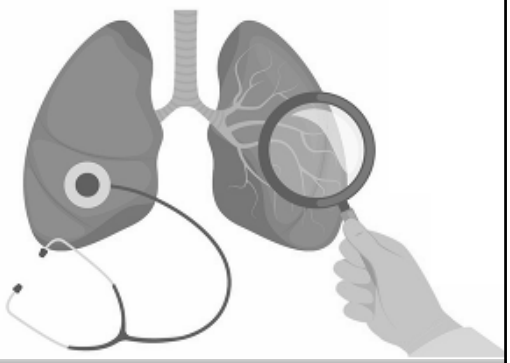
Thời gian	Nội dung
	Chủ tọa: PGS.TS.BS Nguyễn Viết Nhung Giám Đốc Bệnh viện Phổi Trung ương, Chủ tịch Hội Phổi Việt Nam
14:00-14:05	Khai mạc Ban tổ chức
14:05-14:35	**Hướng dẫn điều trị Hen nặng và định hướng áp dụng tại Việt Nam** ThS.BS Vũ Văn Thành Trưởng khoa Bệnh Phổi Mạn Tính - Bệnh viện Phổi Trung Ương
14:35-15:05	**Tiếp cận thuốc sinh học cho Hen dị ứng nặng từ thực tế lâm sàng** TS.BS Bùi Văn Khánh Trung Tâm Dị Ứng Miễn Dịch Lâm Sàng - Bệnh Viện Bạch Mai
15:05-15:30	Thảo luận

Quét tải bài báo cáo trực tuyến	Quét QR tham dự trực tuyến ID Zoom: 4636668888

HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ HEN NẶNG
ĐỊNH HƯỚNG ÁP DỤNG LÂM SÀNG

ThS. BS. Vũ Văn Thành

Bệnh viện Phổi Trung Ương



Nội dung bài trình bày được hỗ trợ bởi Novartis
Tài liệu tham khảo sẽ được cung cấp bởi báo cáo viên khi có yêu cầu

NỘI DUNG

1. ĐỊNH NGHĨA VÀ HƯỚNG CHẨN ĐOÁN
2. TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ THUỐC SINH HỌC

(1) J. Clin. Med. 2020, 9, 2397

ĐỊNH NGHĨA HEN

- Hen là bệnh đa kiểu hình, được đặc trưng bởi **viêm mạn tính đường dẫn khí**, được xác định dựa vào các triệu chứng hô hấp như: ho, khò khè, khó thở và nặng ngực; và giới hạn luồng khí thở ra.
- Triệu chứng hô hấp và giới hạn luồng khí **thay đổi theo thời gian**, cả về tần suất và độ nặng.
- Giới hạn luồng khí về sau có thể **trở nên dai dẳng**.

VN2111107561

VN----------

(1) GINA 2021

"HEN NẶNG"

ĐỊNH NGHĨA THEO GINA 2021

"Hen nặng (severe asthma) là hen không kiểm soát dù đã tuân thủ điều trị với ICS+LABA liều cao tối ưu và quản lý các yếu tố nguy cơ. "

HEN NẶNG = **HEN KHÔNG KIỂM SOÁT**

Mặc dù đã

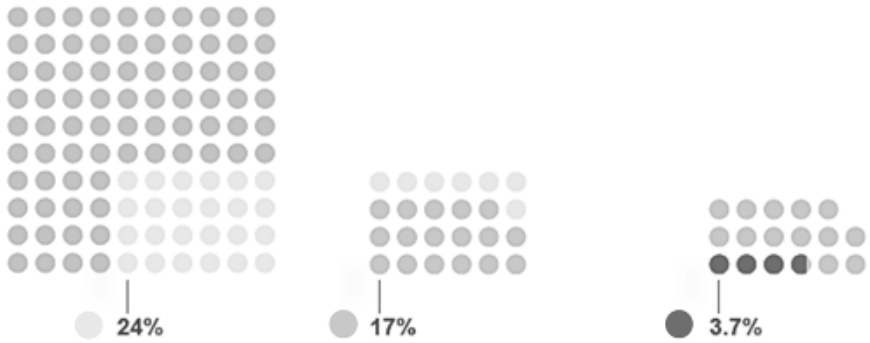
- ✓ **S**ử dụng ICS + LABA liều cao
- ✓ **T**uân thủ điều trị
- ✓ **Q**uản lý yếu tố nguy cơ

VN2111107561

VN----------

(1) GINA 2021

TỶ LỆ HEN HEN NẶNG Ở NGƯỜI LỚN



Điều trị cường độ cao
= ICS-LABA liều cao
hoặc
ICS-LABA trung bình+OCS

Hen khó trị
= điều trị cường độ cao
+ kiểm soát triệu chứng kém

Hen nặng
= điều trị cường độ cao
+ tuân thủ tốt và sử dụng thuốc hít đúng
+ kiểm soát triệu chứng kém

VN2111107561

VN----------

(1) GINA 2021

HEN NẶNG TỪ GÓC NHÌN BỆNH NHÂN

CrossMark

"I have lost in every facet of my life": the hidden burden of severe asthma

Juliet M. Foster[1], Vanessa M. McDonald[2,3], Michael Guo[4,5] and Helen K. Reddel[1,2]

" Tôi cảm thấy mất mát trong mọi khía cạnh của cuộc đời mình.

Thu nhập của tôi, lòng tự trọng của tôi, nhận thức về thành tựu bản thân, các mối quan hệ của tôi… Hen đã luôn nặng như vậy trong suốt cuộc đời của tôi."

VN2111107561

VN----------

(1) Foster JM, McDonald VM, Guo M, et al. Eur Respir J 2017; 50: 1700765

LIỀU ICS TRONG ĐIỀU TRỊ HEN

Adults and adolescents (12 years and older)			
Inhaled corticosteroid	Total daily ICS dose (mcg) – see notes above		
	Low	Medium	High
Beclometasone dipropionate (pMDI, standard particle, HFA)	200-500	>500-1000	>1000
Beclometasone dipropionate (DPI or pMDI, extrafine particle, HFA)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (DPI, or pMDI, standard particle, HFA)	200–400	>400–800	>800
Ciclesonide (pMDI, extrafine particle, HFA)	80–160	>160–320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100		200
Fluticasone propionate (DPI)	100–250	>250–500	>500
Fluticasone propionate (pMDI, standard particle, HFA)	100–250	>250–500	>500
Mometasone furoate (DPI)	Depends on DPI device – see product information		
Mometasone furoate (pMDI, standard particle, HFA)	200-400		>400

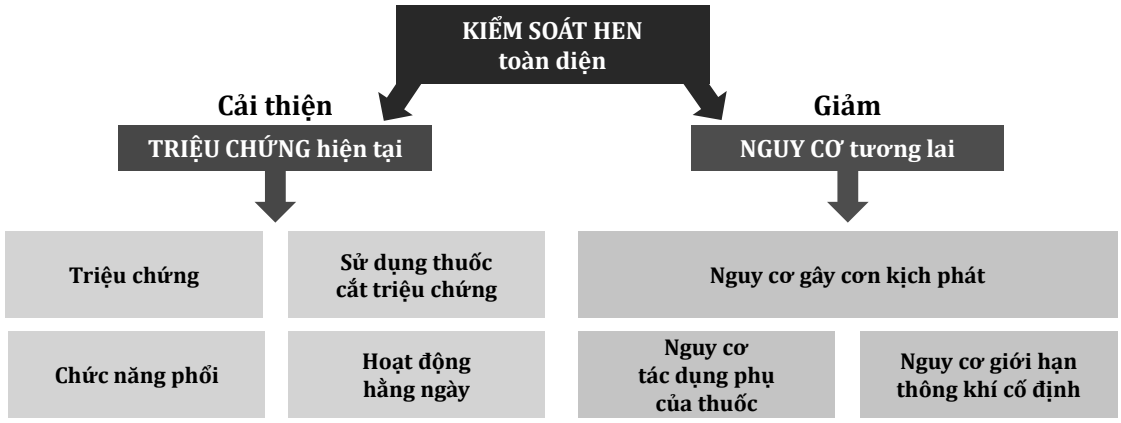
MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBU

VN2111107561

(1) GINA 2021

ĐỊNH NGHĨA KIỂM SOÁT HEN TOÀN DIỆN THEO GINA

Kiểm soát Hen theo khuyến cáo GINA đòi hỏi kiểm soát được cả 'TRIỆU CHỨNG hiện tại' và 'NGUY CƠ tương lai'



VN2111107561

(1) GINA 2021

A. ĐÁNH GIÁ KIỂM SOÁT TRIỆU CHỨNG

- Bệnh nhân có hiểu biết về "kiểm soát hen" khác với bác sĩ, do đó, bác sĩ nên giải thích với bệnh nhân như thế nào là hen được kiểm soát

A. Mức độ kiểm soát triệu chứng bệnh hen				
4 tuần qua, bệnh nhân có:		**Kiểm soát hoàn toàn**	**Kiểm soát một phần**	**Không kiểm soát**
– Triệu chứng ban ngày >2 lần/tuần?	Có □ Không □	Không có	Có 1-2	Có 3-4
– Bất kỳ đêm nào thức giấc do hen?	Có □ Không □			
– Cần thuốc giảm triệu chứng >2 lần/tuần?	Có □ Không □			
– Giới hạn bất kỳ hoạt động nào do hen?	Có □ Không □			

VN2111107561

VN----------

(1) GINA 2021

A. ĐÁNH GIÁ KIỂM SOÁT TRIỆU CHỨNG

TEST KIỂM SOÁT HEN - ACT

										Điểm
1. Trong 4 tuần qua, bao nhiêu ngày bệnh hen làm cho bạn phải nghỉ làm, nghỉ học hay phải nghỉ tại nhà?	Tất cả các ngày	1	Hầu hết các ngày	2	Một số ngày	3	Chỉ một ít ngày	4	Không có ngày nào	5	
2. Trong 4 tuần qua, bạn có thường gặp cơn khó thở không?	>1 lần / ngày	1	= 1 lần/ ngày	2	3-6 lần / tuần	3	1-2 lần / tuần	4	Không có lần nào	5	
3. Trong 4 tuần qua, bạn có thường phải thức giấc ban đêm hay phải dậy sớm do các triệu chứng của hen như ho, khò khè, khó thở, nặng ngực?	≥4 đêm / 1 tuần	1	2-3 đêm / 1 tuần	2	1 đêm / 1 tuần	3	1-2 lần / 4 tuần	4	Không có lần nào	5	
4. Trong 4 tuần qua, bạn có thường sử dụng thuốc cắt cơn dạng xịt hay khí dung không?	≥3 lần / ngày	1	1-2 lần / ngày	2	2-3 lần / 1 tuần	3	≤1 lần / 1 tuần	4	Không có lần nào	5	
5. Bạn đánh giá bệnh hen của bạn được kiểm soát như thế nào trong 4 tuần qua?	Không kiểm soát	1	Kiểm soát kém	2	Có kiểm soát	3	Kiểm soát tốt	4	Kiểm soát hoàn toàn	5	
									Tổng số điểm		

