

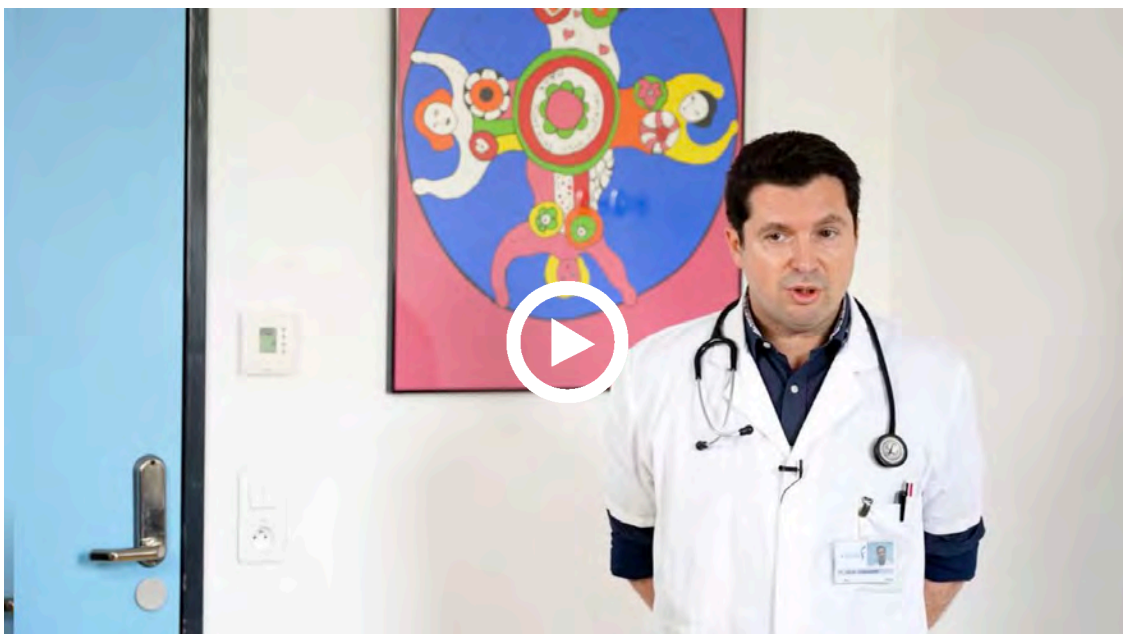
Tezspire[®] (tézépélumab) remboursé dans le traitement de l'asthme sévère non contrôlé, sans limitation de phénotype ou de biomarqueur

Courbevoie, le 26 mai 2023 – AstraZeneca annonce la parution au Journal Officiel en date du 23 mai 2023 des arrêtés d'inscription de remboursement et de prix de Tezspire[®], solution injectable en seringue préremplie. Il est désormais pris en charge : « Chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus 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. »¹

Ce remboursement fait suite à l'obtention de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) auprès de l'EMA (Agence Européenne des Médicaments) en septembre 2022.

L'asthme sévère concerne environ 5 à 10 % des personnes asthmatiques² et touche environ 60 000 personnes en France³. En raison de la sévérité des exacerbations, parfois fatales, le risque de mortalité chez ces patients est doublé par rapport à la population générale.⁴ Malgré les progrès réalisés grâce aux médicaments biologiques existants dans la prise en charge de l'asthme sévère, il reste un besoin non couvert² pour de nombreux patients qui restent inéligibles⁵ ou ont une réponse incomplète avec une persistance des exacerbations⁶.

Le tézépélumab, substance active de Tezspire[®], est un anticorps monoclonal dirigé contre la TSLP (lymphopoïétine stromale thymique)^{7,8}, une cytokine épithéliale clé impliquée dans la cascade inflammatoire des voies respiratoires chez les patients asthmatiques⁹. Tezspire[®] est la 1^{ère} et la seule biothérapie approuvée dans l'asthme sévère quels que soient le phénotype et le niveau des biomarqueurs, indiquée chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus 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.^{4,7}



Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Tezspire® (tézipélumab) est une alternative thérapeutique qui entre dans le cadre d'un traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose et un autre traitement de fond à visée symptomatique chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus.

