

EMERGE - PHRC 2017

Evaluation du mépolizumab comparativement à la stratégie conventionnelle pour l'induction de la rémission au cours de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss)

Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, avec double placebo

Investigateur principal : Benjamin TERRIER
Responsables scientifiques : Loïc GUILLEVIN

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss)

Décrite par Churg et Strauss en 1951

Vascularite nécrosante des vaisseaux de petit calibre, riche en éosinophiles



Associée avec :

- **Asthme**
- **Eosinophilie $>1500/\text{mm}^3$ ou $>10\%$**
- **Manifestations extra-pulmonaires**
 - **Neuropathie périphérique**
 - **Cardiomyopathie**
 - **Glomérulonéphrite**

Jennette, Arthritis Rheum, 2013

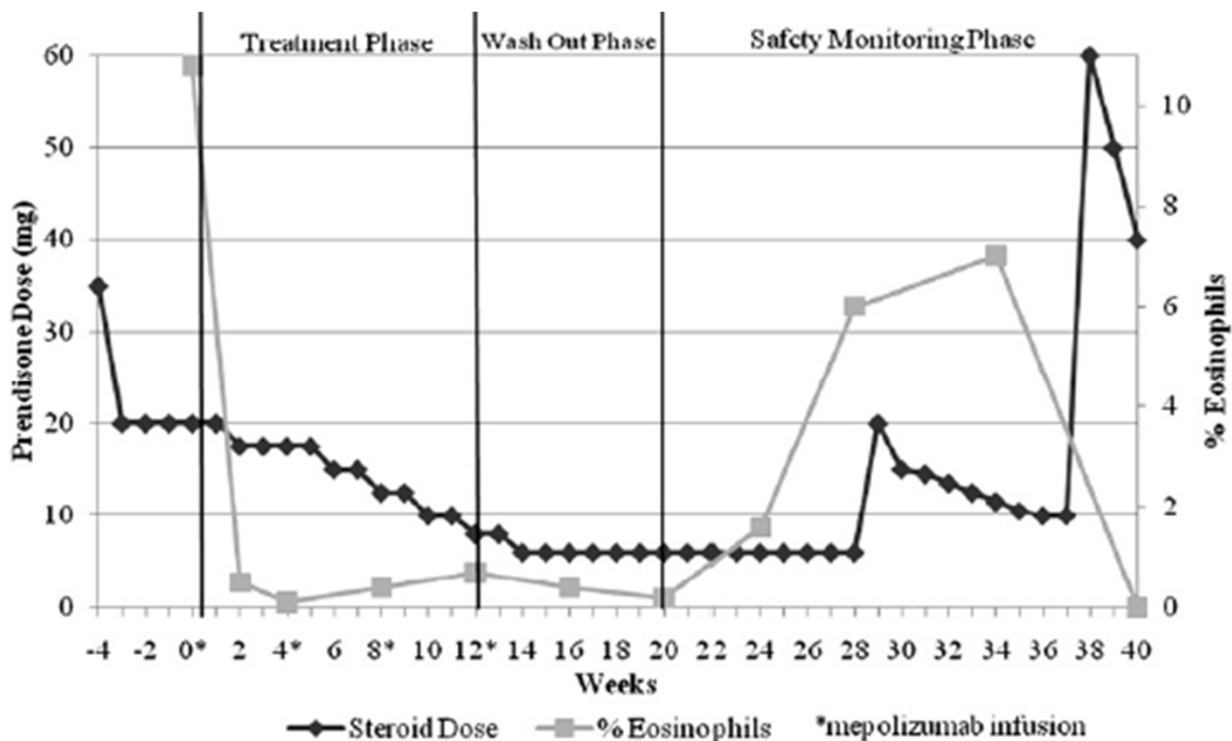
Masi, Arthritis Rheum, 1990

Churg et Strauss, Am J Pathol, 1951



Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome

Kim S et al, J Allergy Clin Immunol, 2010;125:1336-43



- 7 patients avec CTC >10 mg/j
- 4 injections de Mepo
- Bonne tolérance
- Baisse des PNE à S16 (3400 à 400/mm³)
- Baisse des CTC à S16 (18,8 à 6,7 mg/j)
- Rechutes à l'arrêt