5-15: Kiểm soát kém
16-19: kiểm soát không tốt
20-25: kiểm soát tốt

VN2111107561

VN----------

(1) GINA 2021

TỈ LỆ HEN KHÔNG KIỂM SOÁT CAO DÙ LÀ THEO ĐỊNH NGHĨA NÀO

REALISE
N= 8000

45%
Hen không kiểm soát **theo định nghĩa GINA**

Các nghiên cứu chứng minh hen không kiểm soát đầy đủ > **50%** BN

O'Byrne PM, et al. Eur Respir J. 2017

INSPIRE
N= 3415

51%
Hen không kiểm soát **theo điểm ACQ**

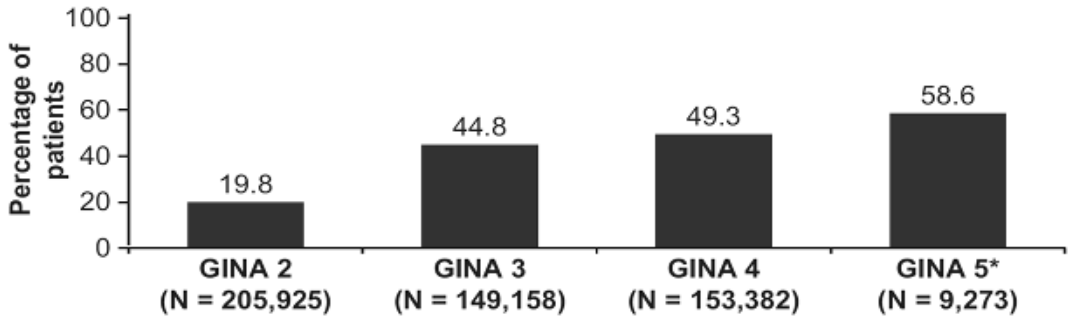
Price, D., et al. npj Prim Care Resp Med 24, 14009 (2014)

Partridge MR., et al. BMC Pulm Med. 2006; 6:13

VN2111107561

VN----------

HEN KHÔNG KIỂM SOÁT Ở TẤT CẢ CÁC BẬC ĐIỀU TRỊ GINA



Fang et al. Demographic, Clinical Characteristics and Control Status of Pediatric, Adolescent and Adult Asthma Patients by GINA Step in a US Longitudinal Cohort. ATS 2019

*The number of patients in GINA Step 5 were lower compared to other GINA Steps
GINA: Global Initiative for Asthma
N = number of patients at each GINA step

VN2111107561

VN----------

MỨC ĐỘ KIỂM SOÁT HEN THEO GINA 2014 TẠI 8 QUỐC GIA* CHÂU Á-TBD

*China, Hong Kong, Indonesia, Korea, Malaysia, Philippines, Singapore, and Taiwan

Trong 4 tuần qua BN có:	n=2,467
• TC hen ban ngày > 2 lần/ tuần	38,2%
• Thức giấc ban đêm do hen	71,2%
• Dùng thuốc cắt TC > 2 lần/ tuần	34,6%
• Giới hạn hoạt động do hen	64,2%

Kiểm soát hoàn toàn	Kiểm soát một phần	Không kiểm soát
17,8%	32,5%	49,7%

VN2111107561

VN----------

(1) Price D et al. Journal of Asthma and Allergy 2015:8 93–103

B. ĐÁNH GIÁ YẾU TỐ NGUY CƠ TƯƠNG LAI

- Phải đánh giá lúc chẩn đoán hen và định kỳ sau đó
- Đặc biệt chú ý các Bệnh nhân đã bị đợt kịch phát
- Làm hô hấp ký ban đầu và sau đó mỗi 3 – 6 tháng

1. Các yếu tố nguy cơ gia tăng **ĐỢT KỊCH PHÁT**

2. Các yếu tố nguy cơ gây **TẮC NGHẼN LUỒNG KHÍ** cố định

3. Các yếu tố nguy cơ bị tác **DỤNG PHỤ CỦA THUỐC**

VN2111107561

VN----------

(1) GINA 2021

B.1. Các yếu tố nguy cơ gia tăng ĐỢT KỊCH PHÁT

KIỂM SOÁT TRIỆU CHỨNG KÉM là yếu tố nguy cơ quan trọng gây đợt cấp.

Các yếu tố nguy cơ thêm vào làm gia tăng đợt cấp, thậm chí ở những bệnh nhân có ít triệu chứngbao gồm

- **THUỐC SỬ DỤNG** SABA quá mức**,** không đủ ICS, không được kê toa ICS, tuân thủ kém, sử dụng sai dụng cụ hít
- **BỆNH ĐI KÈM** Béo phì, mang thai, trào ngược DD-TQ, dị ứng thức ăn, viêm mũi xoang mạn tính…
- **TIẾP XÚC DỊ NGUYÊN:** Khói thuốc, dị nguyên, ô nhiễm không khí
- **BỐI CẢNH** Có các vấn đề nghiêm trọng về tâm lý hoặc kinh tế xã hội
- **CHỨC NĂNG PHỔI** FEV_1 thấp (< 60% dự đoán, đáp ứng thuốc giãn phế quản mạnh)
- **CÁC TEST KHÁC** Bệnh nhân thuộc nhóm Th2: EOS máu cao, FeNO cao (người lớn bị hen dị ứng dù đã dùng ICS)

VN2111107561

VN----------

(1) GINA 2021

Hen nặng và hen khó điều trị

- **Difficult – to – treat asthma (hen khó điều trị):**
  - Là hen không kiểm soát với điều trị bậc 4-5 (GINA), hoặc đòi hỏi điều trị như vậy để kiểm soát triệu chứng và giảm nguy cơ đợt cấp
- **Severe asthma/severe refractory asthma (hen nặng):**
  - Là một dưới nhóm của hen khó điều trị, hen không kiểm soát dù tuân thủ với điều trị tối ưu và kiểm soát tốt các yếu tố nguy cơ (kỹ thuật dung thuốc, bềnh kèm theo …), hoặc trở nặng khi giảm bậc điều trị
- *Hen không kiểm soát bao gồm 1 hoặc 2 yếu tố sau: (1) Kiểm soát triệu chứng kém (ACT, bảng kiểm soát GINA); (2) Có ≥ 2 đợt cấp phải dung corticoid uống /năm hoặc ≥ 1 đợt cấp cần nhập viện/năm*

VN2111107561
© 2021-Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org

BỆNH NHÂN HEN CÓ NHIỀU BỆNH MẮC KÈM

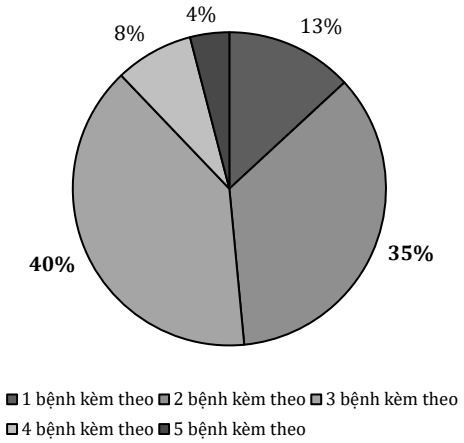


TABLE 5 Odds ratios (ORs) đối với những yếu tố kết hợp với đợt kịch phát hen khó trị

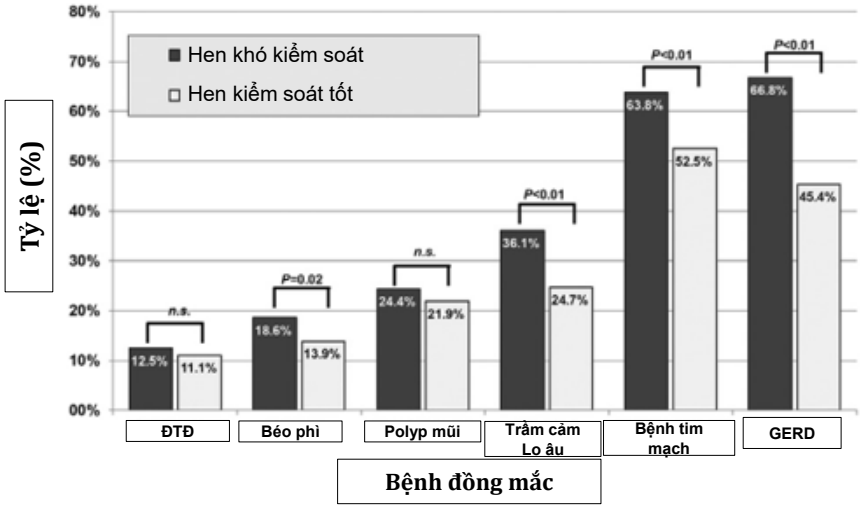
	Adjusted OR# (95% CI)
Rối loạn tâm lý	10.8 (1.1–108.4)
Nhiễm trùng hô hấp tái phát	6.9 (1.9–24.7)
Trào ngược dạ dày thực quản	4.9 (1.4–17.8)
Bệnh xoang mạn, nặng	3.7 (1.2–11.9)
Ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn	3.4 (1.2–10.4)
Ảnh hưởng nội tiết tố	2.8 (0.5–15.8)
Cường giáp	1.9 (0.2–19.6)
Các chất gây nhạy cảm nghề nghiệp	0.7 (0.2–2.1)
Kỹ thuật hít kém	0.6 (0.1–2.9)
Dị ứng thức ăn	0.6 (0.1–3.5)
Tiếp tục tiếp xúc với dị nguyên	0.5 (0.2–1.3)
Suy giảm miễn dịch	0.4 (0.1–1.7)
Một số loại thuốc	0.2 (0.1–1.9)

