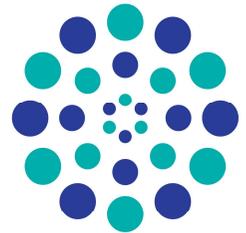


Que faire en cas d'échec des anti-IL-5 dans la GEPA ?



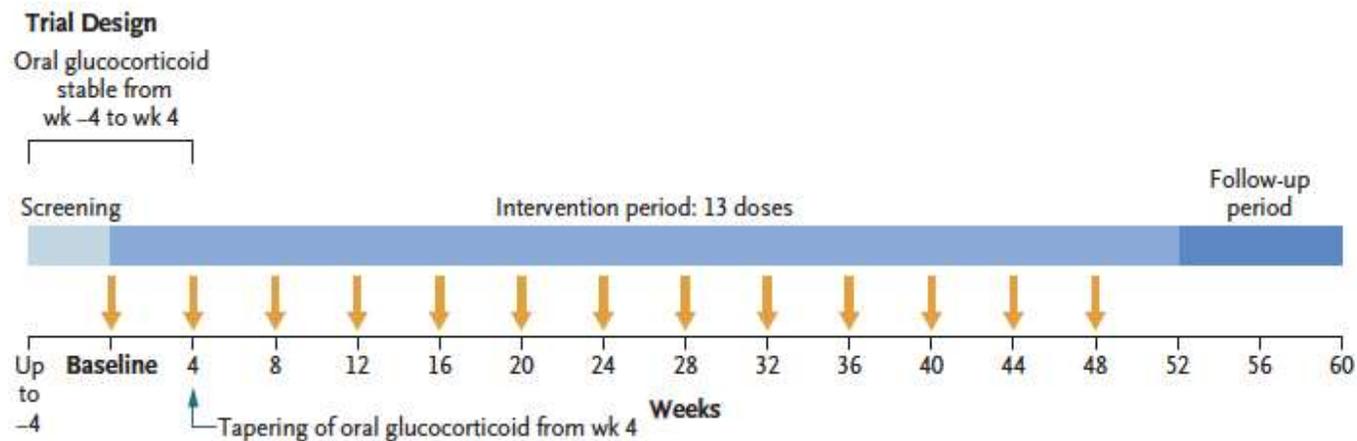


Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

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

Essai de phase 3, multicentrique, en double aveugle, en groupes parallèles
Randomisation 1:1 des patients atteints d'GEPA récidivant ou réfractaire :

- Mépolizumab 300 mg/mois + traitement standard
- Placebo + traitement standard





Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

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

**53% des patients traités par mépolizumab ont obtenu une rémission contre 19% pour le placebo
32% des patients traités par mépolizumab sont en rémission à S36 et S48 vs. 3% sous placebo**

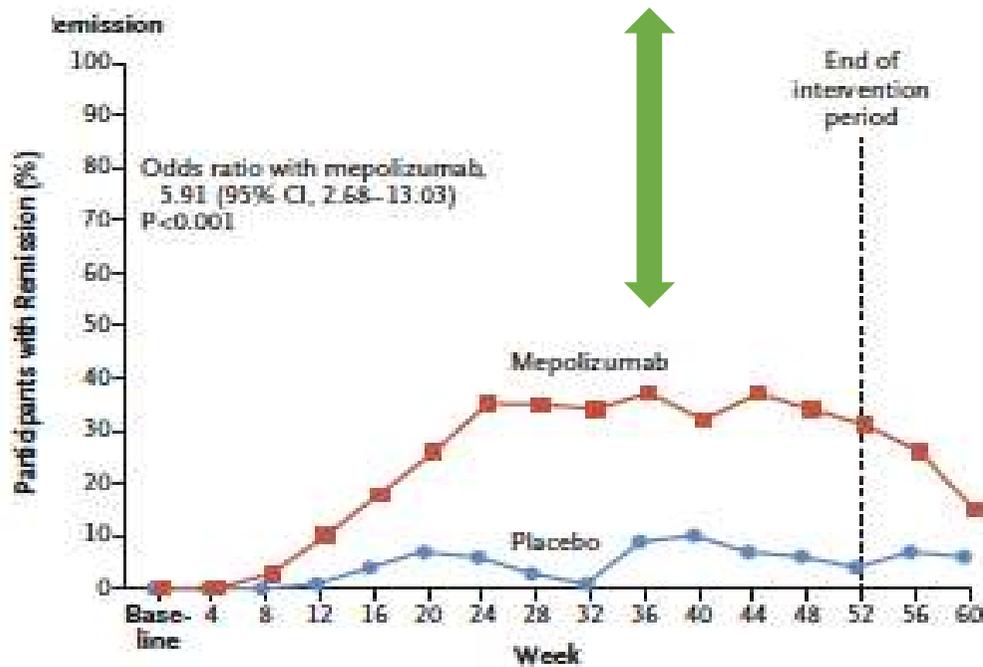


Table 2. Efficacy End Points in the Intention-to-Treat Population.*

End Point	Mepolizumab (N=68) no. of participants (%)	Placebo (N=68) no. of participants (%)	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

