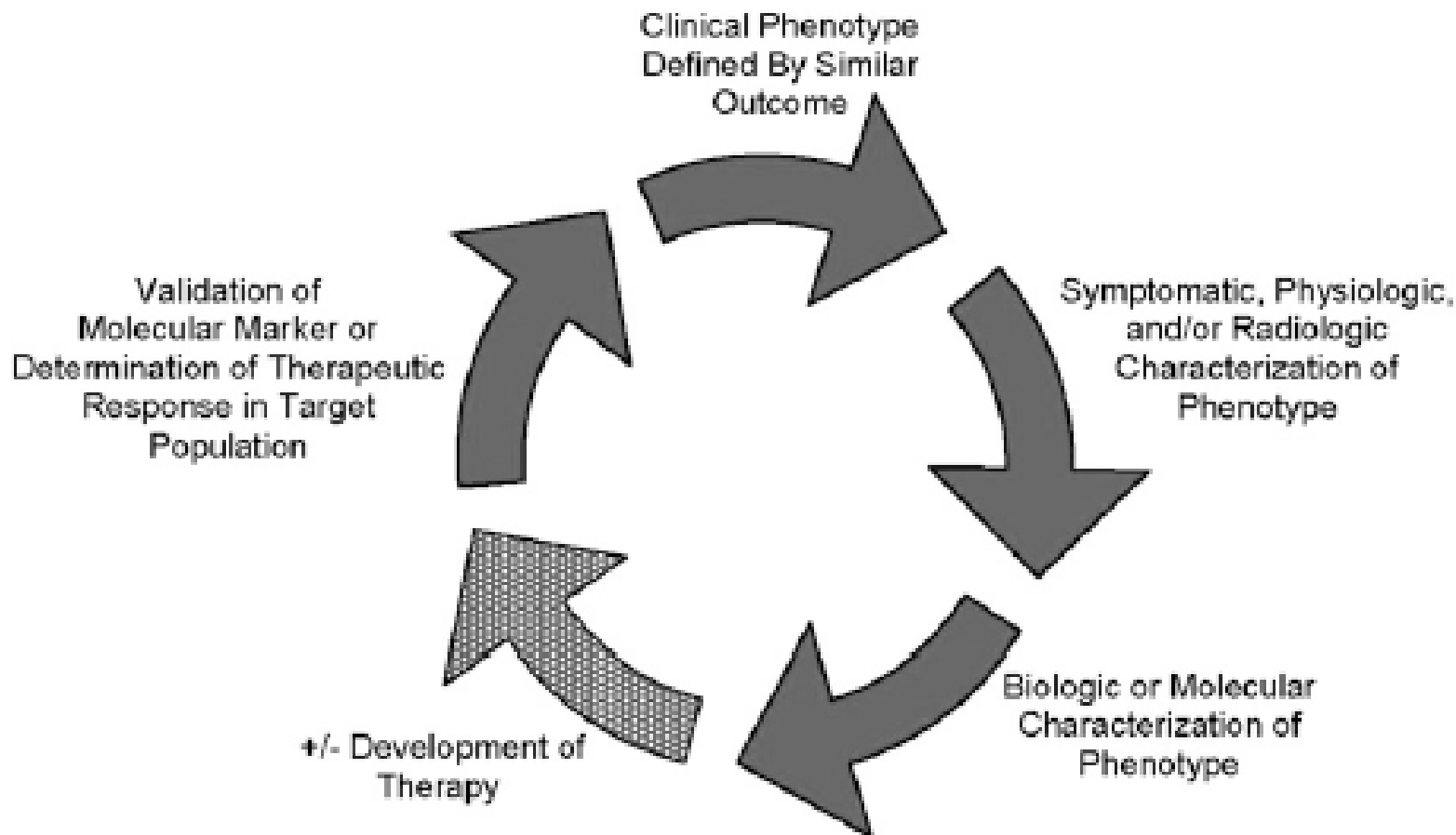
Bronchite chronique

Exacerbation

Co-morbidités

Mortalité

Innovation thérapeutique / Cohortes BPCO



**Stade I
Léger**

**Stade II
Modéré**

**Stade III
Sévère**

**Stade IV
Très sévère**

VEMS/CVF post-BD < 0.7

VEMS ≥ 80%

50% ≤ VEMS < 80%

30% ≤ VEMS < 50%

**VEMS < 30%
ou < 50% avec
Insuf. Respiratoire
Chronique**

**Sevrage tabagique, Vaccination antigrippale et anti-pneumococcique
Bronchodilatateur de courte durée d'action (si besoin)**

**Bronchodilatateurs de longue durée d'action (BDLA)
Réhabilitation**

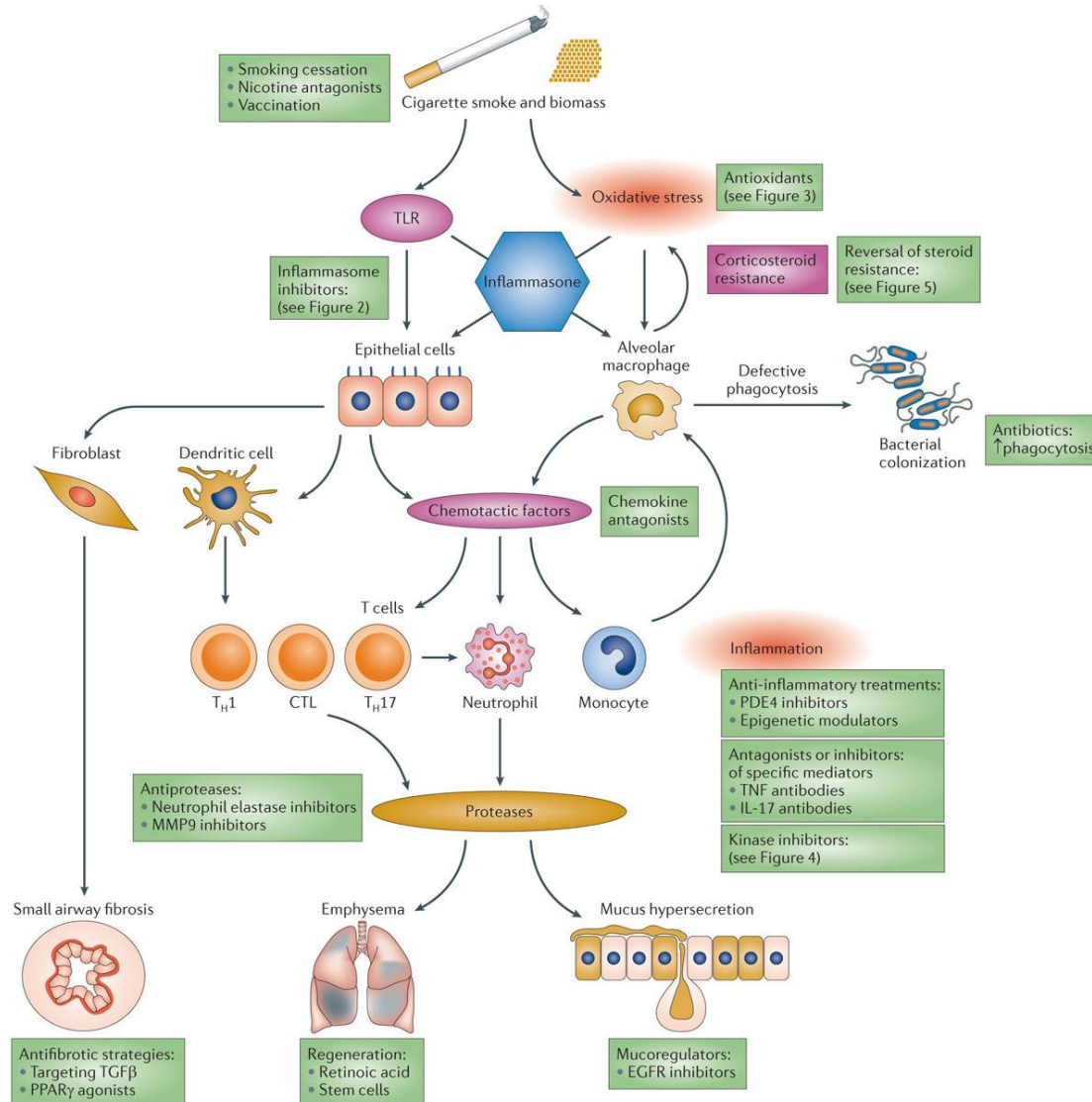
**Glucocorticoïdes inhalés en
association fixe avec BDLA si
exacerbations répétées (<60%:S-F)**