VN2111107561

VN----------

(1) Binke A et al., Eur Respir J 2005; 26: 812–818

BỆNH ĐỒNG MẮC LÀM HEN KHÓ KIỂM SOÁT



VN2111107561

VN----------

(1) Hekking PPW et al., J Allergy Clin Immunol Pract. 13 Jun 2017

NỘI DUNG

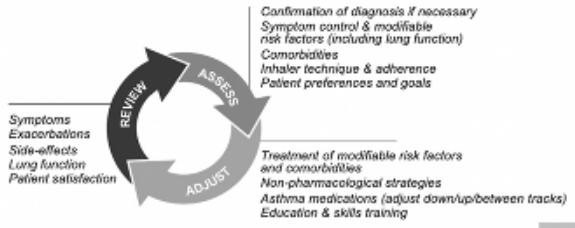
1. ĐỊNH NGHĨA VÀ HƯỚNG CHẨN ĐOÁN
2. TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ THUỐC SINH HỌC

VN2111107561
VN----------

(1) J. Clin. Med. 2020, 9, 2397

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management
Assess, Adjust, Review
for individual patient needs



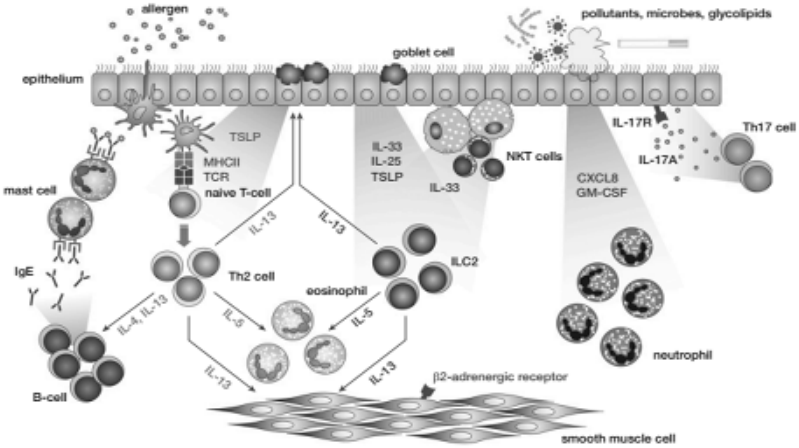
CONTROLLER and **PREFERRED RELIEVER** (Track 1). Using ICS-formoterol as reliever reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever	**STEPS 1 – 2** As-needed low dose ICS-formoterol		**STEP 3** Low dose maintenance ICS-formoterol	**STEP 4** Medium dose maintenance ICS-formoterol	**STEP 5** Add-on LAMA Refer for phenotypic assessment ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R Consider high dose ICS-formoterol
	RELIEVER: As-needed low-dose ICS-formoterol				
CONTROLLER and **ALTERNATIVE RELIEVER** (Track 2). Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to be adherent with daily controller	**STEP 1** Take ICS whenever SABA taken	**STEP 2** Low dose maintenance ICS	**STEP 3** Low dose maintenance ICS-LABA	**STEP 4** Medium/high dose maintenance ICS-LABA	**STEP 5** Add-on LAMA Refer for phenotypic assessment ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R Consider high dose ICS-LABA
	RELIEVER: As-needed short-acting β2-agonist				
Other controller options for either track		*Low dose ICS whenever SABA taken, or daily LTRA, or add HDM SLIT*	*Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT*	*Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS*	*Add azithromycin (adults) or LTRA; add low dose OCS but consider side-effects*

VN2111107561

GINA 2021, Box 3-5A

© Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org

Cơ chế viêm trong hen (endotype)



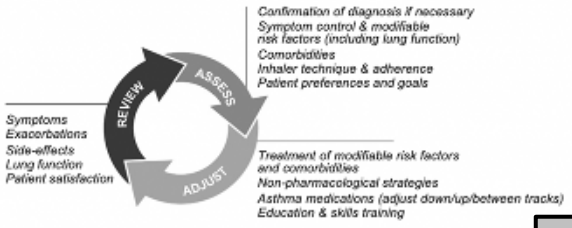
allergic eosinophilic asthma	nonallergic eosinophilic asthma	neutrophilic asthma
ICS ± LABA add-on treatment: • anti-IgE (omalizumab) • anti-IL-13 • anti-IL-4Rα (dupilumab)	ICS ± LABA add-on treatment: • anti-IL-5 (mepolizumab) • anti-IL-13 • anti-IL-4Rα (dupilumab)	ICS ± LABA add-on treatment: • macrolides (azithromycin) • anti-IL-17 • anti-IL-17R (brodalumab)

VN2111107561

Brusselle et al. *Ann Am Thorac Soc* 2014:11(5);322-8

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management
Assess, Adjust, Review
for individual patient needs



CONTROLLER and **PREFERRED RELIEVER** (Track 1). Using ICS-formoterol as reliever reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever	**STEPS 1 – 2** As-needed low dose ICS-formoterol		**STEP 3** Low dose maintenance ICS-formoterol	**STEP 4** Medium dose maintenance ICS-formoterol
	RELIEVER: As-needed low-dose ICS-formoterol			
CONTROLLER and **ALTERNATIVE RELIEVER** (Track 2). Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to be adherent with daily controller	**STEP 1** Take ICS whenever SABA taken	**STEP 2** Low dose maintenance ICS	**STEP 3** Low dose maintenance ICS-LABA	**STEP 4** Medium/high dose maintenance ICS-LABA
	RELIEVER: As-needed short-acting β2-agonist			
Other controller options for either track		*Low dose ICS whenever SABA taken, or daily LTRA, or add HDM SLIT*	*Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT*	*Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS*

Đánh giá phenotype, cân nhắc:

- ICS+LABA liều cao
- Thêm LAMA
- **Kháng IgE**
- **Kháng IL5/5R**
- **Kháng IL4R**
- Azithromycin
- LTRA
- OCS

VN2111107561

GINA 2021. Box 3-5A

© Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org

HƯỚNG TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ HEN NẶNG

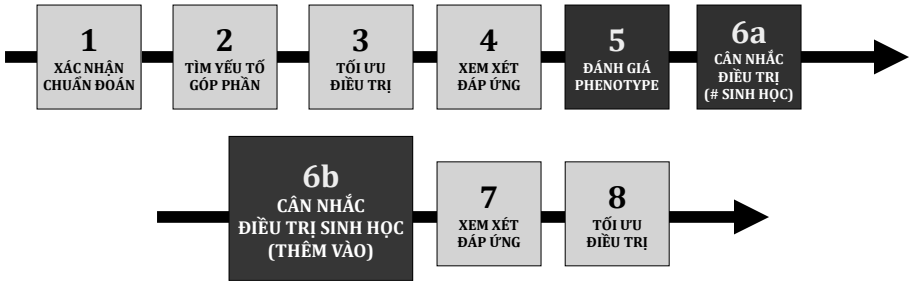
BỘ Y TẾ

Số: 1851/QĐ-BYT

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 24 tháng 4 năm 2020

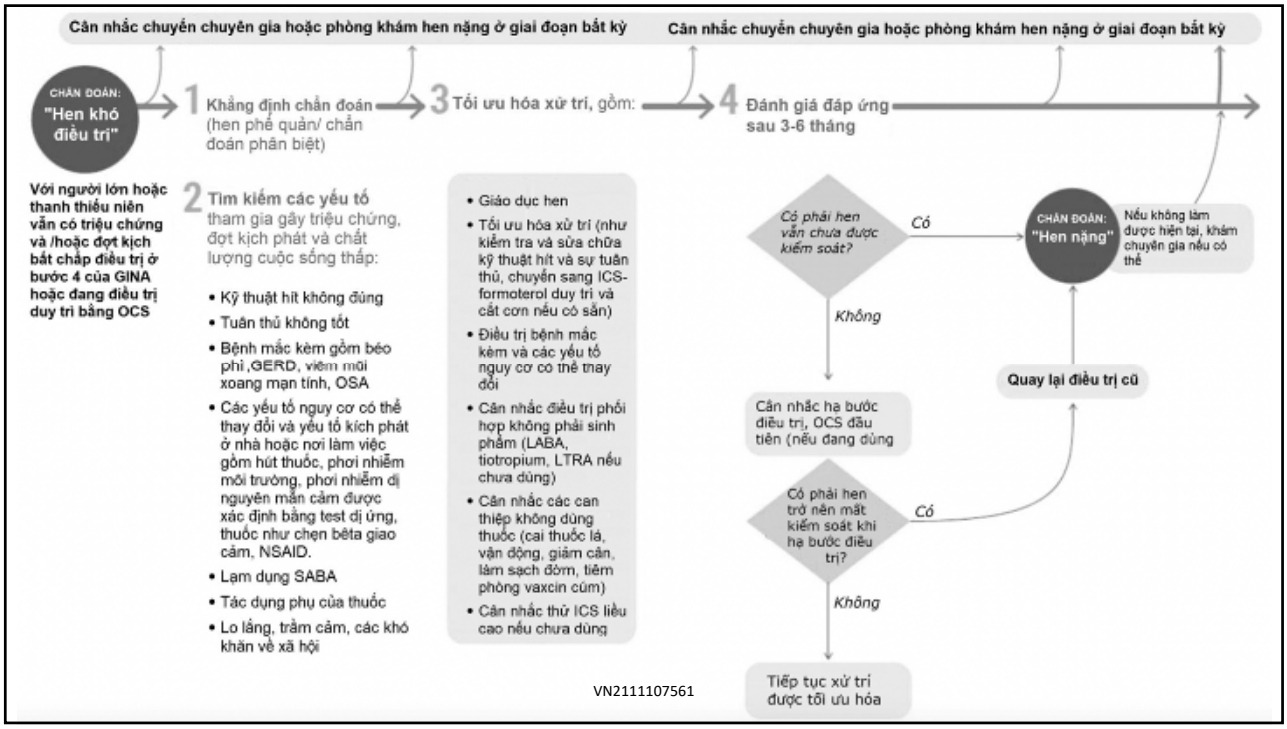
QUYẾT ĐỊNH
Về việc ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hen phế quản người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi"



VN2111107561

VN----------

(1) GINA 2021



VN2111107561

5 Đánh giá kiểu hình hen nặng và các yếu tố góp phần vào triệu chứng, chất lượng cuộc sống và đợt kịch phát

Đánh giá kiểu hình hen nặng trong lúc điều trị ICS liều cao (hoặc liều OCS thấp nhất có thể)

Viêm type 2

Người bệnh có viêm đường thở type 2 không?