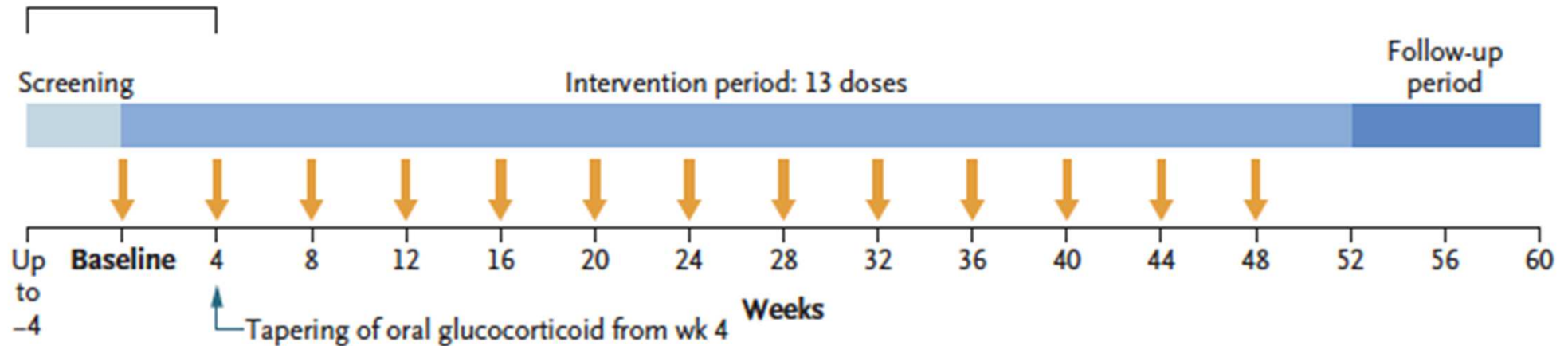


Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

Wechsler M et al, N Engl J Med, 2017;376:1921-32

Trial Design

Oral glucocorticoid stable from wk -4 to wk 4

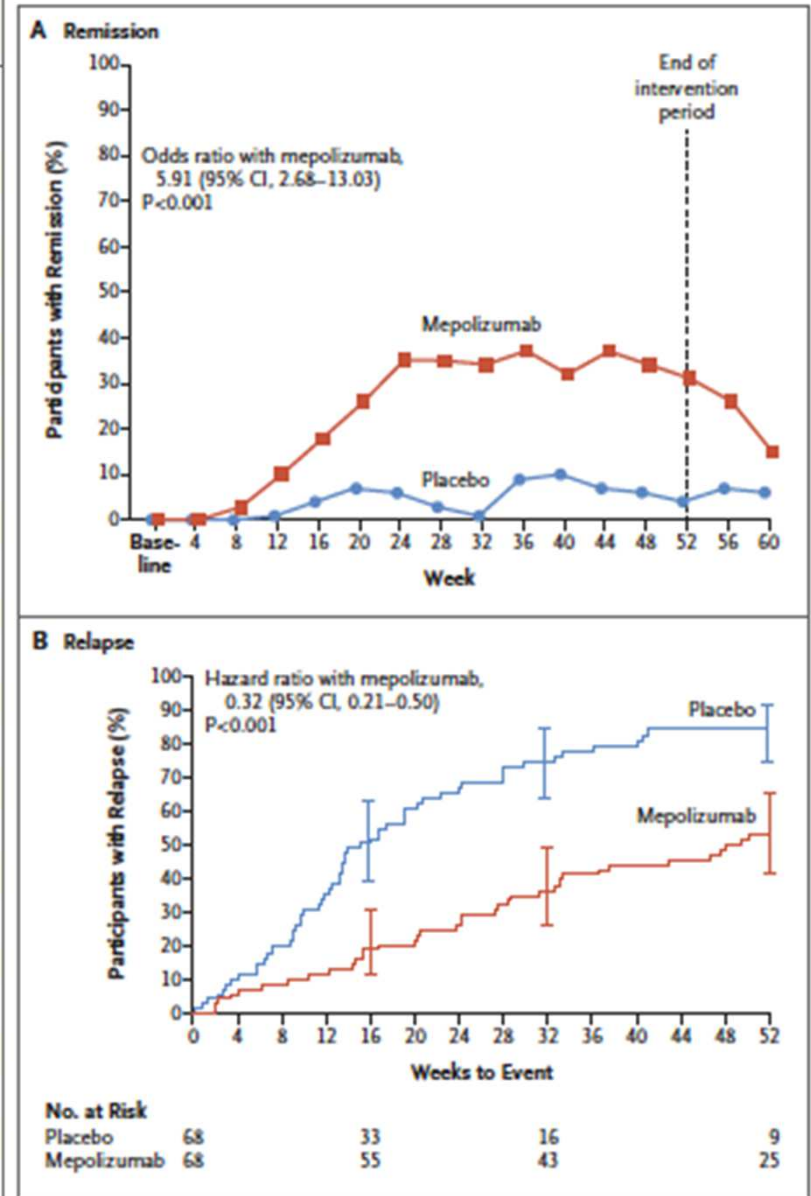


**Essai multicentrique, prospectif, randomisé, contrôlé contre placebo
136 patients randomisés**

Essai Mépolizumab/GEPA

Table 1. Demographic Characteristics and Diagnostic and Baseline Characteristics of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) in the Intention-to-Treat Population.*