**Oxygénothérapie
longue durée si
IRC
Traitements
chirurgicaux**

**Adaptation des thérapeutiques
aux phénotypes identifiés ?
Dyspnée/Exacerbations/BC
Formes frontières BPCO/Asthme
Emphysème**

Pistes d'innovation thérapeutique

Nouveaux agents pharmacologiques Thérapie cellulaire



Barnes,
 Nature Reviews Drug
 Discovery, 2013

Pistes d'innovation thérapeutique

**Amélioration des agents
pharmacologiques actuels
LABA-LAMA-MABA- CSI-ATB**

Non pharmacologique

Sevrage tabagique

Politique de santé publique

Réhabilitation respiratoire

Politique de santé publique

Thérapeutiques interventionnelles

Chirurgicales (RV, Transplantation)

Endoscopiques

Soins de support

Oxygénothérapie/Ventilation

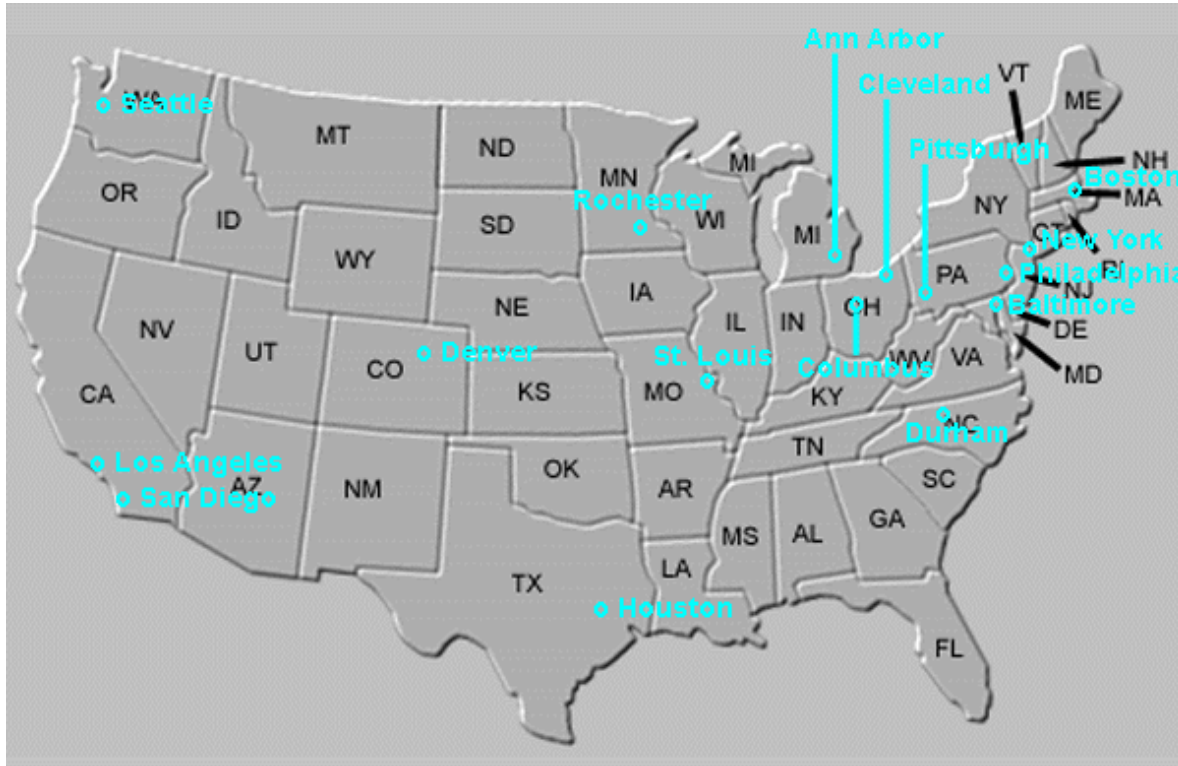
Prise en charge des comorbidités (CV-cancer...)

Innovation thérapeutique / BPCO

Développement de l'innovation thérapeutique dans l'emphysème

Choix des thérapeutiques adaptés aux phénotypes identifiés

National Emphysema Treatment Trial



3772 patients évalués

1216 patients inclus

608 RVC

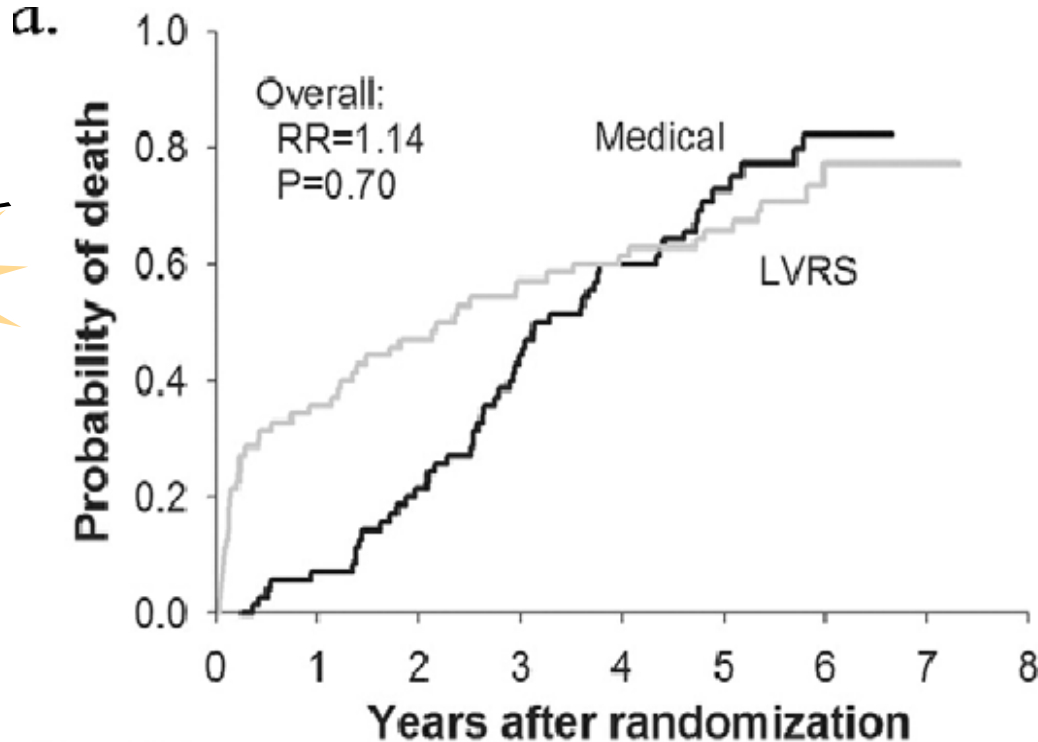
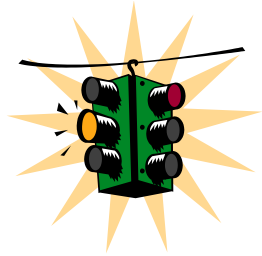
610 Traitement médical

Randomisation RVC/Traitement médical

- VEMS < 45 %
- CPT > 100%, VR > 150%
- PO₂ > 45 mmHg et PCO₂ < 60 mmHg
- Absence d'HTAP
- Absence de co-morbidités cardio-vasculaire