Lưu ý: đây không phải là những tiêu chuẩn cho điều trị sinh học

- Bạch cầu ái toan máu ≥150/µl và / hoặc
- FeNO ≥20 ppb và / hoặc
- Bạch cầu ái toan đờm ≥2% và / hoặc
- Hen gây ra bởi dị nguyên trên lâm sàng và / hoặc
- Cần điều trị duy trì với OCS

(Nhắc lại xét nghiệm bạch cầu ái toan máu và FeNO lên đến 3 lần, ở liều OCS thấp nhất có thể).

có

không

- ***Kiểm tra các bệnh mắc kèm / chẩn đoán phân biệt và điều trị / chuyển đi khi thích hợp***
  - Xem xét: công thức máu, CRP, IgG, IgA, IgM, IgE, kết tủa nấm, X-quang ngực và/hoặc CT ngực, DLCO.
  - Làm test lấy da hoặc định lượng IgE đặc hiệu với các dị nguyên có liên quan, nếu chưa được thực hiện.
  - Xét nghiệm có định hướng khác (ANCA, CT xoang, BNP, siêu âm tim) theo những nghi ngờ trên lâm sàng.
- ***Xem xét nhu cầu hỗ trợ xã hội / tâm lý***
- ***Tham gia chăm sóc nhóm đa lĩnh vực (nếu có)***
- ***Mời bệnh nhân tham gia đăng ký (nếu có) hoặc thử nghiệm lâm sàng (nếu phù hợp)***

6a Cân nhắc các điều trị phi sinh học

- Xem xét các bài kiểm tra tuân thủ
- Cân nhắc tăng liều ICS trong 3-6 tháng
- Xem xét AERD, viêm mũi xoang mạn tính, polyp mũi, viêm da dị ứng (kiểu hình lâm sàng Type 2 với điều trị phối hợp đặc hiệu)

Liệu pháp sinh học Type 2 bổ xung có sẵn/có thể chi trả không?

có

không

Nếu liệu pháp sinh học Type 2 bổ sung không có sẵn / quá đắt tiền

- Cân nhắc sử dụng ICS liều cao hơn, nếu không sử dụng
- Cân nhắc liệu pháp bổ sung không sinh học (LABA, tiotropium, LTRA, macrolide)
- Cân nhắc bổ sung OCS liều thấp, nhưng có chiến lược để giảm thiểu tác dụng phụ
- Ngừng các liệu pháp bổ sung không hiệu quả

Nếu không có bằng chứng viêm type 2:

- Xem lại những điều cơ bản: chẩn đoán phân biệt, kỹ thuật hít, tuân thủ điều trị, bệnh mắc kèm, tác dụng phụ
- Tránh phơi nhiễm (khói thuốc lá, dị nguyên, chất kích thích)
- Cân nhắc kiểm tra (nếu có và chưa được thực hiện)
  - Xét nghiệm đờm
  - CT ngực độ phân giải cao.
  - Nội soi phế quản để chẩn đoán thay thế / chẩn đoán bổ sung
- Cân nhắc điều trị bổ sung
  - Thử tiotropium hoặc macrolide (nếu chưa được thử)
  - Cân nhắc bổ sung OCS liều thấp nhưng cần có chiến lược để giảm thiểu tác dụng phụ
  - Ngừng các liệu pháp bổ sung không hiệu quả
- Xem xét tái tạo phế quản bằng nhiệt (đăng ký)

VN2111107561

6b Cân nhắc liệu pháp sinh học đích Type 2 bổ xung

- Cân nhắc bổ sung liệu pháp sinh học đích Type 2 cho bệnh nhân có đợt kịch phát hoặc kiểm soát triệu chứng kém khi dùng liều cao ICS-LABA, người:
  - có tăng bạch cầu ái toan máu hoặc các yếu tố dị ứng, hoặc
  - cần điều trị duy trì với OCS
- Xem xét các tiêu chuẩn được chi trả và các yếu tố dự đoán đáp ứng khi lựa chọn giữa các liệu pháp có sẵn.
- Cân nhắc chi phí, tần suất liều, đường dùng và sở thích của người bệnh

Liệu pháp sinh học nào phù hợp để dùng đầu tiên?

Anti-IgE

Người bệnh có phù hợp để dùng Anti-IgE cho điều trị hen dị ứng nặng không?

- Mẫn cảm trên test lấy da hoặc IgE đặc hiệu
- IgE toàn phần trong huyết thanh và cân nặng trong dải liều
- Đợt kịch phát trong một năm qua

Yếu tố nào dự đoán hen đáp ứng tốt với điều trị anti-IgE?

- Bạch cầu ái toan máu ≥ 260/µl ++
- FeNo ≥ 20 ppb +
- Triệu chứng liên quan với dị nguyên +
- Hen khởi phát ở trẻ nhỏ +

không / không

Anti-IL5 / Anti-IL5R

Người bệnh có phù hợp để dùng Anti-IL5/Anti-IL5R cho điều trị hen nặng có tăng bạch cầu ái toan không?

- Đợt kịch phát trong một năm qua
- Bạch cầu ái toan máu ≥ 300/µl

Yếu tố nào dự báo hen đáp ứng tốt với anti -IL5/IL5R

- Bạch cầu ái toan máu tăng cao +++
- Nhiều đợt kịch phát trong năm qua +++
- Hen xuất hiện ở tuổi trưởng thành ++
- Polyp mũi ++

không / không

Anti-IL4R

Người bệnh có phù hợp để dùng Anti-IL4R

… cho điều trị hen nặng có tăng bạch cầu ái toan /Type 2 không?

- Đợt kịch phát trong một năm qua
- Bạch cầu ái toan máu ≥ 150/µl hoặc FeNO ≥25 ppb.

… do nhu cầu điều trị kiểm soát bằng OCS

Yếu tố nào dự báo hen đáp ứng tốt với anti-IL4R?

- Bạch cầu ái toan máu tăng cao +++
- FeNO tăng cao +++

Anti-IL4 cũng được dùng để điều trị

- Viêm da cơ địa trung bình/nặng +++
- Polyp mũi

Không điều trị nào phù hợp
Quay về mục 6a

Chọn 1 nếu phù hợp, thử trong ít nhất 4 tháng và đánh giá đáp ứng

Kéo dài thử nghiệm đến 6-12 tháng

không rõ

Hen đáp ứng tốt?

có — **Đáp ứng tốt với điều trị đích type 2**

không

Ngưng điều trị bổ sung

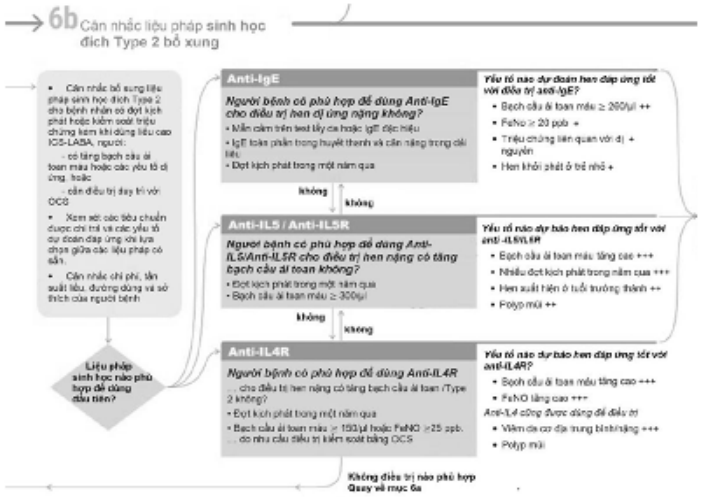
Cân nhắc chuyển sang điều trị đích type 2 khác nếu phù hợp

không

Ít hoặc không đáp ứng với điều trị đích Type 2

VN2111107561

6b. LIỆU PHÁP SINH HỌC ĐIỀU TRỊ HEN NẶNG



	FDA Mỹ phê duyệt	BYT Việt Nam phê duyệt
Anti-IgE	omalizumab[a]	✓
Anti-IL5	mepolizumab[b], reslizumab[c]	✗
Anti-IL-5R	benralizumab[d]	✗
Anti-IL-4R 13	dupilumab[e]	✗

VN2111107561

VN----------

(1) GINA 2021

Các thành tố	Khó khăn trong quản lý giá hen nặng	Chiến lược chăm sóc
Nhân viên y tế	• Không tuân thủ hướng dẫn điều trị • Không đủ thời gian thăm khám chi tiết • Trao đổi giữa thầy thuốc – người bệnh hạn chế • Tiếp cận điều trị không phù hợp • Sử dụng PFT dưới mức • Không đánh giá kiểm soát hen	• Phác đồ điều trị, hướng dẫn thống nhất • Nghiên cứu toàn diện • Đào tạo • Tăng cường kết nối, trao đổi • Chăm sóc lấy người bệnh làm trung tâm
Người bệnh	• Trao đổi giữa người bệnh và thầy thuốc kém • Sự chấp nhận, ý thích và thái độ, niềm tin còn hạn chế • Đánh giá dưới mức độ nặng	• Được cung cấp hỗ trợ • Đào tạo kỹ năng tự quản lý • Hướng dẫn sử dụng bảng câu hỏi để tương tác • Cung cấp bản kế hoạch hành động
Hệ thống y tế	• Khó khăn trong tiếp cận thuốc mới • Không đủ xét nghiệm đánh giá • Phân tuyến chăm sóc không hợp lý • Hỗ trợ nguồn lực không phù hợp • Rào cản về địa lý	• Đánh giá tài chính • Nghiên cứu • Chính sách • Chia sẻ mô hình chăm sóc • Công cụ • Cách tiếp cận

VN2111107561

SỐ LƯỢNG ĐIỀU TRỊ SINH HỌC CHO HEN NẶNG
TẠI CÁC QUỐC GIA TRÊN THẾ GIỚI

Fig. 1 Worldwide availability of biologics for severe asthma. The different colors identify the number of marketed biologics in each country.