2022 EULAR recommendations and evidence-based guidelines

GEPA en rechute ou réfractaire

L'utilisation du mépolizumab est recommandée chez les patients atteints de GEPA en rechute ou réfractaire sans maladie active mettant en jeu le pronostic vital ou le pronostic fonctionnel

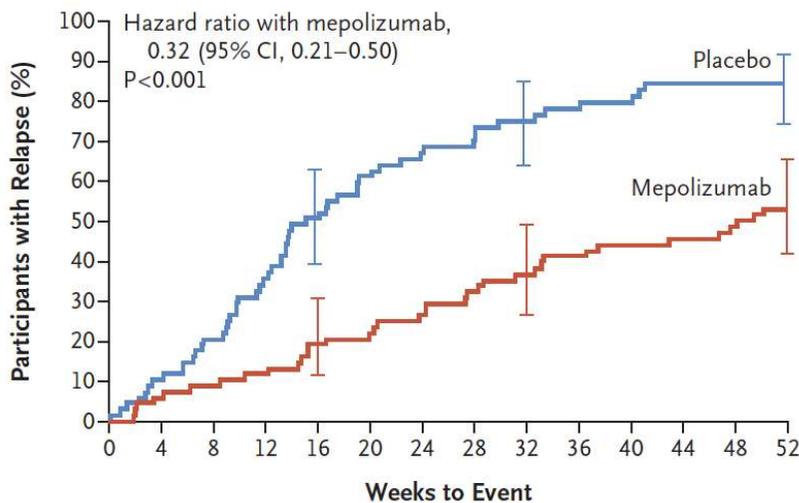
Hellmich, Ann Rheum Dis, 2023
Emmi, Nat Rev Rheumatol, 2023

Que faire en cas de réponse insuffisante au mepolizumab ?