Identification d'un phénotype non répondeur

Risque de mortalité augmenté



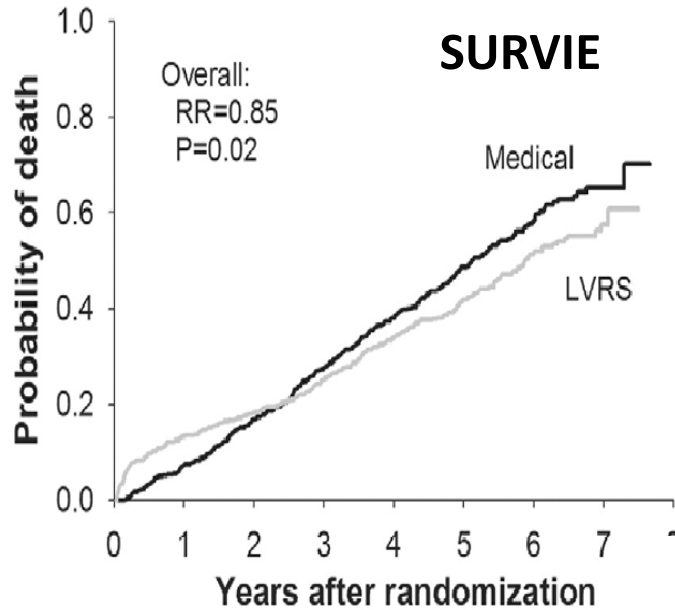
VEMS < 20%, DLCO < 20% OU Emphysème homogène

NETT, *N Eng J Med*, 2001

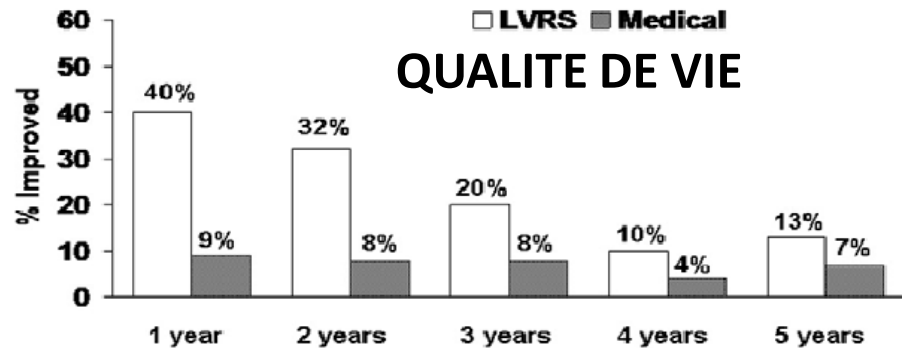
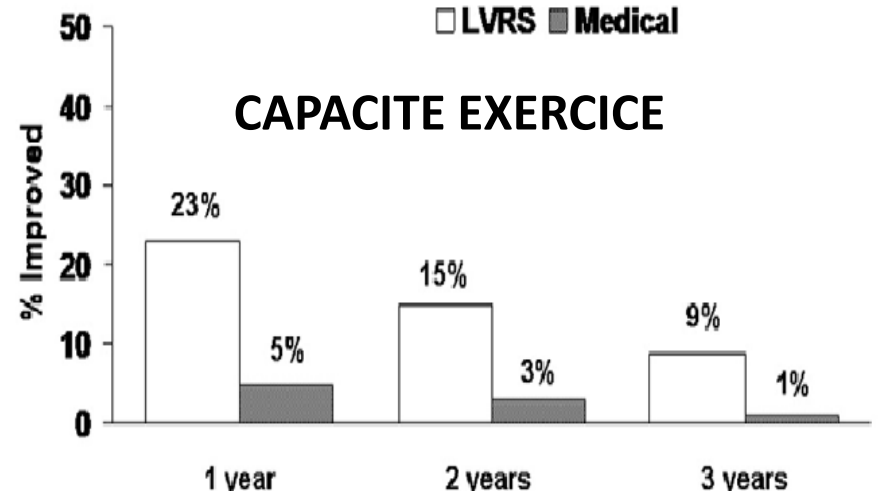
Naunheim, *Ann Thorac Surg*, 2006

Identification d'un phénotype répondeur

Risque de mortalité diminué



Population complète



Sous-groupe avec bénéfice significatif +++

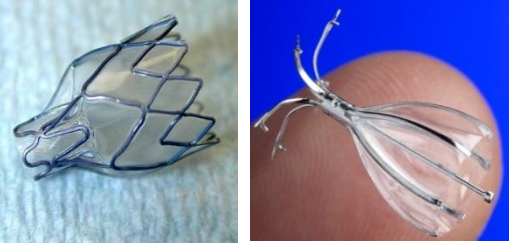
Emphysème prédominant lobes supérieurs

Faible capacité Exercice post-réhabilitation (<40W/H, < 25W/F)

Traitements par voie endobronchique dans l'emphysème

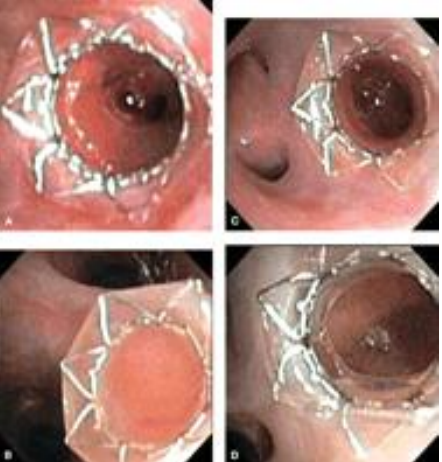
Modification de flux

Anatomique

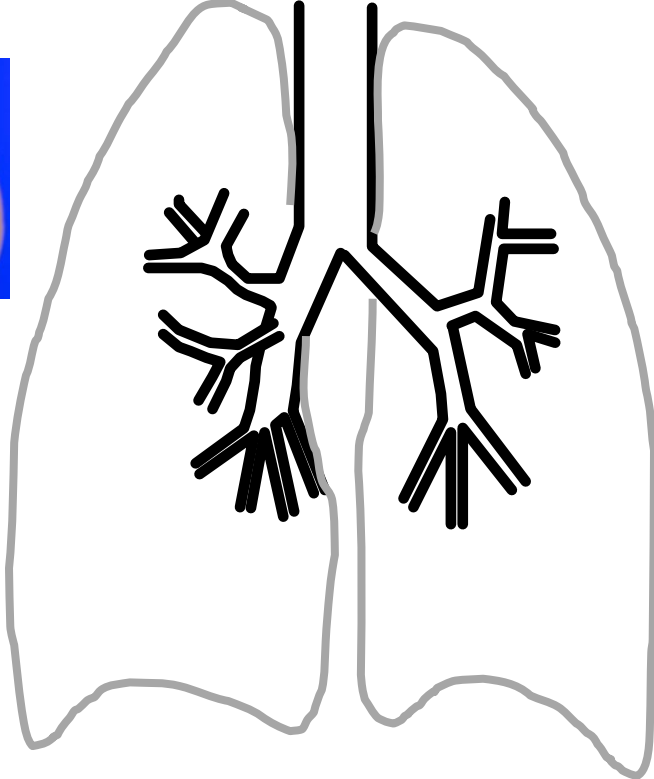


Valves

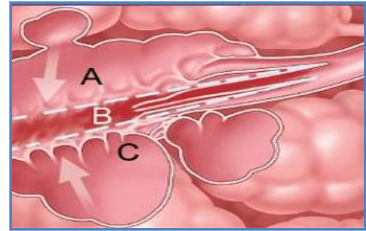
Extra-anatomique



By-pass

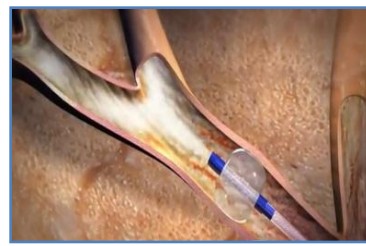


Effet de rétraction



Colle biologique

indirect



Vapeur thermique

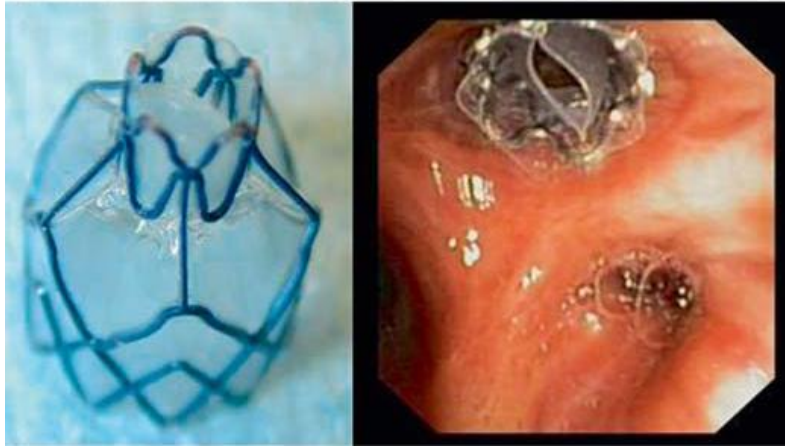


Spirales

direct

Valves unidirectionnelles

Valve Zephyr (Pulmonx)