VN2111107561

VN----------

(1) Caminati et al. World Allergy Organization Journal (2021) 14:100502

LỰA CHỌN ĐIỀU TRỊ SINH HỌC TỐI ƯU
CHO BỆNH NHÂN HEN NẶNG

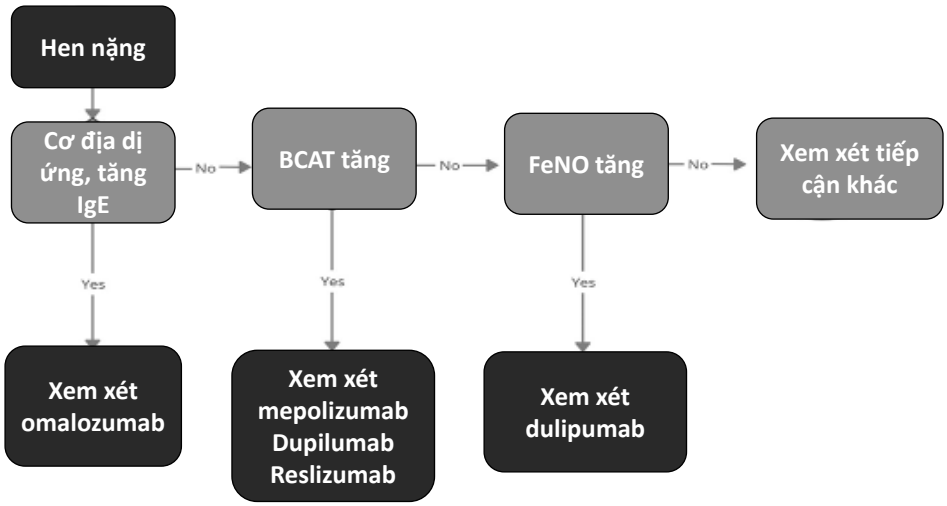


Fig. 1 Algorithm for Selecting Ideal Biologic Treatment for severe uncontrolled asthma

VN2111107561

VN----------

(1) Dragonieri and Carpagnano Asthma Research and Practice (2021) 7:12

KẾT LUẬN

1. Hen nặng ảnh hưởng nhiều đến CLCS của người bệnh và tăng nguy cơ tử vong
2. Nhiều trường hợp không đáp ứng với điều trị tối ưu ICS liều cao, kể cả với corticoid đường toàn thân
3. Nên xem xét là lựa chọn điều trị, giúp cải thiện kiểm soát hen, và CLCS người bệnh

Nội dung bài trình bày được hỗ trợ bởi Novartis
Tài liệu tham khảo sẽ được cung cấp bởi báo cáo viên khi có yêu cầu
VN2111107561
VN----------

(1) J. Clin. Med. 2020, 9, 2397

TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ SINH HỌC HEN PHẾ QUẢN NẶNG Ở NGƯỜI LỚN

MD. BUI VAN KHANH
BACH MAI HOSPITAL

Nội dung bài trình bày được hỗ trợ bởi Novartis
Tài liệu tham khảo sẽ được cung cấp bởi báo cáo viên khi có yêu cầu
VN2111107561

NỘI DUNG TRÌNH BÀY

- **TIẾP CẬN BỆNH NHÂN HPQ NẶNG**
- **ĐIỀU TRỊ SINH HỌC BỆNH NHÂN HPQ NẶNG**
- **LỰA CHỌN THUỐC SINH HỌC ĐIỀU TRỊ BN HPQ NẶNG Ở VIỆT NAM**
- **CA LÂM SÀNG**
- **KẾT LUẬN**

VN2111107561

HEN PHẾ QUẢN VÀ COVID-19

1. BN HPQ tăng nguy cơ mắc, hoặc nặng khi nhiễm COVID-19
2. BN HPQ nhiễm COVID -19 có thay đổi chiến lược kiểm soát bệnh
3. ICS có bảo vệ bệnh nhân HPQ nhiễm COVID-19?
4. Giảm sử dụng máy khi dung, để giảm thiểu nguy cơ lan truyền vi rút
5. Tránh đo CNHH ở bệnh nhân nghi ngờ hoặc nhiễm COVID-19
6. Vaccine COVID-19 an toàn cho bệnh nhân HPQ
7. Điều trị chế phẩm sinh học và vaccine COVID -19
8. Vaccine cúm mùa

Williamson, Nature 2020; Liu et al JACI IP 2021
Bloom, Lancet Respir Med 2021
GINA updateted 26 April 2021
VN2111107561

TIẾP CẬN BỆNH NHÂN HPQ NẶNG

VN2111107561

HEN NẶNG TỪ GÓC NHÌN BỆNH NHÂN

CrossMark

"I have lost in every facet of my life": the hidden burden of severe asthma

Juliet M. Foster[1], Vanessa M. McDonald[2,3], Michael Guo[1,5] and Helen K. Reddel[1,5]

" Tôi cảm thấy mất mát trong mọi khía cạnh của cuộc đời mình.

Thu nhập của tôi, lòng tự trọng của tôi, nhận thức về thành tựu bản thân, các mối quan hệ của tôi… Hen đã luôn nặng như vậy trong suốt cuộc đời của tôi."

(1) Foster JM, McDonald VM, Guo M, et al. Eur Respir J 2017; 50: 1700765

VN2111107561

ĐỊNH NGĨA HEN NẶNG

Table 2. Evolution of the definition of severe asthma.

Year	Definition	Endorsement
1999 [Chung K.F., Eur. Respir. J.] [1]	difficult/therapy resistant asthma	ERS
2000 [ATS workshop, Am. J. Respir. Crit. Care Med.] [2]	refractory asthma	ATS
2007 (Chanez T., J. Allergy. Clin. Immunol.) [3]	severe asthma	GINA
2014 [Chung K.F., Eur. Respir. J.] [4]	severe controlled and uncontrolled asthma	ERS/ATS
2018 (GINA pocket guide) [5]	difficult-to-treat asthma severe asthma	GINA

HPQ nặng: Liều cao ICS+thuốc kiểm soát triệu chứng trong năm trước hoặc CS đường toàn thân >= 50% trong năm trước

Đặc điểm của HPQ kiểm soát kém: >= 2 đợt cấp cần OCS trong năm trước, đợt kịch phát nguy hiểm(>= 1 lần nằm viện, ICU hoặc thở máy trong năm trước), giới hạn thông khí kéo dài(FEV1< 80%)

VN2111107561

J. Clin. Med. **2020**, *9*, 2397

TẦN SUẤT HEN KHÓ TRỊ- NẶNG

315 triệu BN HPQ

5-10% HPQ nặng

2% HPQ nặng không kiểm soát

VN2111107561

Hekking et al, JACI 2015

ĐỊNH NGHĨA KIỂM SOÁT HEN TOÀN DIỆN THEO GINA

Kiểm soát Hen theo khuyến cáo GINA đòi hỏi kiểm soát được cả 'TRIỆU CHỨNG hiện tại' và 'NGUY CƠ tương lai'

KIỂM SOÁT HEN toàn diện

Cải thiện → **TRIỆU CHỨNG hiện tại**
- Triệu chứng
- Sử dụng thuốc cắt triệu chứng
- Chức năng phổi
- Hoạt động hằng ngày

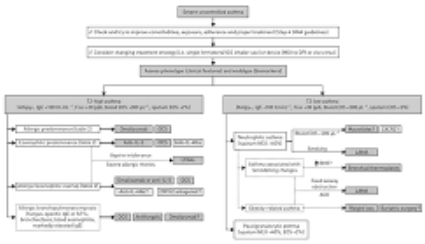
Giảm → **NGUY CƠ tương lai**
- Nguy cơ gây cơn kịch phát
- Nguy cơ tác dụng phụ của thuốc
- Nguy cơ giới hạn thông khí cố định

(1) GINA 2021

VN2111107561

HƯỚNG TIẾP CẬN PHÂN LOẠI & ĐIỀU TRỊ HEN NẶNG

THEO PHENOTYPE (ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG) & ENDOTYPE (DẤU CHỈ SINH HỌC)



Đánh giá để phân loại

- Dị ứng?
- IgE > 100 IU.ml^{-1} ?
- FeNO > 30 ppb ?
- EOS máu > 300 ul^{-1} ?
- EOS đàm > 2% ?
- NEU đàm > 60% ?
- NEU đàm < 40% ?
- Béo phì?
- Hút thuốc?

(1) ERJ Open Res 2018; 4: 00125-2017

VN2111107561

ĐIỀU TRỊ SINH HỌC
BỆNH NHÂN HPQ NẶNG

VN2111107561

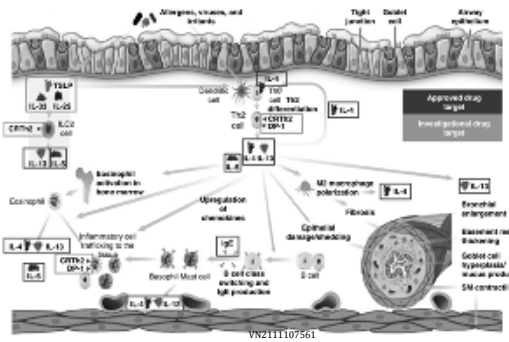
SỐ LƯỢNG ĐIỀU TRỊ SINH HỌC CHO HEN NẶNG
TẠI CÁC QUỐC GIA TRÊN THẾ GIỚI

Fig. 1 Worldwide availability of biologics for severe asthma. The different colors identify the number of marketed biologics in each country.