Dans l'asthme corticodépendant, les résultats d'une étude ont montré que Tezspire® (tézipélumab) ne permet pas une épargne cortisonique.

Selon le GINA 2022, Tezspire® (tézipélumab) peut être utilisé dans la prise en charge des patients asthmatiques de palier 5, ayant ou non une inflammation de type 2.

Ainsi, les patients susceptibles d'être traités par Tezspire® (tézipélumab) sont des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond.

En l'absence de comparaison directe par rapport aux autres produits biologiques (cf. 5.1 Comparateurs cliniquement pertinents), la place de Tezspire® (tézipélumab) parmi les autres produits biologiques disponibles dans l'asthme sévère reste à préciser.¹⁰



Tezspire®, une action au sommet de la cascade inflammatoire

Tezspire®, dont la substance active est le tézipélumab, est un anticorps monoclonal humain d'une nouvelle classe thérapeutique qui inhibe l'action de la TSLP en empêchant la liaison avec son récepteur^{7,8}. La TSLP, cytokine épithéliale clé qui se trouve au sommet de la cascade inflammatoire, est critique dans l'initiation et la persistance de l'inflammation d'origine allergique, de l'inflammation liée aux éosinophiles et d'autres types d'inflammation des voies respiratoires associées à l'asthme sévère^{11,12}.

Grâce à ce mode d'action unique, **Tezspire® réduit l'ensemble des biomarqueurs de l'inflammation (Eosinophiles, FeNO et IgE)⁸.**

Tezspire® agit au sommet de la cascade inflammatoire et a le potentiel de traiter chaque patient souffrant d'asthme sévère quel que soit leur type d'inflammation.^{7,13}

L'épithélium, point de départ de la réaction inflammatoire

L'épithélium bronchique a principalement un rôle protecteur¹⁴ : premier point de contact avec les agents extérieurs, il sert de barrière physique mais a aussi un rôle de médiateur de l'immunité contre les agressions de l'environnement (allergènes, pathogènes, polluants...)¹⁵.

Chez les patients atteints d'asthme sévère, des altérations tissulaires¹⁵ et fonctionnelles^{15,16} de l'épithélium bronchique sont observées, avec par exemple :

- une augmentation anormale de son épaisseur¹⁷, du nombre de cellules épithéliales¹⁸ et de la production de mucus¹⁴
- une réponse immunitaire disproportionnée^{14,16}

Physiologiquement, le déclenchement de la réponse immunitaire dans les tissus bronchiques est médié par différentes cytokines sécrétées par les cellules épithéliales, dont la TSLP¹⁴. Ces cytokines induisent une activation de la cascade inflammatoire quelle que soit la voie (allergique, éosinophilique, non allergiques/non éosinophiliques^{11,15}) ainsi que des changements structurels de l'épithélium des bronches¹⁴.

La libération de ces cytokines épithéliales, point de départ de l'inflammation^{14,19}, est à l'origine des symptômes de l'asthme, de la dégradation de la fonction respiratoire et des exacerbations^{14,15,20}.

La TSLP, la 1^{ère} cytokine libérée au sommet de la cascade inflammatoire ?

Du fait de son importante implication dans l'initiation et le maintien du processus inflammatoire dans l'asthme⁹, la TSLP a ainsi suscité l'intérêt de nombreuses recherches ces dernières années¹⁵. Exerçant son effet au sommet de la cascade inflammatoire, elle a le potentiel d'influer sur différents types cellulaires et voies de signalisation⁹.