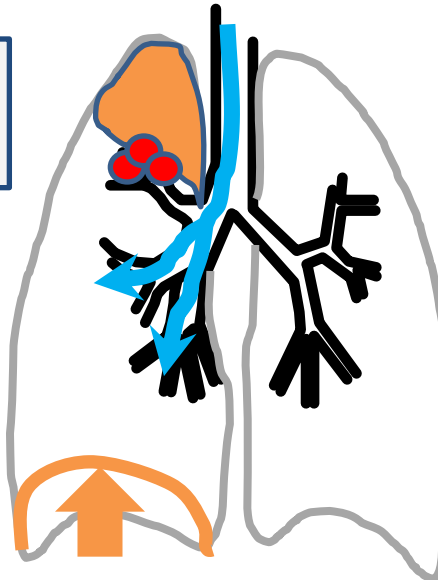


Gasparini, *Respiration*, 2012

Atélectasie
(20-25%)

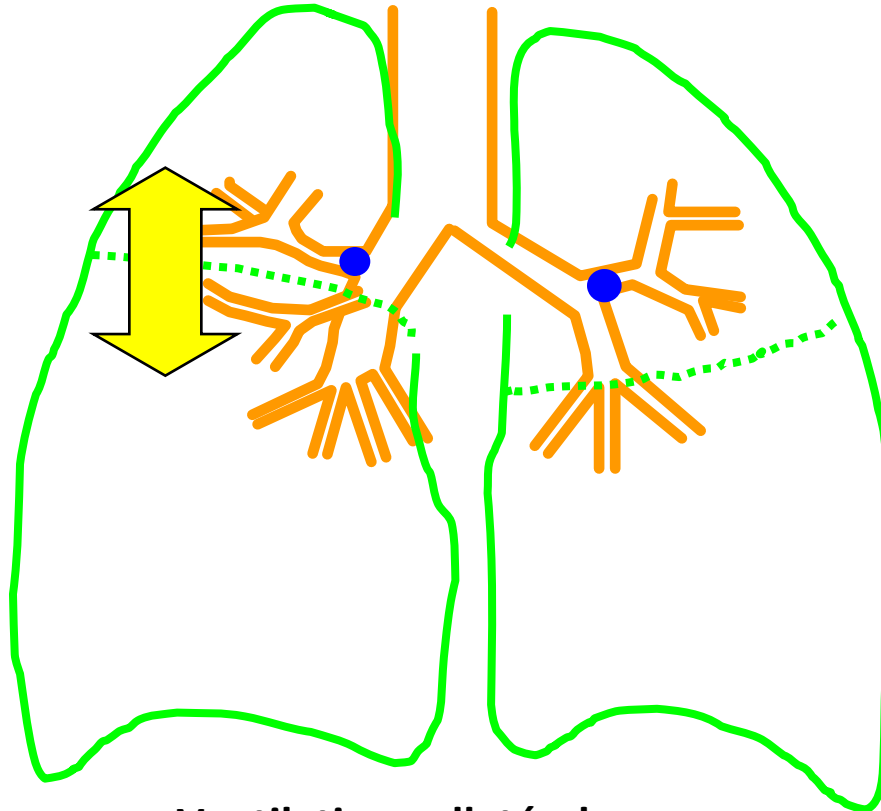
Redistribution
ventilatoire

Conformation
diaphragmatique



Valves unidirectionnelles

Seulement 25% d'atélectasie
(Hopkinson, *AJRCCM*, 2005)



Ventilation collatérale
chez 60% des emphysèmes

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized Study of Endobronchial Valves for Advanced Emphysema

Frank C. Sciurba, M.D., Armin Ernst, M.D., Felix J.F. Herth, M.D.,
Charlie Strange, M.D., Gerard J. Criner, M.D., Charles H. Marquette, M.D., Ph.D.,
Kevin L. Kovitz, M.D., M.B.A., Richard P. Chiacchierini, Ph.D.,
Jonathan Goldin, M.D., Ph.D., and Geoffrey McLennan, M.D., Ph.D.,
for the VENT Study Research Group*

Table 2. Primary and Secondary Efficacy Outcomes in the Intention-to-Treat Population (Change from Baseline at 6 Months).[‡]

Outcome	Endobronchial-Valve Therapy (N= 220)	Control (N= 101)	Between-Group Difference in Change from Baseline	P Value
	<i>number (95% confidence interval)</i>			
Primary outcome				
FEV₁				
Mean absolute percent change from baseline	<u>4.3</u> (1.4 to 7.2)	<u>-2.5</u> (-5.4 to 0.4)	6.8 (2.1 to 11.5)	0.005
Mean change in value from baseline — ml	34.5 (10.8 to 58.3)	-25.4 (-48.3 to -2.6)	60.0 (21.5 to 98.4)	0.002
Mean absolute percent change in predicted value from baseline	1.0 (0.2 to 1.8)	-0.9 (-1.7 to -0.1)	1.9 (0.5 to 3.3)	0.007
Distance on 6-min walk test[§]				
Median absolute percent change from baseline	2.5 (-1.1 to 6.1)	-3.2 (-8.9 to 2.4)	5.8 (0.5 to 11.2)	0.04
Median change from baseline — m	<u>9.3</u> (-0.5 to 19.1)	<u>-10.7</u> (-29.6 to 8.1)	19.1 (1.3 to 36.8)	0.02
Secondary outcome				
Mean change in score on SGRQ from baseline[§]	<u>-2.8</u> (-4.7 to -1.0)	<u>0.6</u> (-1.8 to 3.0)	-3.4 (-6.7 to 0.2)	0.04
Mean change in score on Modified Medical Research Council dyspnea scale from baseline [§]	-0.1 (-0.21 to 0.09)	0.2 (0.01 to 0.37)	-0.3 (-0.50 to -0.01)	0.04
Mean change in cycle ergometry peak workload from baseline — W	0.6 (-1.5 to 2.7)	-3.2 (-4.5 to -1.9)	3.8 (0.1 to 7.5)	0.05
Median change in supplemental oxygen use from baseline — liters/day [§]	0.0 (-117.3 to 117.3)	0.0 (-148.2 to 148.2)	-12.0 (-76.7 to 52.7)	0.005

ORIGINAL ARTICLE

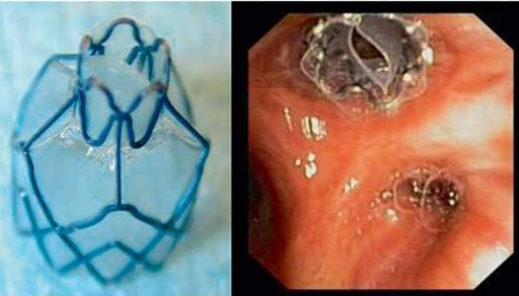
A Randomized Study of Endobronchial Valves for Advanced Emphysema

Frank C. Sciruba, M.D., Armin Ernst, M.D., Felix J.F. Herth, M.D.,
Charlie Strange, M.D., Gerard J. Criner, M.D., Charles H. Marquette, M.D., Ph.D.,
Kevin L. Kovitz, M.D., M.B.A., Richard P. Chiacchierini, Ph.D.,
Jonathan Goldin, M.D., Ph.D., and Geoffrey McLennan, M.D., Ph.D.,
for the VENT Study Research Group*

Table 4. Percent Changes in the FEV₁ and Distance on the 6-Minute Walk Test at 6 and 12 Months, According to Subgroup of Disease Severity.*