(1) Caminati et al. World Allergy Organization Journal (2021) 14:100502

VN2111107561

ĐÍCH ĐIỀU TRỊ CHẾ PHẨM SINH HỌC



VN2111107561

Am J Respir Crit Care Med Vol 199, Iss 4, pp 433–445, Feb 15, 2019

LỰA CHỌN CHẾ PHẨM SINH HỌC ĐIỀU TRỊ BN HPQ NẶNG

VN2111107561

HEN NẶNG: ĐIỀU TRỊ SINH HỌC

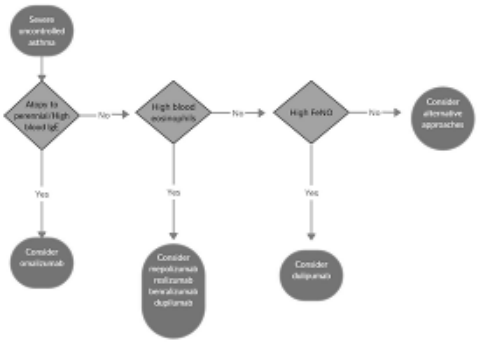
Chế phẩm sinh học trong HPQ nặng được FDA công nhận

Thuốc sinh học duy nhất tại Việt Nam

VN2111107561

Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) (2020 update)

LỰA CHỌN CHẾ PHẨM SINH HỌC



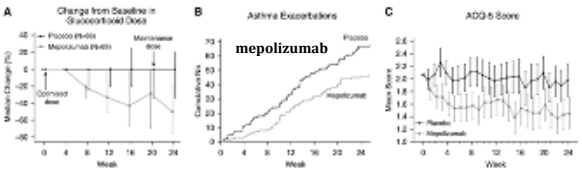
VN2111107561

Dragonieri and Carpognano Asthma Research and Practice (2021) 7:12

CHẾ PHẨM SINH HỌC ĐIỀU TRỊ HEN NẶNG TĂNG BẠCH CẦU ÁI TOAN

VN2111107561

HIỆU QUẢ KHÁNG IL-5 ĐIỀU TRỊ HEN NẶNG



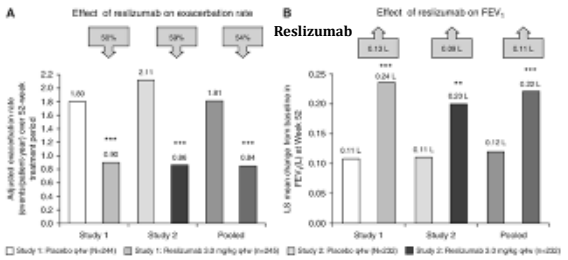
Thử nghiệm SIRIUS- giảm OCS (50%), giảm đợt cấp(32%), cải thiện ACQ

Thử nghiệm DREAM- không cải thiện FEV1

VN2111107561

Am J Respir Crit Care Med Vol 199, Iss 4, pp 433–445, Feb 15, 2019

HIỆU QUẢ KHÁNG IL-5 ĐIỀU TRỊ HEN NẶNG



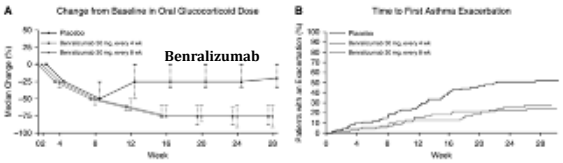
BREATHE trials: A: reslizumab reduced the rate of asthma exacerbations: 54% (95% confidence interval, 42–63%) over 52 weeks.

*B: reslizumab improved lung function as measured by FEV1 by 110 ml (95% confidence interval, 67–150 ml) more than placebo. **P , 0.01; ***P , 0.001.*

VN2111107561

Am J Respir Crit Care Med Vol 199, Iss 4, pp 433–445, Feb 15, 2019

HIỆU QUẢ KHÁNG IL-5 ĐIỀU TRỊ HEN NẶNG



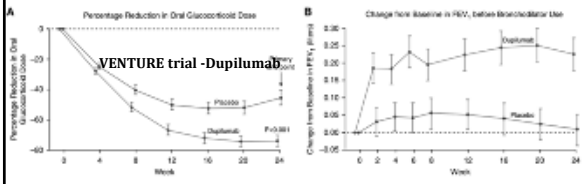
(A) In the ZONDA trial, benralizumab dosed every 4 weeks or every 8 weeks reduction from baseline in steroid requirement of 75% compared with a 25% reduction with placebo (P , 0.001).

(B) Benralizumab was associated with a longer time to first asthma exacerbation when administered every 4 weeks (hazard ratio [HR], 0.39;, 0.22–0.66) or every 8 weeks (HR, 0.32; CI, 0.17–0.57)

VN2111107561

Am J Respir Crit Care Med Vol 199, Iss 4, pp 433–445, Feb 15, 2019

HIỆU QUẢ KHÁNG IL-4/IL-13 ĐIỀU TRỊ HEN NẶNG



In the VENTURE trial, the least squares mean percentage reduction in oral corticosteroid dosing in patients receiving dupilumab at 24 weeks was 270.1% (SE of 64.9%) compared with 241.9% (SE of 64.5%) in the group treated with placebo (P , 0.001). (B) At 24 weeks, dupilumab treatment resulted in a 220-ml (95% confidence interval, 90–340 ml) improvement in FEV1 compared with placebo.

VN2111107561

Am J Respir Crit Care Med Vol 199, Iss 4, pp 433–445, Feb 15, 2019

CHẾ PHẨM SINH HỌC ĐIỀU TRỊ HEN DỊ ỨNG NẶNG

VN2111107561

OMALIZUMAB

In March 2014, the **FDA approved the use of omalizumab** for the treatment of chronic idiopathic urticaria (CIU) in adults and adolescents who remain symptomatic despite treatment with H1 antihistamines.

FDA Approves Xolair® (omalizumab) for People with Chronic Idiopathic Urticaria (CIU), a Form of Chronic Hives

- First Biologic Medicine Approved for CIU, a Burdensome Skin Condition that Can Cause Hives and Severe Itch and May Last Many Years[1,2]
- Nearly 50 Percent of Patients Have Inadequate Response to H1-antihistamines, Previously the Only Approved Therapy for CIU[3]
- Approximately 1.6 Million People in U.S. have CIU[3,4]

Novartis announces Xolair® approved in EU as first and only licensed therapy for chronic spontaneous urticaria (CSU) patients unresponsive to antihistamines

- Xolair®, omalizumab, approved by European Commission (EC) as add-on therapy for chronic spontaneous urticaria (CSU) in adult and adolescent patients (12 years and older) with inadequate response to H1-antihistamine
- Xolair is the first and only approved therapy in the European Union (EU) for its use in 20% of CSU patients with inadequate response to H1-antihistamine[1,2]

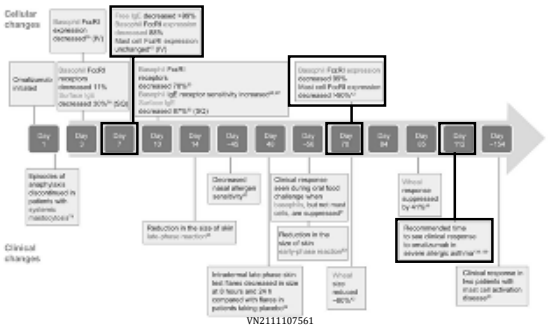
FDA APPROVED

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

VN2111107561

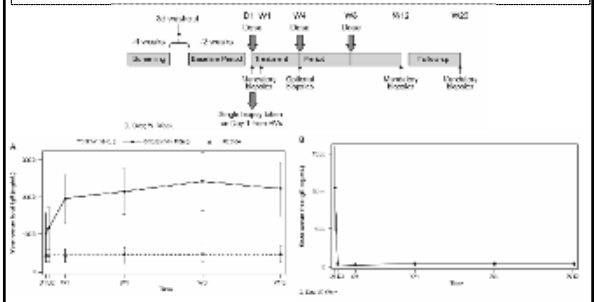
Milgrom H, et al. N Engl J Med 1999;341(26):1966-73

CHUYỆN GÌ XẢY RA SAU KHI TIÊM OMALIZUMAB



VN2111107561

SỰ THAY ĐỔI IGE TOÀN PHẦN VÀ IGE TỰ DO SAU KHI TIÊM OMALIZUMAB



VN2111107561

Theranostics 2017, Vol. 7, Issue 5

HIỆU QUẢ OMALIZUMAB ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN HPQ NẶNG

VN2111107561

HIỆU QUẢ OMALIZUMAB ĐIỀU TRỊ HEN

Cochrane Systematic Review

- Đánh giá hiệu quả của omalizumab so với giả dược hoặc điều trị thường quy trên bệnh nhân hen
- Có tổng cộng 25 nghiên cứu được đưa vào đánh giá hệ thống

VN2111107561

Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD003559.

HIỆU QUẢ OMALIZUMAB ĐIỀU TRỊ HEN

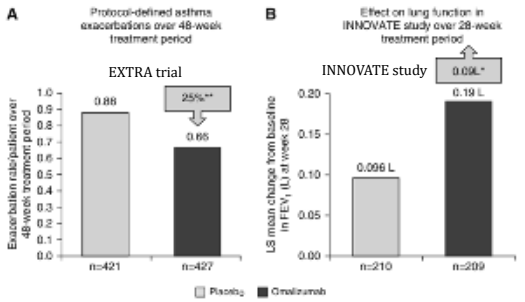
OMALIZUMAB

ĐỢT KỊCH PHÁT CẤP
CẢI THIỆN CHỨC NĂNG HÔ HẤP
CẢI THIỆN CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG
GIẢM LIỀU ICS
GIẢM SỐ LẦN NHẬP VIỆN
GIẢM TỶ LỆ TỬ VONG
DUNG NẠP TỐT

VN2111107561

Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD003559.

HIỆU QUẢ OMALIZUMAB ĐIỀU TRỊ HEN DỊ ỨNG NẶNG



VN2111107561

Am J Respir Crit Care Med Vol 199, Iss 4, pp 433–445, Feb 15, 2019

ĐÁP ỨNG OMALIZUMAB Ở BỆNH NHÂN HEN

THEO SỐ LƯỢNG & LOẠI DỊ ỨNG NGUYÊN

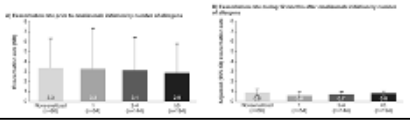
(1) W. Song et al. / Ann Allergy Asthma Immunol 127 (2021) 223–231

VN2111107561

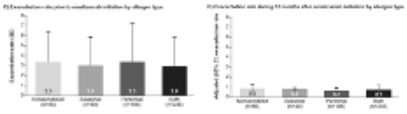
HIỆU QUẢ OMALIZUMAB TƯƠNG ĐƯƠNG

DÙ CHO SỐ LƯỢNG HAY LOẠI DỊ ỨNG NGUYÊN KHÁC NHAU

Cải thiện đợt cấp ở các nhóm bệnh nhân mẫn cảm với số lượng dị ứng nguyên khác nhau



Cải thiện đợt cấp ở các nhóm bệnh nhân mẫn cảm với loại dị ứng nguyên khác nhau



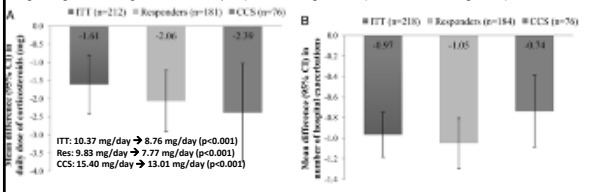
(1) W. Song et al. / Ann Allergy Asthma Immunol 127 (2021) 223–231

VN2111107561

BMJ Open Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study)

Robert M Niven,[1] Dinesh Sarsiaya,[2] Rekha Chaudhuri,[3] Matthew Masoli,[4] Ian Clifton,[5] Adel H Mansur,[6] Victoria Hasking,[7] Susan McLain-Smith,[8] Andrew Menzies-Gow[9]

Nghiên cứu theo dõi dọc trong 12 tháng đánh giá hiệu quả điều trị hen nặng sau tiêm omalizumab liều theo chỉ số IgE, tổng số mũi trung bình là 14,5 mũi/1 bệnh nhân, tổng số 258 bệnh nhân từ 22 trung tâm tại Anh.