Chez les patients atteints d'asthme, les investigations récentes ont mis en évidence :

- Une augmentation significative de l'expression de la TSLP en fonction de la sévérité de l'asthme avec une concentration majorée chez les patients asthmatiques sévères et traités par des corticostéroïdes inhalés. (figure 1)²¹

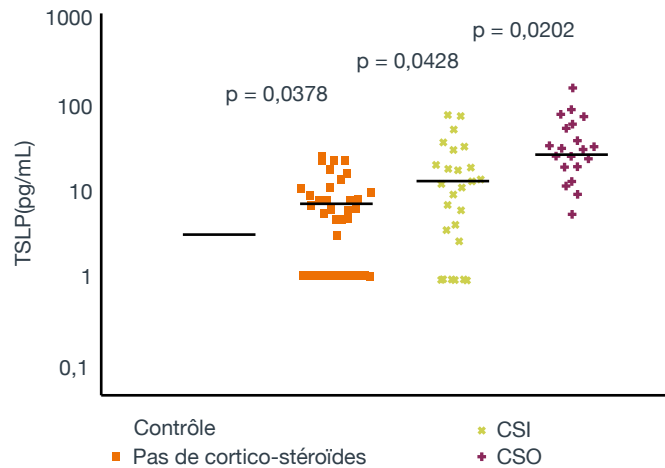


Figure 1 : mesure de la concentration de TSP dans les cellules épithéliales (obtenues après lavage broncho-alvéolaire) en fonction des sous-groupes¹⁹

- Une corrélation entre la concentration de TSLP et le risque d'exacerbations^{9,22}
- Une corrélation entre la concentration de TSLP et la dégradation de la fonction respiratoire²²
- Une corrélation entre la concentration de TSLP et l'expression des molécules impliquées dans le remodelage tissulaire de l'épithélium bronchique²³

Les expériences réalisées in vitro et in vivo ont permis de démontrer que l'inhibition de la TSLP diminue la production de molécules inflammatoires^{15,20}, prévient des altérations structurales de l'épithélium bronchique²⁴ et diminue l'hyperréactivité des voies respiratoires¹¹.

À propos de Tezspire®¹³

Présentation

Solution injectable en seringue préremplie de 1,91 mL contenant 210 mg de tézépélumab (110 mg/mL) (boîte de 1).

Conditions de prescription et délivrance

- Liste I
- Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle
- Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie, en pédiatrie ou en allergologie
- Médicament nécessitant une surveillance particulière durant le traitement
- Médicament d'exception – Prix public (PPTTC) : 1 007,79 €.

Posologie

La dose recommandée est de 210 mg de tézépélumab en injection sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines.

Durée de traitement

Tezspire® est destiné à un traitement au long cours. Au moins 1 fois par an, la décision de poursuivre le traitement doit être réévaluée en fonction du niveau de contrôle de l'asthme du patient.

Contre-indications

Tezspire® est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

LE PROGRAMME DE DÉVELOPPEMENT CLINIQUE PATHFINDER

L'efficacité et la sécurité de Tezspire® ont été démontrées dans deux études cliniques, NAVIGATOR et PATHWAY, sur lesquelles repose l'AMM délivrée le 19 septembre dernier²⁵.

Essai de phase III NAVIGATOR

NAVIGATOR est un essai de phase III démontrant un bénéfice dans l'asthme sévère indépendamment des éosinophiles en ciblant la TSLP^{25,26}. La US Food and Drug Administration a accordé au Tézépélumab la désignation de « Breakthrough Therapy » en septembre 2018 pour les patients souffrant d'asthme sévère sans phénotype à éosinophiles. Les résultats de l'essai ont été publiés dans le New England Journal of Medicine en mai 2021⁸.

Cet essai a montré **qu'indépendamment des biomarqueurs et du phénotype⁸**, les patients asthmatiques sévères non contrôlés traités par Tezspire® ont diminué **leurs d'exacerbations, ont amélioré leur fonction respiratoire, avec un meilleur contrôle de leur asthme et une meilleure qualité de vie que les patients du groupe placebo²⁷** :