Subgroup and Outcome	Percent Change from Baseline at 6 Mo		Percent Change from Baseline at 12 Mo	
	Difference between EBV Group and Control Group		Difference between EBV Group and Control Group	
	% (95% CI)	P Value†	% (95% CI)	P Value†
High heterogeneity				
FEV ₁	10.7 (3.5 to 17.9)	0.004	13.3 (5.7 to 20.9)	<0.001
Distance on 6-min walk test	12.4 (4.8 to 20.1)	0.002	7.1 (−0.8 to 14.9)	0.08
Low heterogeneity				
FEV ₁	2.5 (−3.1 to 8.2)	0.38	1.5 (−4.7 to 7.6)	0.64
Distance on 6-min walk test	−1.0 (−6.4 to 8.4)	0.80	−0.6 (−6.4 to 7.7)	0.84
Complete fissure				
FEV ₁	16.2 (8.8 to 23.8)	<0.001	17.9 (9.8 to 25.9)	<0.001
Distance on 6-min walk test	7.7 (−1.8 to 17.2)	0.14	3.9 (−4.0 to 11.8)	0.31
Incomplete fissure				
FEV ₁	2.0 (−3.9 to 7.9)	0.51	2.8 (−3.8 to 9.4)	0.41
Distance on 6-min walk test	5.3 (−1.5 to 12.2)	0.13	4.5 (−2.7 to 11.8)	0.20

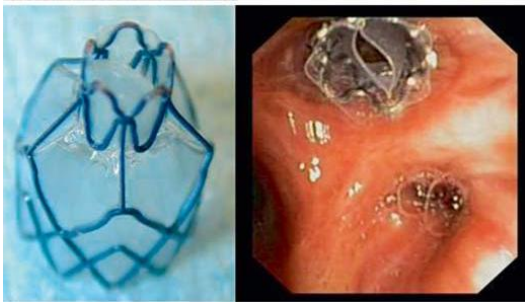
Facteurs limitant l'efficacité de la valve Zephyr



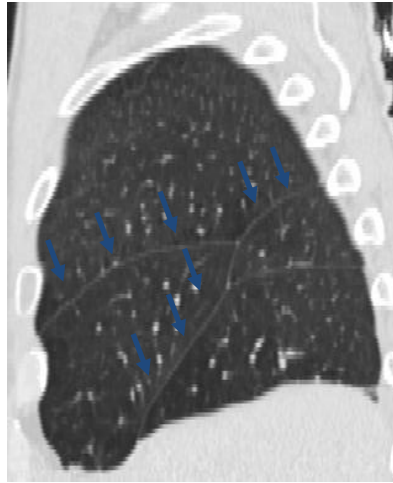
	Complete Fissure (n=44)*				Incomplete Fissure (n=67)*			
	Lobar Occlusion (n=20)		No Lobar Occlusion (n=17)		Lobar Occlusion (n=33)		No Lobar Occlusion (n=26)	
Target Lobe Volume Reduction (%)	-80 ± 29		-29 ± 24		-16 ± 21		-15 ± 21	
Target Lobe Volume Reduction (ml)	-1470 ± 629		-511 ± 422		-299 ± 357		-267 ± 335	
Clinical Outcomes	6 M	12 M	6 M	12 M	6 M	12 M	6 M	12 M
FEV ₁ (≥15% improved)	13 (65)	12 (60)	2 (12)	1 (6)	9 (27)	4 (12)	2 (8)	1 (4)
Cycle ergometry (≥10 watts improved)	11 (55)	8 (40)	3 (18)	3 (18)	7 (21)	5 (15)	5 (19)	4 (15)
6MWD test (>60 meters improved)	9 (45)	9 (45)	1 (6)	2 (12)	9 (27)	9 (27)	4 (15)	5 (19)
SGRQ (≥8pts improved)	8 (40)	5 (25)	4 (24)	3 (18)	11 (33)	9 (27)	4 (15)	6 (23)
Lost to Follow-Up	----	2 (10)	----	3 (18)	----	1 (3)	----	2 (8)
Died	----	0	----	2 (12)	----	1 (3)	----	0

[†]Plus-minus values are means±SD; values with () are number of patients and percent (%); * fissure status for 7 patients in the complete fissure subgroup and 8 patients in the incomplete fissure subgroup could not be determined from the CT scan.

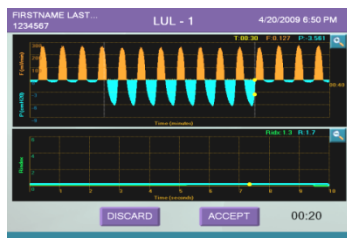
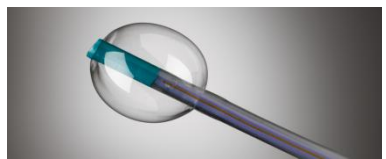
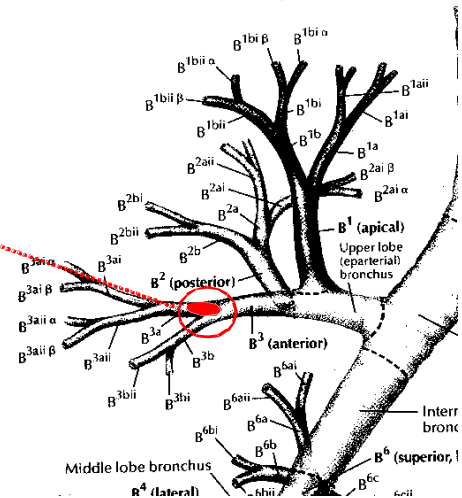
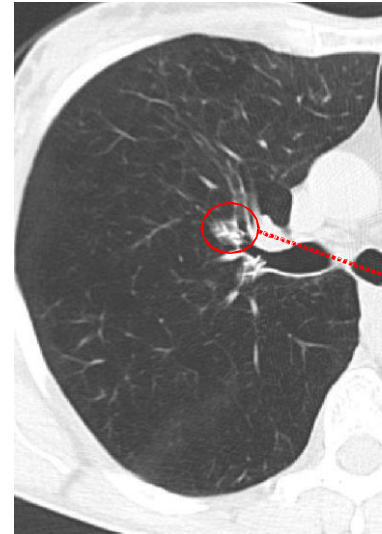
Facteurs limitant l'efficacité de la valve Zephyr



**Ventilation collatérale
Scissure incomplète**



**Malposition valve
Occlusion incomplète**



Facteurs limitant l'efficacité de la valve Zephyr

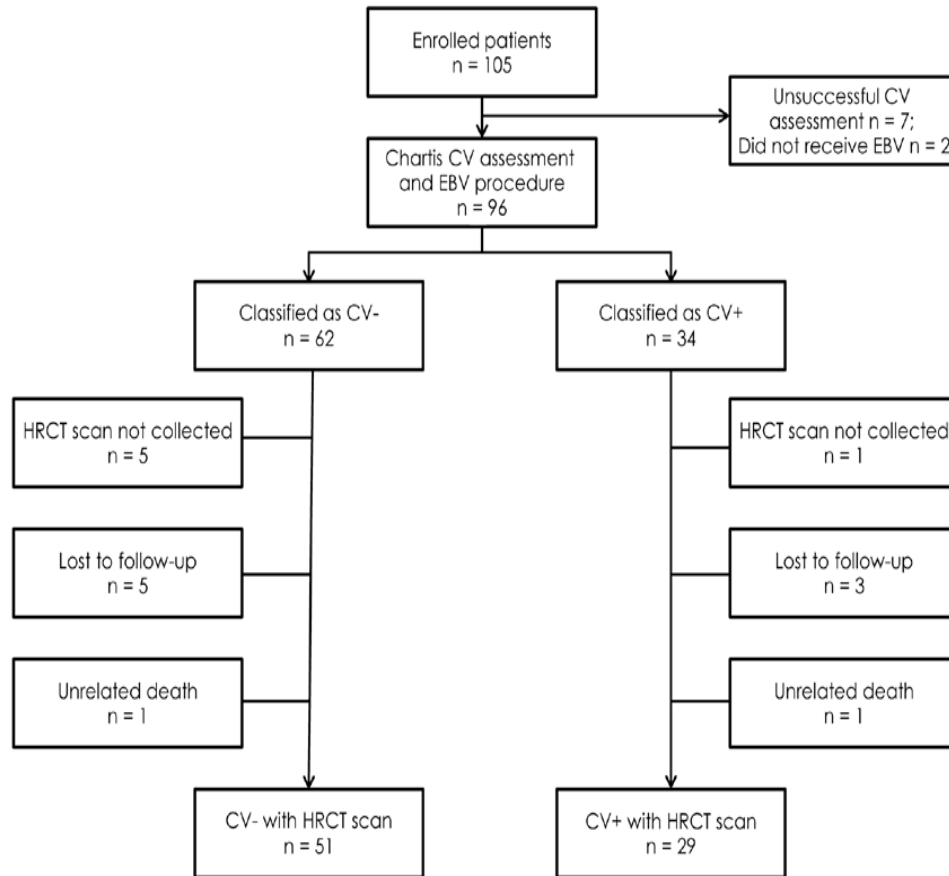
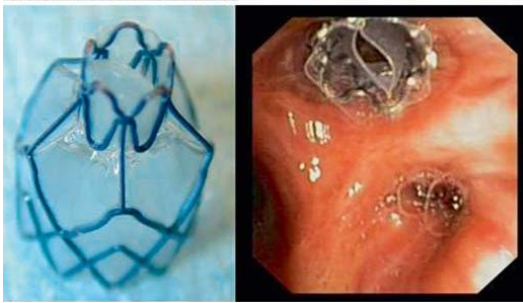