Characteristic	Mepolizumab (N=68)	Placebo (N=68)
Age — yr	49±12	48±14
Male sex — no. (%)	26 (38)	30 (44)
ANCA-positive status — no. (%)†	7 (10)	6 (9)
Absolute eosinophil count per cubic millimeter‡	177±1.29	172±1.35
BVAS >0 — no. (%)§	37 (54)	48 (71)
Prednisolone or prednisone dose — mg/day		
Median	12.0	11.0
Range	7.5–40.0	7.5–50.0
Immunosuppressive therapy at baseline — no. (%)	41 (60)	31 (46)
EGPA diagnostic disease characteristics — no. (%)		
Asthma with eosinophilia	68 (100)	68 (100)
Biopsy evidence¶	25 (37)	31 (46)
Neuropathy	32 (47)	24 (35)
Nonfixed pulmonary infiltrates	50 (74)	48 (71)
Sinonasal abnormality	64 (94)	64 (94)
Cardiomyopathy**	13 (19)	7 (10)
Glomerulonephritis	1 (1)	0
Alveolar hemorrhage	3 (4)	1 (1)
Palpable purpura	9 (13)	8 (12)
ANCA-positive status	13 (19)	13 (19)
Relapsing disease — no. (%)	51 (75)	49 (72)
Refractory disease — no. (%)	34 (50)	40 (59)
Duration since diagnosis of EGPA — yr	5.2±4.4	5.9±4.9
Immunosuppressive therapy since diagnosis — no. (%)	56 (82)	49 (72)



Essai Mépolizumab/GEPA

Table 2. Efficacy End Points in the Intention-to-Treat Population.*

End Point	Mepolizumab (N= 68) <i>no. of participants (%)</i>	Placebo (N= 68) <i>no. of participants (%)</i>	Odds Ratio or Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary end points				
Accrued weeks of remission over 52-wk period			5.91 (2.68–13.03)	<0.001
0 wk	32 (47)	55 (81)		
>0 to <12 wk	8 (12)	8 (12)		
12 to <24 wk	9 (13)	3 (4)		
24 to <36 wk	10 (15)	0		
≥36 wk	9 (13)	2 (3)		
Remission at wk 36 and wk 48	22 (32)	2 (3)	16.74 (3.61–77.56)	<0.001
Other end points				
Remission within the first 24 wk that was sustained until wk 52	13 (19)	1 (1)	19.65 (2.30–167.93)	0.007
First EGPA relapse	38 (56)	56 (82)	0.32 (0.21–0.50)	<0.001

EMERGE - PHRC 2017

Evaluation du mépolizumab comparativement à la stratégie conventionnelle pour l'induction de la rémission au cours de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss)

Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, avec double placebo

Investigateur principal : Benjamin TERRIER
Responsables scientifiques : Loïc GUILLEVIN