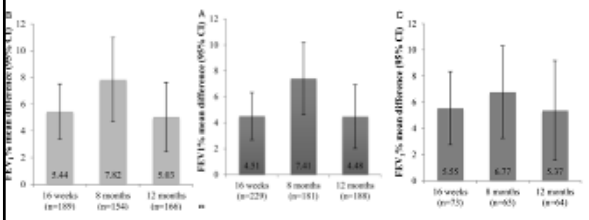


VN2111107561

BMJ Open 2016;6:e011857.

BMJ Open Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study)

Robert M Niven,[1] Dinesh Sarsiaya,[2] Rekha Chaudhuri,[3] Matthew Masoli,[4] Ian Clifton,[5] Adel H Mansur,[6] Victoria Hasking,[7] Susan McLain-Smith,[8] Andrew Menzies-Gow[9]



VN2111107561

BMJ Open 2016;6:e011857.

Clinical and Translational Allergy

RESEARCH Open Access

Effectiveness of omalizumab in patients with severe allergic asthma with and without chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a PROXIMA study post hoc analysis

Enrico Heffler[1,2*], Fabiana Sacchetti[1], Maria Bartosaghi[1] and Giorgio Walter Canonica[1,3]

Table 2 Baseline clinical and demographic patient characteristics

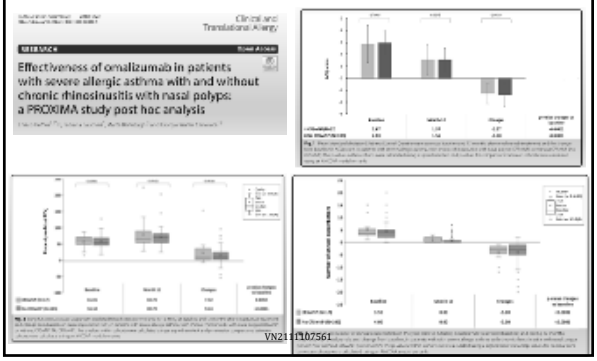
	Patients with CRSwNP (n = 37)	Patients without CRSwNP (n = 106)	p value
Age (years)	51.6 ± 12.5	52.9 ± 13.7	0.626
Female (%)	58.6	67.5	0.398
BMI (kg/m²)	24.8 ± 4.1	26.4 ± 4.5	0.135
Time from asthma diagnosis (years)	12.9 ± 9.9	18.6 ± 14.0	0.161
FEV_1 (l)	1.74 ± 0.80	1.70 ± 0.72	0.715
FEV_1 % predicted, median [Q1–Q3]	61.0 [48.5–70.50]	54.10 [45.65–69.20]	0.690
ACQ	2.87 ± 1.50	2.80 ± 1.23	0.706
No. of asthma exacerbations in the previous 12 months	5.73 ± 4.73	4.54 ± 4.36	0.413
Monthly dose of omalizumab, mg	355.13 ± 323.57	321.25 ± 331.58	0.735

Data are mean ± SD unless otherwise stated

ACQ Asthma Control Questionnaire, BMI body mass index, FEV_1 forced expiratory volume in 1 s, CRSwNP chronic rhinosinusitis with nasal polyps, SD standard deviation

VN2111107561

HIỆU QUẢ OMALIZUMAB TRÊN BỆNH NHÂN HEN DỊ ỨNG NẶNG CÓ BỆNH ĐỒNG MẮC



VN2111107561

KẾT LUẬN CỦA NGHIÊN CỨU

NGHIÊN CỨU ĐỜI THỰC ĐÁNH GIÁ VAI TRÒ OMALIZUMAB TRÊN BỆNH NHÂN HEN NẶNG CÓ VIÊM MŨI XOANG

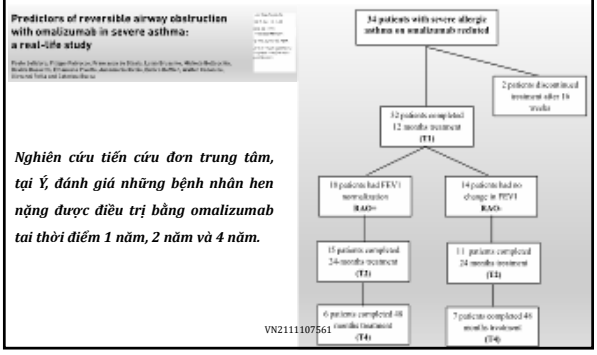
Kiểm soát hen
Giảm đợt cấp
FEV1

CẢI THIỆN (p< 0,001)

VN2111107561

Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD003559.

YẾU TỐ TIÊN ĐOÁN ĐÁP ỨNG KHÁNG IgE



Nghiên cứu tiến cứu đơn trung tâm, tại Ý, đánh giá những bệnh nhân hen nặng được điều trị bằng omalizumab tai thời điểm 1 năm, 2 năm và 4 năm.

VN2111107561

Table 2. Changes from baseline (T0) after 1 (T1), 2 (T2), and 4 (T4) years of omalizumab treatment in the overall population.

10 patients	Baseline (T0)	1 year (T1)	T0 versus T1
Total IgE, IU	422 ± 363	305 ± 251	<0.0001
Bronchodilator, puffs/d	592 ± 863	126 ± 238	<0.0001
F_ENO, ppb	42.6 ± 47.2	34.2 ± 33.1	<0.0001
Asthma control test, score	19.3 ± 4.0	21.6 ± 4.1	<0.0001
Asthma exacerbations, n	2.36 ± 1.1	1.16 ± 1.1	<0.0001
FEV_1, % predicted	80.6 ± 11.6	90.3 ± 11.0	<0.0001
FEV_1, l	1.96 ± 0.52	2.06 ± 0.50	<0.0001

10 Patients	Baseline (T0)	1 year (T1)	T0 versus T1	2 years (T2)	T0 versus T2	T1 versus T2
Total IgE, IU	300 ± 311	303 ± 421	<0.0001	311 ± 303	0.02	0.683
Bronchodilator, puffs/d	383 ± 281	146 ± 231	<0.0001	261 ± 267	<0.0001	0.157
F_ENO, ppb	31.7 ± 21.9	21.6 ± 31.3	0.016	30.1 ± 24.1	0.03	0.086
Asthma control test, score	19.2 ± 4.1	21.7 ± 4.4	<0.0001	21.7 ± 3.3	<0.0001	0.129
Asthma exacerbations, n	4.58 ± 1.5	1.72 ± 1.57	<0.0001	1.21 ± 1.51	<0.0001	0.02
FEV_1, % predicted	80.2 ± 12.0	91.0 ± 12.2	<0.0001	90.5 ± 14.1	<0.0001	0.068
FEV_1, l	1.56 ± 0.70	2.13 ± 0.66	<0.0001	2.13 ± 0.67	<0.0001	0.065

13 patients	Baseline (T0)	1 year (T1)	T0 versus T1	2 years (T2)	T0 versus T2	T1 versus T2	4 years (T4)	T0 versus T4	T2 versus T4
Total IgE, IU	352 ± 154	520 ± 245	0.001	417 ± 244	0.007	0.097	474 ± 220	0.001	0.910
Bronchodilator, puffs/d	591 ± 881	155 ± 224	0.011	154 ± 290	0.012	0.978	363 ± 250	0.116	0.031
F_ENO, ppb	50.8 ± 41.9	42.6 ± 50.1	0.179	51.5 ± 35.2	0.022	0.086	30.9 ± 17.5	0.010	0.031
Asthma control test, score	11.6 ± 3.5	19.7 ± 4.5	0.01	21.0 ± 3.3	<0.0001	0.086	21.0 ± 3.7	<0.0001	0.031
Asthma exacerbations, n	2.62 ± 1.7	1.08 ± 1.5	<0.0001	1.16 ± 3.0	<0.0001	0.03	1.62 ± 1.15	<0.0001	0.011
FEV_1, % predicted	80.2 ± 11.6	91.3 ± 11.1	0.001	91.2 ± 19.7	0.004	0.924	91.6 ± 11.2	0.005	0.111
FEV_1, l	1.18 ± 0.16	1.68 ± 0.18	0.001	[illegible]	[illegible]	0.634	1.87 ± 0.16	0.002	0.511

FEV_1, forced expiratory volume in 1 second; F_ENO, exhaled nitric oxide; IgE, immunoglobulin E; T0, T1, T2, T4, time points; IU, international units; l, liter; d, day; n, number.

VN2111107561

YẾU TỐ TIÊN ĐOÁN ĐÁP ỨNG KHÁNG IgE

Table 3. Results of univariate and multivariate analysis on the predictors of airway obstruction reversibility after omalizumab.

Univariate analysis			
Independent variable	**OR**	**95% CI**	**Z^2**
baseline F_ENO, ppb	1.041	1.002–1.081	4.41
baseline eosinophils, cells/μl	1.002	1.001–1.007	6.46
O-FEV. PB*, % baseline	1.182	1.040–1.344	6.50
asthma duration, years	0.926	0.844–0.994	4.41
presence of rhinitis	6.667	1.306–34.026	5.20
presence of nasal polyps	6.5	1.377–30.681	5.57
Multivariate analysis			
Independent variable	**OR**	**95% CI**	**Z^2**
baseline F_ENO, ppb	1.029	1.00–1.065	2.79
baseline eosinophils cells, cells/μl	1.003	1.00–1.006	4.08

*O-FEV1 PB, percent increase in FEV_1 after albuterol.
CI, confidence interval; FEV_1, forced expiratory volume in 1 second; F_ENO, exhaled nitric oxide; Ig, immunoglobulin; OR, odds ratio.