fig. 1

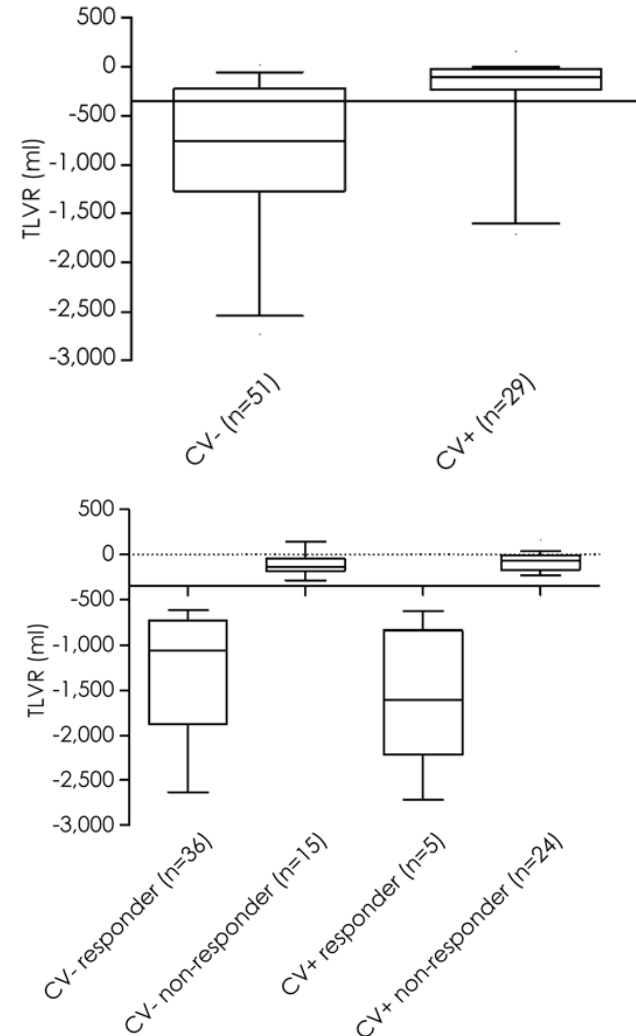


fig. 2b

Traitement endoscopique par spirales

- Anesthésie générale
- Intubation trachéale (8.5-9)
- Broncoscopie souple (2.8 mm)
- Radioscopie
- 1 lobe par procédure
- 8-10 spirales par lobe
- Traitement bilatéral (2 procédures par patient)



Etude multicentrique non randomisée de faisabilité

Critères d'inclusion

- Age > 35 ans
- VEMS post-BD < 45 %
- CPT > 100 %
- VR > 175 %
- Dyspnée : 2 - 4 (mMRC)
- Arrêt tabagisme > 8 semaines
- Emphysème bilatéral hétérogène (CT)



Critères d'exclusion

- DLCO < 20%
- Test marche 6 min < 140 m
- Infections respiratoires récurrentes
- HTP > 50 mmHg
- Bulle > 1/3 poumon
- Réduction volume chirurgical, Transplantation pulmonaire, Lobectomie
- > 20 mg Prednisone
- Emphysème sévère homogène

Données d'efficacité (55 patients traités en bilatéral)

	6 mois vs baseline, n=54	p	12 mois vs baseline, n=33	p
VEMS	+ 0.11 ± 0.2 L	<0.001	+ 0.12 ± 0.30 L	0.03
VR	- 0.70 ± 0.91 L	<0.0001	- 0.70 ± 0.74 L	<0.0001
T6M	+ 29.1 ± 75.1 m	<0.0001	+ 51.4 ± 66.1 m	<0.001
SGRQ	- 12.8 ± 12.4 pts	<0.0001	- 11.2 ± 13.1 pts	<0.0001
mMRC	- 0.81 ± 1.02 pts	<0.0001	- 0.76 ± 0.82 pts	<0.0001

Hétérogène/Homogène

	Visual CT assessment*			Digital CT assessment*		
	<i>(12 month follow-up group)</i>			<i>(12 month follow-up group)</i>		
	<i>Heterogeneous</i> <i>n=20</i>	<i>Homogeneous</i> <i>n=13</i>	<i>p</i>	<i>Heterogeneous</i> <i>n=16</i>	<i>Homogeneous</i> <i>n=17</i>	<i>p</i>
ΔFEV₁, L	+0.14 ±0.30	+0.08 ±0.28	<i>ns</i>	+0.18 ±0.32	+0.05 ±0.26	<i>ns</i>
ΔRV, L	-0.69 ±0.87	-0.68 ±0.46	<i>ns</i>	-0.75 ±0.78	-0.66 ±0.72	<i>ns</i>
Δ6MWD, m	+53.9 ±65.1	+46.0 ±67.9	<i>ns</i>	+74.9 ±67.4	+27.9 ±57.8	<i>0.05</i>
ΔSGRQ, pts	-12.9 ±15.1	-7.3 ±8.7	<i>ns</i>	-12.4 ±13.9	-9.1 ±12.9	<i>ns</i>

Emphysème / Innovation thérapeutique

Concept chirurgical

Phénotype non répondeur à risque
Phénotype répondeur (Hétérogène, L. Sup, activité faible)