- **Réduction significative de 56 % du taux annualisé d'exacerbation de l'asthme (AAER) à 52 semaines** (critère principal d'évaluation) dans le groupe traité par tézépélumab (0,93 ; IC 95 % : 0,80 à 1,07) vs dans le groupe placebo (2,10 ; IC 95 % : 1,84 à 2,39) (rate ratio, 0,44 ; IC 95 % : 0,37 à 0,53 ; p<0,001)²⁷.
- **Réduction significative de 41 % du taux annualisé d'exacerbation de l'asthme (AAER) à 52 semaines** (co-critère principal d'évaluation) chez le sous-groupe de patients présentant un taux d'éosinophiles sanguins inférieur à 300 cellules par microlitre dans le groupe traité par tézépélumab (1,02 ; IC 95 % : 0,84 à 1,23) vs dans le groupe placebo (1,73 ; IC 95 % : 1,46 à 2,05) (rate ratio, 0,59 ; IC 95 % : 0,46 à 0,75 ; p<0,001)²⁷. **Tezspire® est la première biothérapie à avoir démontré un résultat significatif chez les patients présentant un taux d'éosinophiles sanguins < 300 cellules/ μ L.**
- **Le taux annualisé d'exacerbation de l'asthme (AAER) à 52 semaines était réduit quels que soient le taux d'éosinophiles sanguins, la FeNO et le statut allergique à l'inclusion²⁷.**
- **Amélioration de 230 mL du VEMS par rapport à la valeur initiale à 52 semaines** dans le groupe traité par tézépélumab (VEMS pré-bronchodilatateur : 0,23 L) vs dans le groupe placebo (VEMS pré-bronchodilatateur : 0,09 L) (différence = 0,13 L, IC 95 % : 0,08 à 0,18 ; p<0,001)²⁷.
- **Amélioration statistiquement significative des scores de contrôle et de qualité de vie à 52 semaines** dans le groupe traité par tézépélumab vs dans le groupe placebo : ²⁷
 - o ACQ-6 : -1,55 vs -1,22, respectivement (différence = -0,33, IC 95 % : -0,46 à -0,20, p<0,001)
 - o AQLQ : 1,49 vs 1,15, respectivement (différence = 0,34, IC 95 % : 0,20 à 0,47, p<0,001)
 - o ASD : -0,71 vs -0,59, respectivement (différence = -0,12, IC 95 % : -0,19 à -0,04, p=0,002)
- **Une réduction des taux d'éosinophiles sanguins, de la FeNO ainsi que du taux sérique total d'IgE a été démontrée** dans le groupe traité par tézépélumab par rapport au groupe placebo à la semaine 52²⁷.

Les résultats de tolérance étaient similaires entre les groupes Tezspire® et placebo dans l'essai NAVIGATOR²⁶. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés pour Tezspire® étaient la rhinopharyngite, l'infection des voies aériennes supérieures et les céphalées²⁷.

Avec les données de NAVIGATOR, Tezspire® a démontré une efficacité et une sécurité d'emploi dans le traitement des patients atteints d'asthme sévères non contrôlés quels que soient le niveau de biomarqueurs ou le phénotype^{7,27}.

Essai de phase III SOURCE

SOURCE est un essai international de phase III, réalisé chez 150 patients atteints d'asthme sévère cortico-dépendants et traités par corticothérapie inhalée à forte ou à moyenne dose depuis au moins 12 mois, ayant pour objectif d'évaluer l'effet d'épargne cortisonique du tézépélumab²⁸.

À la semaine 48, l'étude n'a pas atteint son critère principal (pourcentage de réduction de la dose quotidienne de corticoïdes oraux (CSO), classé par catégorie, sans perte du contrôle de l'asthme) (OR : 1,28 ; IC 95 % : 0,69 - 2,35 ; p=0,43).

Le profil de tolérance de tézépélumab était confirmé et aucune différence de la fréquence et du type d'effets indésirables n'a été observée dans les deux groupes de traitement²⁸.