Objectif et critère de jugement

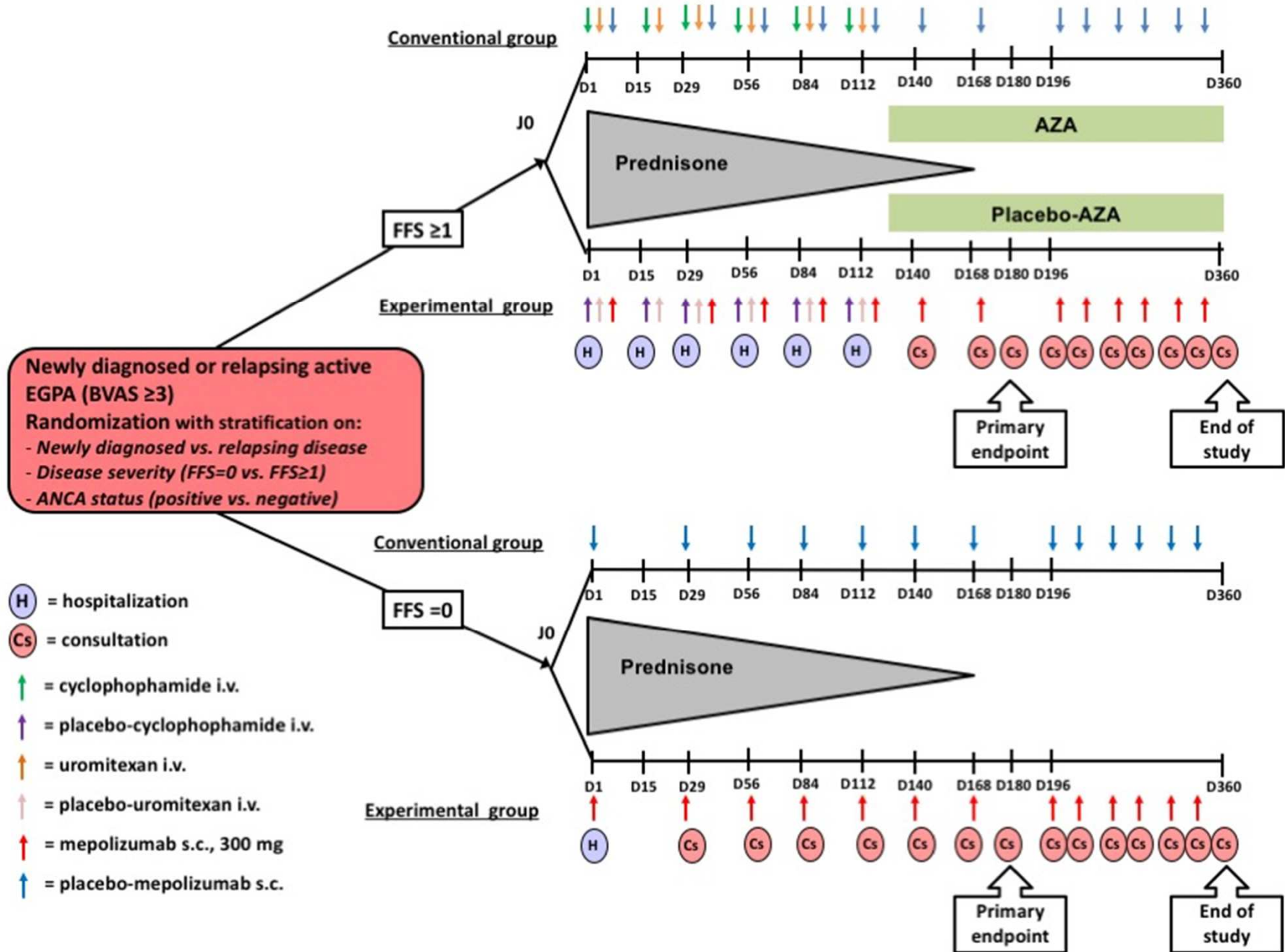
Objectif primaire

- Déterminer l'efficacité du mépolizumab en association aux corticoïdes pour induire la rémission complète définie par un score BVAS à 0 et une **dose de prednisonne à 0 mg/jour** à J180.

Critère de jugement principal

- Pourcentage de patients avec BVAS à 0 et une **dose de prednisonne à 0 mg/jour** à J180 après randomisation

Schéma expérimental



Critères d'inclusion

- **Diagnostic de GEPA quel que soit le statut des ANCA,**
- **Patients âgés de 18 ans ou plus,**
- **Patients avec maladie nouvellement diagnostiquée ou en rechute, avec une maladie active définie par un Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) ≥ 3 ,**
- **Patients dans les 21 jours suivant l'introduction/augmentation de la corticothérapie à une dose ≤ 1 mg/kg/jour,**
- **Patient capable de donner son consentement écrit**

Critères de l'essai MIRRA/Mépolizumab

Diagnostic de GEPA reposant sur la présence actuel ou passée d'un asthme ET d'une hyperéosinophilie ($>1,0 \times 10^9/L$ et/ou $>10\%$), PLUS AU MOINS 2 des critères suivants:

- Présence sur une biopsie d'une vascularite à éosinophiles, d'un infiltrat péri-vasculaire éosinophilique, ou d'une inflammation granulomateuse riche en éosinophiles
- Neuropathie périphérique (mononeuropathie, polyneuropathie)
- Infiltrats pulmonaires non fixés
- Anomalies rhino-sinusiennes
- Cardiomyopathie (ETT ou IRM)
- Glomerulonéphrite
- Hémorragie alvéolaire (LBA ou TDM)
- Purpura vasculaire
- ANCA positif (MPO ou PR3)

Nombre de patients

- **Proportion de patients avec BVAS=0 et dose de prednisone à 0 mg/jour à J180 estimée à 20% au cours de la GEPA**
- **Hypothèse principale de l'essai EMERGE: augmentation de 30% de la proportion de patients avec BVAS=0 et dose de prednisone à 0 mg/jour à J180, c'est à dire 50%, dans le bras rituximab**
- **Nombre de sujets nécessaires : test bilatéral, risque alpha 5%, puissance 80% → inclusion nécessaire de 88 patients soit 44 patients par bras**
- **Prise en compte de 10% de sujets perdus de vue : 100 patients, soit 50 patients par bras**

Calendrier prévisionnel

- **Mise en place définitive de l'étude dépendant de la fourniture du mépolizumab et du placebo par GSK**
- **Si protocole pouvant débuter, début prévu juste après la clôture de REOVAS**
- **Idéalement premier semestre 2019**

EMERGE - PHRC 2017

Contact si vous souhaitez être centre investigateur:

benjamin.terrier@cch.aphp.fr