VN2111107561

YẾU TỐ DỰ ĐOÁN ĐÁP ỨNG VỚI KHÁNG IgE

- Mức nền IgE không giúp tiên đoán khả năng đáp ứng
- Trong các nghiên cứu RCT, tần suất cơn kịch phát giảm nhiều hơn được ghi nhận nếu **eosinophil máu ≥ 260/ul** hay **FeNO ≥ 20 ppb**
- Tuy nhiên trong một nghiên cứu quan sát lớn, tần suất cơn kịch phát giảm với cả eosinophil máu cao và thấp
- **Khởi phát** hen lúc còn trẻ
- Tiền sử lâm sàng cho thấy triệu chứng gây nên bởi các **dị nguyên**

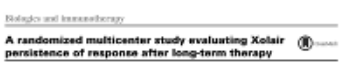
Với người lớn và thiếu niên mắc hen nặng đang được cân nhắc omalizumab, chúng tôi đề nghị sử dụng các điểm cut-off sau để xác định nhóm có khả năng hưởng lợi từ điều trị kháng IgE:

- **Eosinophil máu ≥ 260 uL^{-1}**
- **FeNO ≥ 19.5 ppb**

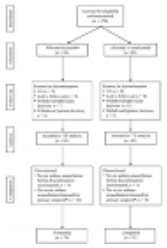
(1) GINA 2021 (2) Eur Respir J 2020; 55: 1900588 [https://doi.org/ 10.1183/13993003.00588-2019]

VN2111107561

NGỪNG OMALIZUMAB SAU THỜI GIAN DÀI ĐIỀU TRỊ


Allergy and Immunotherapy

A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy



Nghiên cứu RCT mù đôi, có đối chứng, đa trung tâm, 52 tuần.

176 bệnh nhân hen dị ứng mức độ trung bình - nặng, đã được điều trị omalizumab kéo dài (khoảng 5 năm) trước đó được chia ra 2 nhóm:

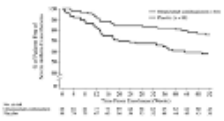
- **Tiếp tục sử dụng omalizumab**
- **Ngưng sử dụng omalizumab chuyển sang giả dược**

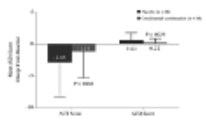
Các chỉ số được đánh giá sau mỗi 4 tuần.

(1) J Allergy Clin Immunol 2017;140:162-9

VN2111107561

NGỪNG OMALIZUMAB SAU THỜI GIAN DÀI ĐIỀU TRỊ





Kết quả: Nhóm tiếp tục sử dụng omalizumab có hiệu quả cải thiện đợt cấp và kiểm soát hen tốt hơn so với nhóm chuyển sang giả dược.

⇨ Sử dụng omalizumab sau thời gian dài điều trị tiếp tục đem lại hiệu quả kiểm soát hen và giảm tỉ lệ đợt cấp cho bệnh nhân

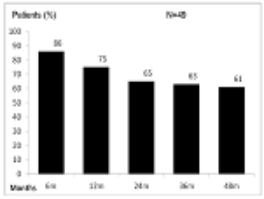
(1) J Allergy Clin Immunol 2017;140:162-9

VN2111107561

NGỪNG OMALIZUMAB SAU THỜI GIAN DÀI ĐIỀU TRỊ

- Nghiên cứu mở tiến cứu
- 49 bệnh nhân tình nguyện đồng ý dừng omalizumab sau 6 năm điều trị
- "Hen tái phát" được định nghĩa là vào cơn kịch phát nặng đi kèm mất kiểm soát triệu chứng hen

"Những kết quả này cho thấy tác dụng của omalizumab trong 6 năm có thể tồn tại sau khi ngừng điều trị ở 60% bệnh nhân trong ít nhất 4 năm"



(1) Vennera MdC, Sabadell C, Picado C, et al. Thorax 2018;73:782–784.

VN2111107561

ĐIỀU KIỆN THANH TOÁN BẢO HIỂM ĐIỀU TRỊ OMALIZUMAB CHO HEN NẶNG

BỘ Y TẾ — CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

Số: 30/2018/TT-BYT — Hà Nội, ngày 30 tháng 10 năm 2018

THÔNG TƯ

Ban hành Danh mục và tỷ lệ, điều kiện thanh toán đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm, thuốc phóng xạ và chất đánh dấu thuộc phạm vi được hưởng của người tham gia bảo hiểm y tế

STT	Tên hoạt chất	Đường dùng, dạng dùng	Hạng bệnh viện				Ghi chú
104	Omalizumab	Tiêm	+				Quỹ bảo hiểm y tế thanh toán với chỉ định: Hen nặng dị ứng IgE trung bình (> 1 IU/ml) mức độ dị ứng cao (lớn hơn 30 với mức độ nặng (vậy 1-2/5 %), cần sinh đa hoàn phòng dị ứng gây hen thường liên tục và phụ thuộc vào corticosteroid liều cao và kết hợp LABA, thanh toán 50%.

ĐIỀU KIỆN CHI TRẢ

≥ 12 tuổi
Hen

dai dẳng nặng (GINA 5)
không đáp ứng ICS+LABA

test da (+)
HOẶC
phản ứng dị nguyên (in vitro) (+)

(1) Thông tư BỘ Y TẾ 30/2018/TT-BYT

VN2111107561

Table 5. Other Biologics and Small Molecules under Development for Type 2 Inflammatory Diseases

Agent	Clinical Trial Number	Mode of Action	Mode of Administration	Current Clinical Phase	Investigated Patient Populations
Asapiprant (60)		Prostaglandin D2 antagonist	Oral	Preclinical, 3 for allergic rhinitis	Allergic asthma, allergic rhinitis
RPC4046 (61)	NCT02086475	IL-13R antagonist/anti-IL-13 mAb	s.c./i.v.	2 for EoE, 1 in asthma	EoE, moderate to severe asthma
AZD3660/AZD3689 (62)	NCT01730027	CRTh2 antagonist	Oral	2	Inadequately controlled asthma
AMG-282/REGN7449	NCT01928369, NCT02170037	IL-33 antagonist/anti-IL-33 mAb	s.c./i.v.	2 for asthma, 1 for CRSwNP	Mild atopic asthma, CRSwNP
ANB020 (63)	NCT03469934, NCT03980821	IL-33 antagonist/anti-IL-33 mAb	s.c./i.v.	2	Severe asthma (eosinophilic phenotype), peanut allergy, AD
SB010 (64)	NCT01746765	Anti-GATA3 DNAzyme	Oral	2	Mild asthma
GSK3772847	NCT02237243	IL-33 antagonist/anti-IL-33 mAb	i.v.	2	Moderate to severe asthma
MK-1029 (65)	NCT02720081	CRTh2 antagonist	Oral	2	Persistent asthma uncontrolled by montelukast
[illegible]	NCT03487862	IL-33 antagonist/anti-IL-33 mAb	s.c.	2	Moderate to severe asthma
Timapiprant	NCT02022209	CRTh2 antagonist	Oral	2	Severe asthma of eosinophilic phenotype, moderate to severe AD
Fevipiprant	NCT02215759, NCT01785602	CRTh2 antagonist	Oral	3 for asthma, 2 in AD	Uncontrolled asthma, moderate to severe AD
Tezepelumab	NCT03347279	TSLP antagonist	s.c.	3	Inadequately controlled severe asthma
Lebrikizumab (66)	NCT03540264	IL-13R antagonist/anti-IL-13 mAb	s.c.	Discontinued in asthma, 2 in AD	Uncontrolled asthma with ICS, moderate to severe AD
Tralokinumab (67)	NCT03131648	IL-13R antagonist/anti-IL-13 mAb	s.c.	Discontinued in asthma, 3 in AD	Uncontrolled asthma, AD

VN2111107561

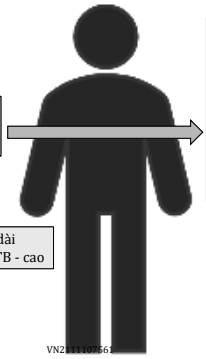
CA LÂM SÀNG

VN2111107561

Nam, sn 2000
Ko hút thuốc

HPQ – VMDU từ nhỏ

D.p, D.f:
- Prick test (+)
- IgE đặc hiệu: > 100kU/l



Chỉ định: SCIT
Trong thời gian điều trị SCIT
- thường xuyên xảy ra đợt cấp do nhiễm trùng đường HH trên
- Không đạt được liều duy trì

Omalizumab

HPQ khó kiểm soát thời gian dài
Thường xuyên dùng ICS liều TB - cao

VN2111107561

OMALIZUMAB 300mg mỗi 4 tuần

Sau 24 tuần

BMI 18,5

Thường xuyên sử dụng thuốc
Vào viện cấp cứu 3 lần/năm
ICS+ formoterol liều cao
Montelukast 10mg/ngày
Salbutamol kd 3 – 4 lần/tuần
OCS liều 1mg/kg/ngày X 5 ngày X 4 đợt/năm

FEV1 (T) 54%, (S) 76%
FEV1/FVC > 80%
FENO 48ppb
IgE total 322kU/l
Bạch cầu ái toan trong máu bình thường

ACT: 11

Không cần sử dụng
- thuốc cắt cơn
- CS toàn thân

Giảm liều ICS + Formoterol liều trung bình
Montelukast 10mg/ngày

FEV1 85%
Có thể hoạt động thể lực
Không còn triệu chứng hen

ACT: 22

VN2111107561

VN2111107561

Kết luận

- ✓ **THẬT MAY MẮN ĐA SỐ BN HEN KHÔNG CẦN ĐIỀU TRỊ SINH HỌC**
- ✓ **ĐỊNH DANH THỂ LÂM SÀNG HEN NẶNG TRƯỚC KHI QUYẾT ĐỊNH ĐIỀU TRỊ SINH HỌC**
- ✓ **LỰA CHỌN CHẾ PHẨM SINH HỌC DỰA TRÊN THỂ LÂM SÀNG**
- ✓ **OMALIZUMAB LÀ CHẾ PHẨM SINH HỌC DUY NHẤT TẠI VN ĐIỀU TRỊ HEN NẶNG**

Nội dung bài trình bày được hỗ trợ bởi Novartis
Tài liệu tham khảo sẽ được cung cấp bởi báo cáo viên khi có yêu cầu