Approche mini-invasive endoscopique

Valves

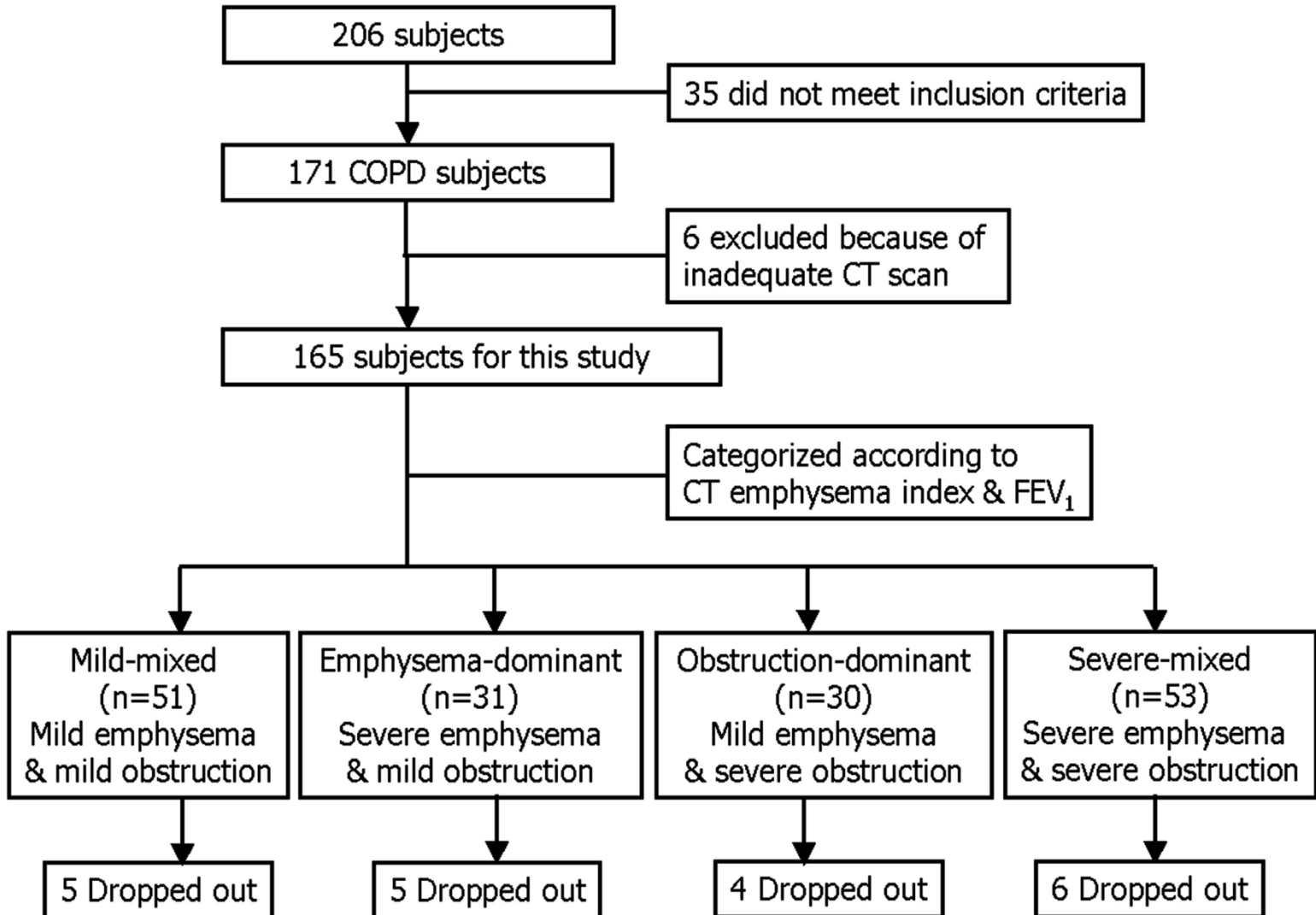
Phénotype répondeur identifié
(Ventilation Collatérale, occlusion complète)

Spirales

Phase de faisabilité (II)
Homogène/hétérogène
Pas de facteur de réponse au traitement identifié
Phases 3 randomisées en cours

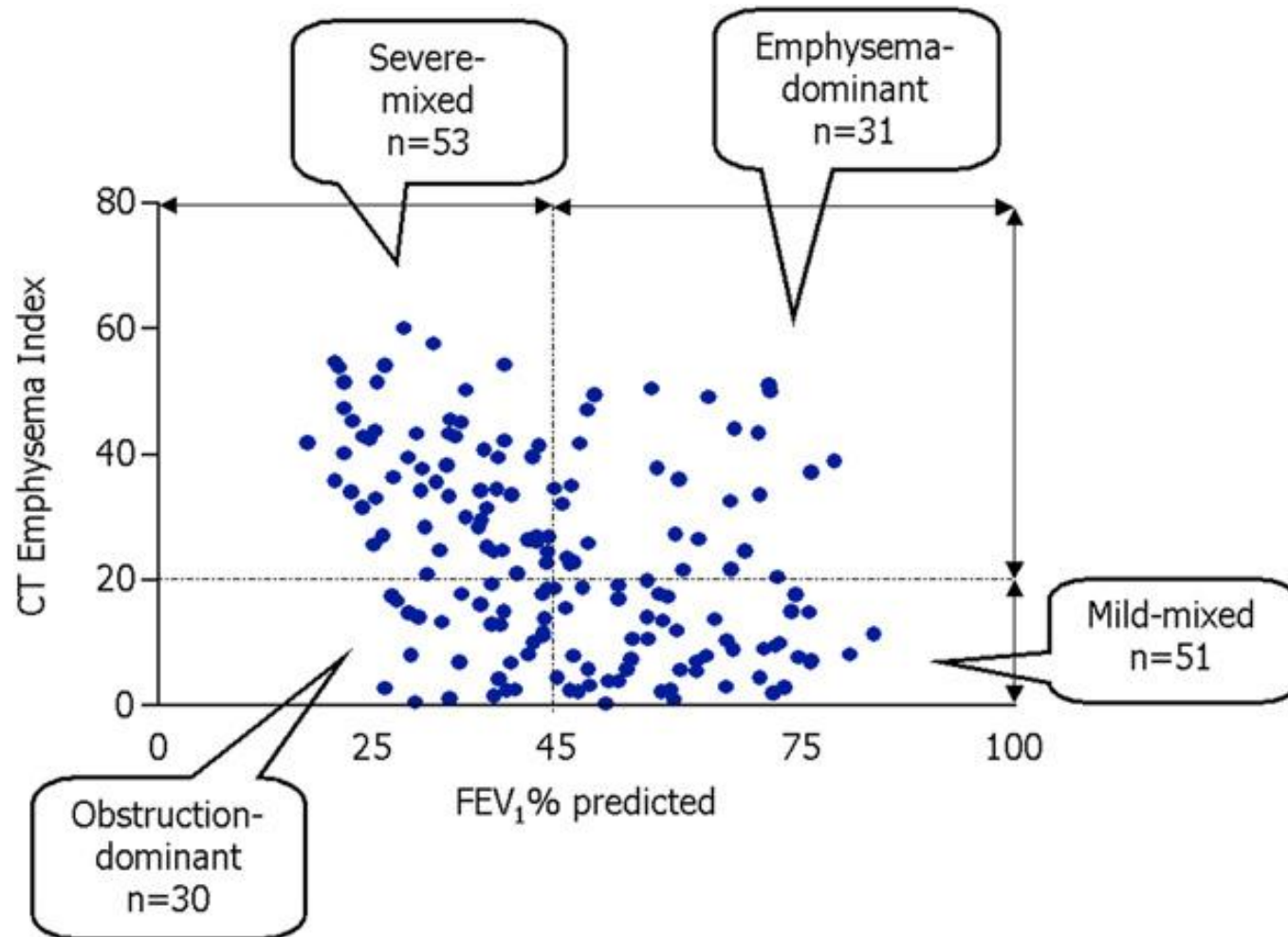
Traitement basé sur les phénotypes ?

Emphysème/Obstruction



Traitement basé sur les phénotypes ?

Emphysème/Obstruction



Traitement basé sur les phénotypes ?

Emphysème/Obstruction

Table 2 Responses in lung function and dyspnea score following 3 months of treatment with combined long-acting beta-agonist and inhaled corticosteroid.

Subtype	Mild-mixed	Emphysema-dominant	Obstruction-dominant	Severe-mixed
Δ FEV ₁ , liters (% predicted)	0.169 ± 0.218 (5.1 ± 6.4)	0.032 ± 0.263* (0.9 ± 9.3*)	0.207 ± 0.223 [§] (6.7 ± 7.3 [§])	0.155 ± 0.166 [¶] (5.1 ± 5.5 [¶])
Δ TLC, liters	-0.09 ± 0.52	0.09 ± 0.57	-0.41 ± 1.11	-0.16 ± 0.56
Δ IC, liters	0.07 ± 0.47	0.22 ± 0.48	0.11 ± 0.30	0.11 ± 0.33
Δ RV, liters	-0.20 ± 0.64	-0.11 ± 0.85	-0.63 ± 1.26 ^{†§}	-0.31 ± 0.77
Δ MMRC score	-0.39 ± 1.02	-0.16 ± 0.55	-0.68 ± 1.03 [§]	-0.26 ± 0.74

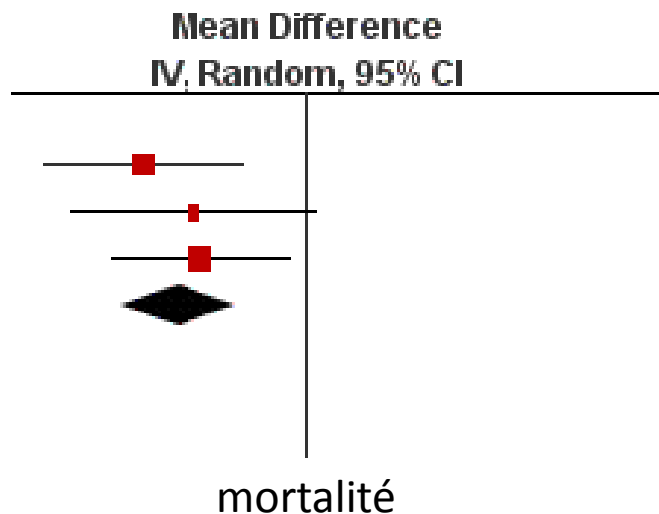
Traitement basé sur les phénotypes ?