Bien qu'aucune réduction statistiquement significative de la dose de corticoïdes oraux nécessaires sans perte de bénéfice clinique par rapport au placebo n'ait été observée avec tézépélumab, **plus de la moitié (n/N = 40/74) des patients traités par tézépélumab ont diminué de 90 à 100 % leur dose quotidienne de corticoïdes oraux (n/N = 35/76 avec le placebo)²⁸.**

Essai de phase II CASCADE

CASCADE est un essai international de phase II, désigné pour étudier le mécanisme d'action du tézépélumab, en évaluant ses effets sur les cellules inflammatoires des voies respiratoires, le remodelage et l'hyperréactivité des voies respiratoires. 116 patients souffrant d'asthme modérée à sévère, non contrôlés malgré une corticothérapie inhalée à forte ou à moyenne dose depuis au moins 12 mois ont été inclus dans l'essai²⁹.

Cet essai a démontré, qu'indépendamment du niveau d'inflammation et des biomarqueurs à l'inclusion, **tézépélumab réduit de manière significative le taux d'éosinophiles dans les tissus bronchiques et diminue significativement l'hyperréactivité bronchique** des patients atteints d'asthme modérée à sévère, non contrôlés²⁹ :

Réduction significative du taux d'éosinophiles dans les tissus bronchiques (critère principal) chez les patients traités par tézépélumab (réduction de 89 % vs taux observé à l'inclusion, ratio moyen géométrique des moindres carrées : 0,11, IC 95 % : 0,05 à 0,24) comparativement au groupe placebo (réduction de 25 % vs taux observé à l'inclusion, ratio moyen géométrique des moindres carrées : 0,75, IC 95 % : 0,37 à 1,55) (ratio moyen géométrique des moindres carrées : 0,15, IC 95 % : 0,05 à 0,41, $p < 0,0010$) à la semaine 28²⁹. Cette diminution est aussi observée chez les patients ayant un faible taux d'éosinophiles à l'inclusion²⁹.

– Chez les patients traités par tézépélumab, la quantité de mannitol nécessaire pour induire ≥ 15 % de réduction du VEMS (selon les moyennes des moindres carrées de l'inclusion à la fin du traitement), était de 197,4 mg (IC 95 % : 107,9 à 286,9) *versus* 58,6 mg (IC 95 % : -30,1 à 147,33) dans le groupe placebo (différence = 138,8 mg ; IC 95 % : 14,2 à 263,3) à la semaine 28²⁹.

Le profil de sécurité d'emploi connu de tézépélumab a été confirmé²⁹.

L'asthme sévère, une pathologie complexe avec un besoin médical encore non couvert aujourd'hui malgré les traitements actuels

- L'asthme sévère est **complexe**³⁰ : différents facteurs d'inflammation²⁶, différents niveaux de biomarqueurs^{9,26}, différentes agressions (ex : allergène, virus...) et différents phénotypes¹ – tous ces éléments varient d'un patient à un autre,
- L'asthme sévère est **hétérogène** : 50 % des patients ont un asthme allergique ou à éosinophiles, ce qui peut rendre le choix du biologique difficile³⁰,
- L'asthme sévère est **dynamique** : les phénotypes et les niveaux de biomarqueurs peuvent changer au cours du temps⁹.

Malgré les progrès réalisés grâce aux médicaments biologiques existants dans la prise en charge de l'asthme sévère, il reste un besoin non couvert¹ **pour de nombreux patients qui restent inéligibles ou ont une réponse incomplète avec persistance d'exacerbations.**

- L'identification des patients éligibles à la biothérapie reste encore problématique avec environ **66 % des patients asthmatiques sévères pouvant être traités mais qui n'en bénéficient pas**³⁰.
- **Par ailleurs, 15 à 20 % des patients** ne présentent pas de phénotypes de type 2 et ne sont pas éligibles aux biologiques actuels,³¹
- Enfin parmi les patients traités par biothérapie : **plus de 40 % des patients ne sont pas contrôlés** ou ne le sont que partiellement³²,
- L'hétérogénéité des profils des patients^{4,30} ainsi que la nature dynamique de la maladie³³ peuvent expliquer la complexité à prendre en charge ces patients et à choisir le bon traitement. En effet, la moitié des patients atteints d'asthme sévère présentent un profil mixte allergique et à éosinophiles³⁰ et environ 50 % des patients voient leur phénotype évoluer après 1 an de suivi¹⁴.