Exacerbations

Exacerbations: Facteurs de risque majeur mortalité / BPCO
(Piquet, Eur Respir J, 2003)
Phénotype exacerbateurs fréquents

LABA-ICS: diminution du nombre d'exacerbations
VEMS < 50% (60%) + 2EXA

Nécessité de stratégies thérapeutiques innovantes / EXA



Réhabilitation respiratoire post-EXA

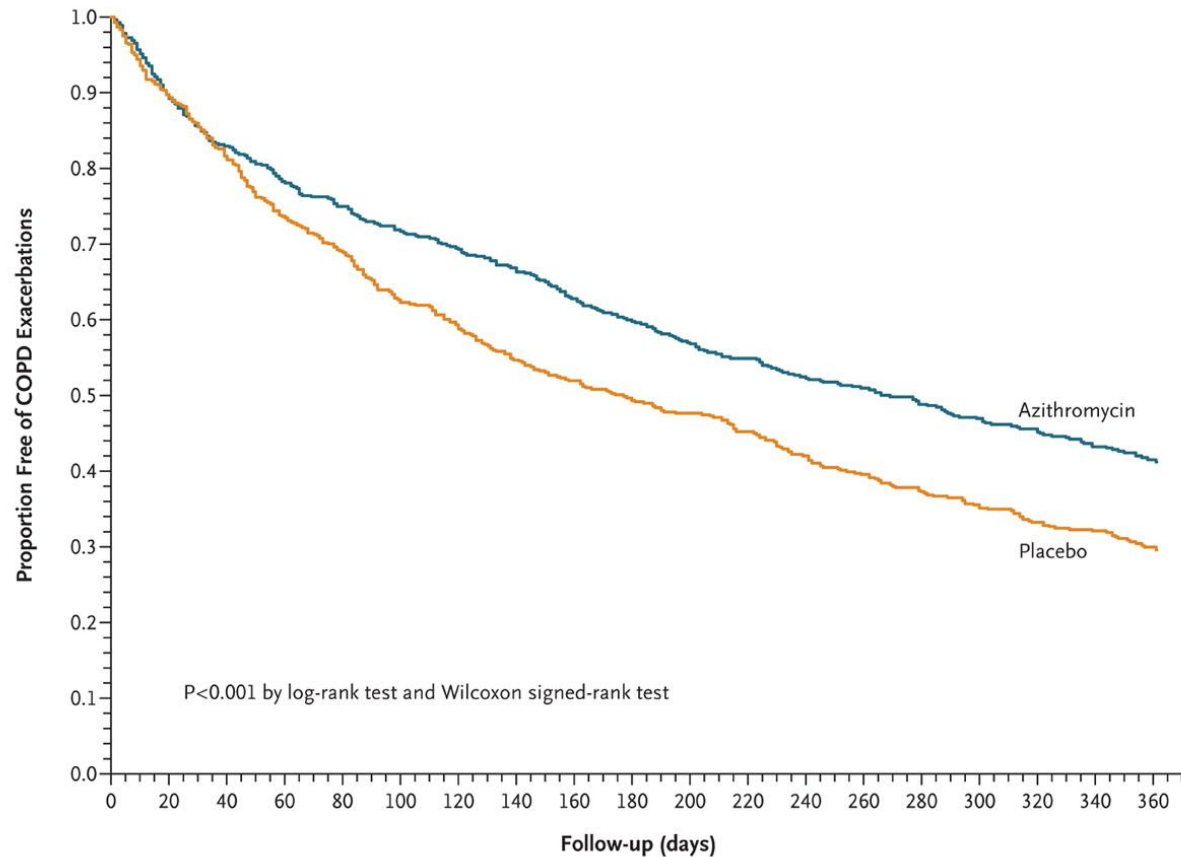
Effet sur mortalité,
qualité de vie,
fréquence hospitalisation

Puhan, Cochrane, 2011

Traitement basé sur les phénotypes ?

Exacerbations

Critères d'inclusion BPCO
VEMS post-BD < 80%
+ 1 critère au moins
O2 longue durée
Corticoïdes systémiques
(12 mois)
EXA BPCO Urgences
(12 mois)



Délai moyen de la première exacerbation: 266 jours AZM vs 174 jours placebo
Fréquence des exacerbations: 1,48/an AZM vs 1,83/an placebo

Traitement basé sur les phénotypes ?

Exacerbations

Analyses de sous-groupes ??

Effet moindre AZM

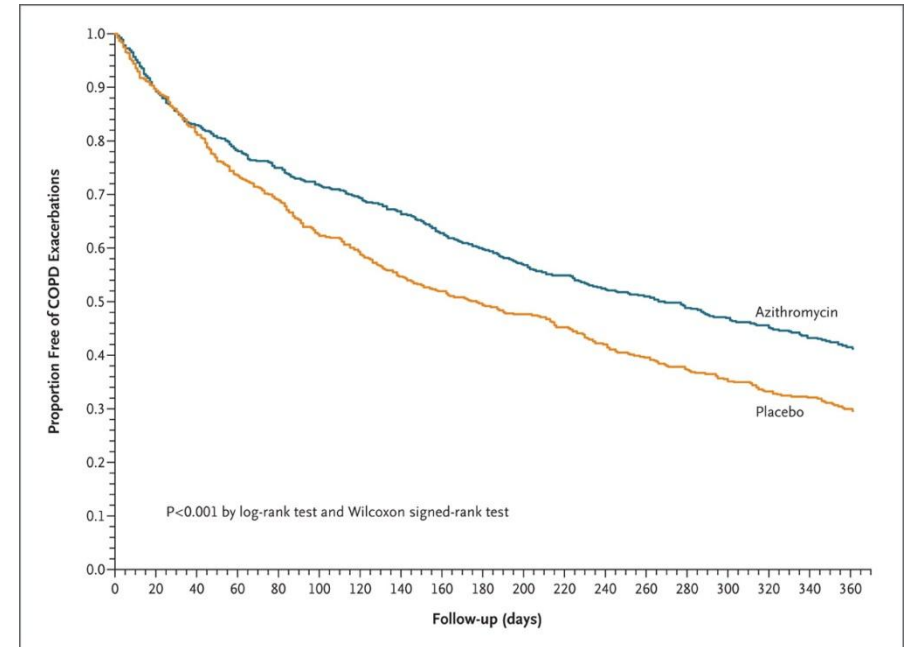
-Fumeurs actifs

-GOLD IV

-âge < 65 ans

-O₂ thérapie

-Traitements inhalés



Altérations auditives: 25% AZM vs 20% Placébo

AZM: plus faible colonisation oro-pharyngée, fréquence augmentée résistances macrolides

Cohortes BPCO / Innovation thérapeutique

Caractérisation précise phénotypes de BPCO

Compréhension
physiopathologique

		Concept inchangé	Concept remis en cause
Amélioration traitements actuels	Absence ou faible modification des composants	Innovation incrémentale	Innovation modulaire
Nouvelles stratégies traitement	Modification majeure des composants	Innovation architecturale	Innovation radicale

Inclusion des patients BPCO dans des études ++++
Evaluation thérapeutiques / Phénotypes identifiés
Recherche fondamentale en interface avec caractérisation clinique,
biologique, imagerie, suivi longitudinal

MERCI

gdeslee@chu-reims.fr