À propos de la collaboration d'AstraZeneca et Amgen

En 2020, Amgen et AstraZeneca ont mis à jour un accord de collaboration de 2012 pour Tezspire®. Les deux sociétés continueront de partager équitablement les coûts et les bénéfices, après le paiement par AstraZeneca d'une redevance à un chiffre moyen à Amgen. AstraZeneca continue de mener le développement et Amgen continue de diriger la fabrication. Tous les aspects de la collaboration sont placés sous la supervision d'organes directeurs conjoints. En vertu de l'accord modifié, Amgen et AstraZeneca commercialiseront conjointement le Tezspire® en Amérique du Nord. Amgen enregistrera des ventes aux États-Unis, AZ enregistrant sa part des bénéfices aux États-Unis en tant que chiffre d'affaires de la collaboration. En dehors des États-Unis, AstraZeneca enregistrera les ventes, tandis qu'Amgen enregistrera sa part des bénéfices dans le chiffre d'affaires Autres/Collaborateurs.

À propos d'AstraZeneca dans le domaine Respiratoire & Immunologie

L'aire thérapeutique Respiratoire & Immunologie est l'un des trois domaines prioritaires d'AstraZeneca et un moteur de croissance essentiel pour la société.

AstraZeneca est un leader reconnu dans la santé respiratoire basé sur un héritage de 50 ans. L'entreprise est déterminée à transformer le traitement de l'asthme et de la BPCO en s'appuyant sur la biologie, en supprimant les crises d'asthme pouvant être évitées et en éliminant la BPCO des trois premières causes de décès. Les recherches en phase précoce de l'entreprise sont concentrées sur les sciences émergentes impliquant les mécanismes immunitaires, les lésions

pulmonaires et les processus anormaux de réparation cellulaire dans les maladies et les dysfonctionnements neuronaux.

Avec des mécanismes et des facteurs de développement sous-jacents communs aux affections respiratoires et immunologiques, AstraZeneca est attentif aux progrès de la science, des maladies pulmonaires chroniques aux pathologies d'origine immunologique. La présence croissante de l'entreprise en immunologie est axée sur cinq franchises de stade intermédiaire à tardif avec un potentiel couvrant de nombreuses maladies, dans des secteurs incluant la rhumatologie (y compris le lupus érythémateux disséminé), la dermatologie, la gastroentérologie et les maladies éosinophiliques systémiques. L'ambition d'AstraZeneca dans le domaine Respiratoire & Immunologie est d'obtenir une modification de la maladie et une rémission durable pour des millions de patients à travers le monde.

À propos d'AstraZeneca

AstraZeneca est une entreprise biopharmaceutique internationale guidée par la science et axée sur la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments de prescription, principalement pour le traitement des maladies dans les grands domaines thérapeutiques suivants : l'oncologie, les maladies rares, les maladies cardiovasculaires, rénales et métaboliques, et les maladies respiratoires & l'immunologie. AstraZeneca opère dans plus de 100 pays et ses médicaments innovants sont utilisés par des millions de patients à travers le monde.

Pour en savoir plus, consultez le site www.astrazeneca.com et suivez-nous sur Twitter : @AstraZeneca

Références

1. JO du 23 mai 2023
2. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE. Unmet need in severe, uncontrolled asthma: can anti-TSLP therapy with tezepelumab provide a valuable new treatment option? *Respir Res*. 2020;21(1):268:1-7.
3. HAS. Communiqué de presse : Asthmes sévères : quels traitements proposer et dans quels cas ? 2018. Disponible sur le site https://www.has-sante.fr/jcms/c_2823952/fr/asthmes-severes-quels-traitements-proposer-et-dans-quels-cas?portal=p_3058934 consulté en Novembre 2022.
4. Roche N, et al. Real-life impact of uncontrolled severe asthma on mortality and healthcare use in adolescents and adults: findings from the retrospective, observational RESONANCE study in France. *BMJ Open*. 2022;12(8):e060160.
5. EMA. Tezspire® (tezepelumab). 2022.
6. Communiqué de Presse AstraZeneca. Tezspire® (tézipélumab) : AMM européenne pour le traitement de l'asthme sévère. 2022.
7. Parnes JR, et al. Targeting TSLP in Asthma. *Journal of Asthma and Allergy*. 2022;15 749–765.
8. Corren J, et al. Tézipélumab in adults with uncontrolled asthma [supplementary appendix; updated April 18, 2019]. *N Engl J Med*. 2017;377:936-946.
9. Varricchi G, et al. Thymic Stromal Lymphopoietin Isoforms, Inflammatory Disorders, and Cancer. *Front Immunol*. 2018;9:1595.
10. Résumé des Caractéristiques du Produit Tezspire® en vigueur.
11. Bartemes KR, Kita H. Dynamic role of epithelium-derived cytokines in asthma. *Clin Immunol*. 2012;143(3):222-35. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*. 2015;16(1):45-56.
12. Wang Y, et al. Role of airway epithelial cells in development of asthma and allergic rhinitis. *Respir Med*. 2008;102(7):949-55.
13. Cohen L, et al. Epithelial cell proliferation contributes to airway remodeling in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(2):138-45.
14. Gauvreau GM, et al. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets*. 2020;24(8):777-92.
15. Thu HLT, et al. Rôle des cytokines dans l'asthme. *J Func Vent Pulm*. 2014;5(14):1-48.
16. Porsbjerg CM, et al. Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics. *Eur Respir J*. 2020;56(5):2000260.
17. Li Y, et al. Elevated Expression of IL-33 and TSLP in the Airways of Human Asthmatics In Vivo: A Potential Biomarker of Severe Refractory Disease. *J Immunol*. 2018;200:2253–62.
18. Ko HK, et al. Blood tryptase and thymic stromal lymphopoietin levels predict the risk of exacerbation in severe asthma. *Scientific Reports*. 2021;11:8425.
19. Cao L, et al. TSLP promotes asthmatic airway remodeling via p38-STAT3 signaling pathway in human lung fibroblast. *Exp Lung Res*. 2018;44(6):288-301.
20. Chen ZG, et al. Neutralization of TSLP inhibits airway remodeling in a murine model of allergic asthma induced by chronic exposure to house dust mite. *PLoS One*. 2013;8(1):e51268.
21. Menzies-Gow A, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma (NAVIGATOR). *N Engl J Med*. 2021;384(19):1800-1809.
22. Wechsler ME, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(7):650-660.
23. Diver S, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(11):1299-1312.
24. Publication de l'étude CASCADE
25. Avis de la Commission de la Transparence Tezspire®
26. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(1):37-42.
27. Bateman ED, Reddel HK, van Zyl-Smit RN, et al. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases?. *Lancet Respir Med*. 2015;3:719-28.
28. Reibman J, et al. Clinical and economic burden of severe asthma among US patients treated with biologic therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(3):318-325.e2.

29. Kupczyk M, *et al.* Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma. *Allergy*. 2014;69:1198-204.
30. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, *et al.* Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(1):37-42.
31. Bateman ED, Reddel HK, van Zyl-Smit RN, *et al.* The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases?. *Lancet Respir Med*. 2015;3:719-28.
32. Reibman J, *et al.* Clinical and economic burden of severe asthma among US patients treated with biologic therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(3):318-325.e2.
33. Kupczyk M, *et al.* Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma. *Allergy*. 2014;69:1198-204.

CONTACTS PRESSE

ASTRAZENECA FRANCE

Anne Leroux

Responsable communication Corporate
et Respiratoire & Immunologie

anne.leroux@astrazeneca.com

07 62 35 86 25

RED HAVAS HEALTH PARIS

Juliette Arcos-Desloges

juliette.desloges@havas.com

06 07 38 35 35