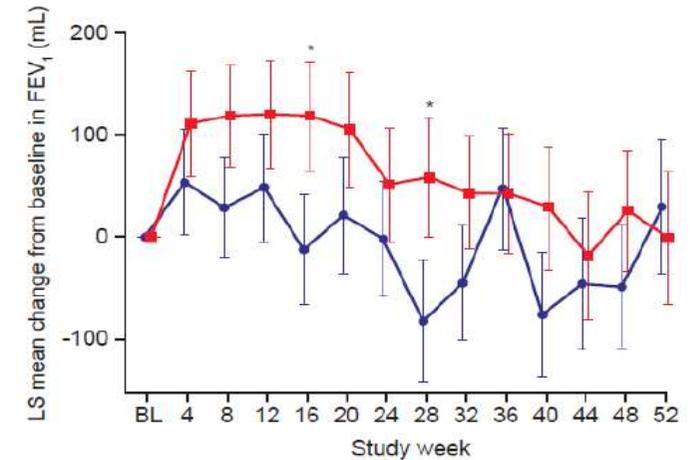
3 situations possibles

1. Réfractaire primaire (22% dans l'étude MIRRA)
2. Réponse dissociée (ORL +++)
3. Échec sous traitement

Time to 1st relapse

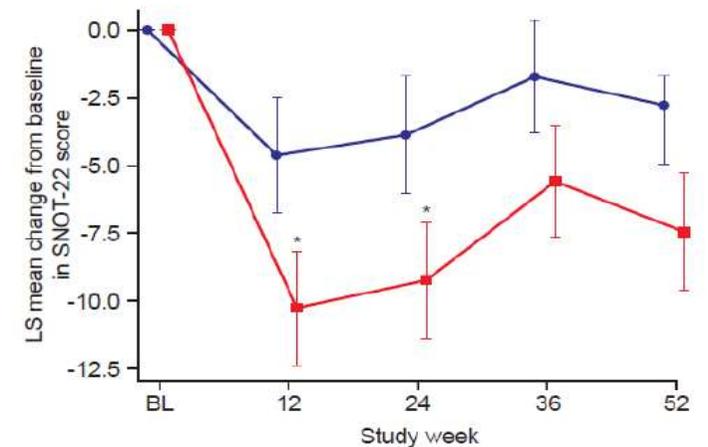


Changes in FEV₁ during follow-up



SNOT-22 changes during follow-up

Minimum clinically significant difference of 9 points



Steinfeld, JACI, 2019
Wechsler, N Engl J Med, 2017

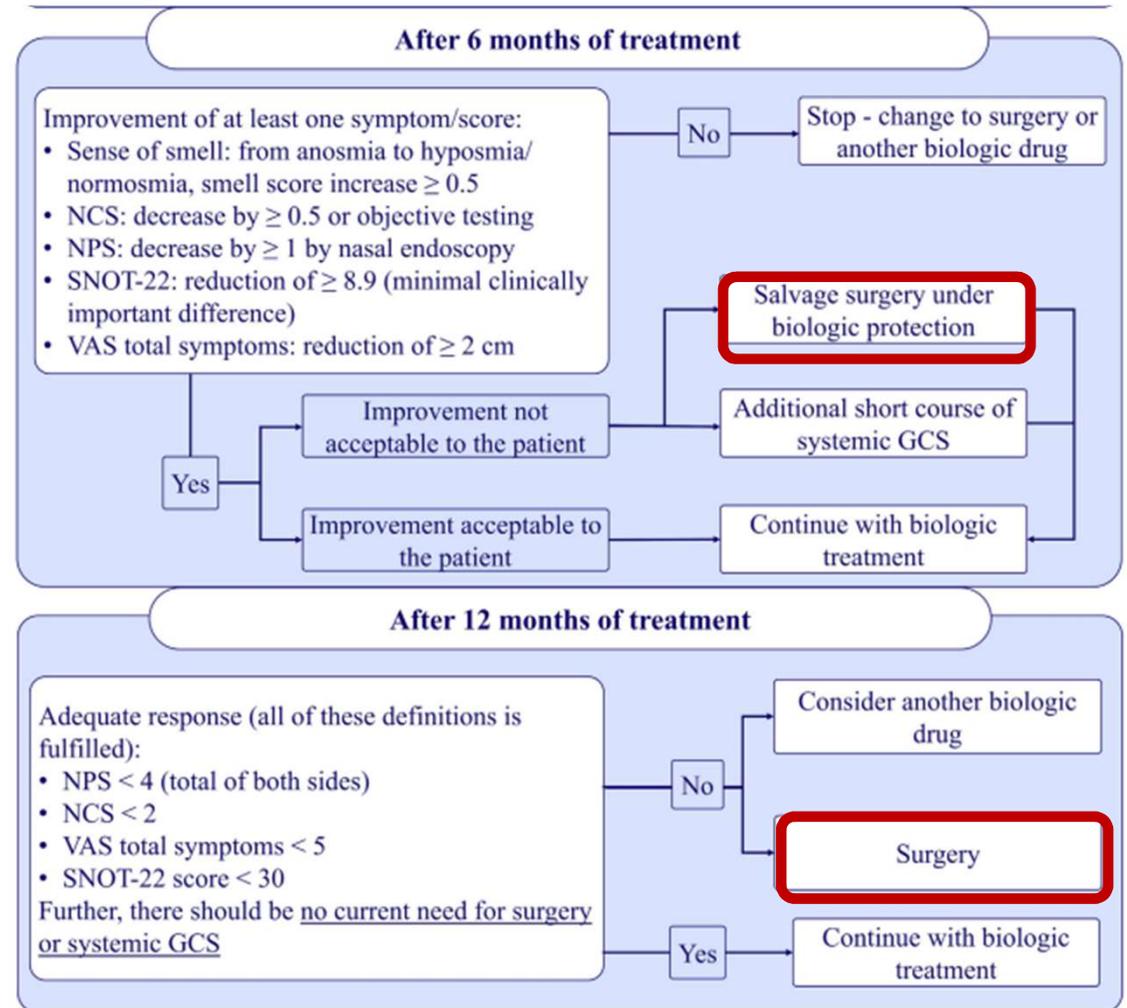
Que faire en cas de réponse insuffisante au mépolizumab ?

3 situations possibles

1. Réfractaire primaire (22% dans l'étude MIRRA)
2. Réponse dissociée (ORL +++)
3. Échec sous traitement

Asthme sévère (hors GEPA) :

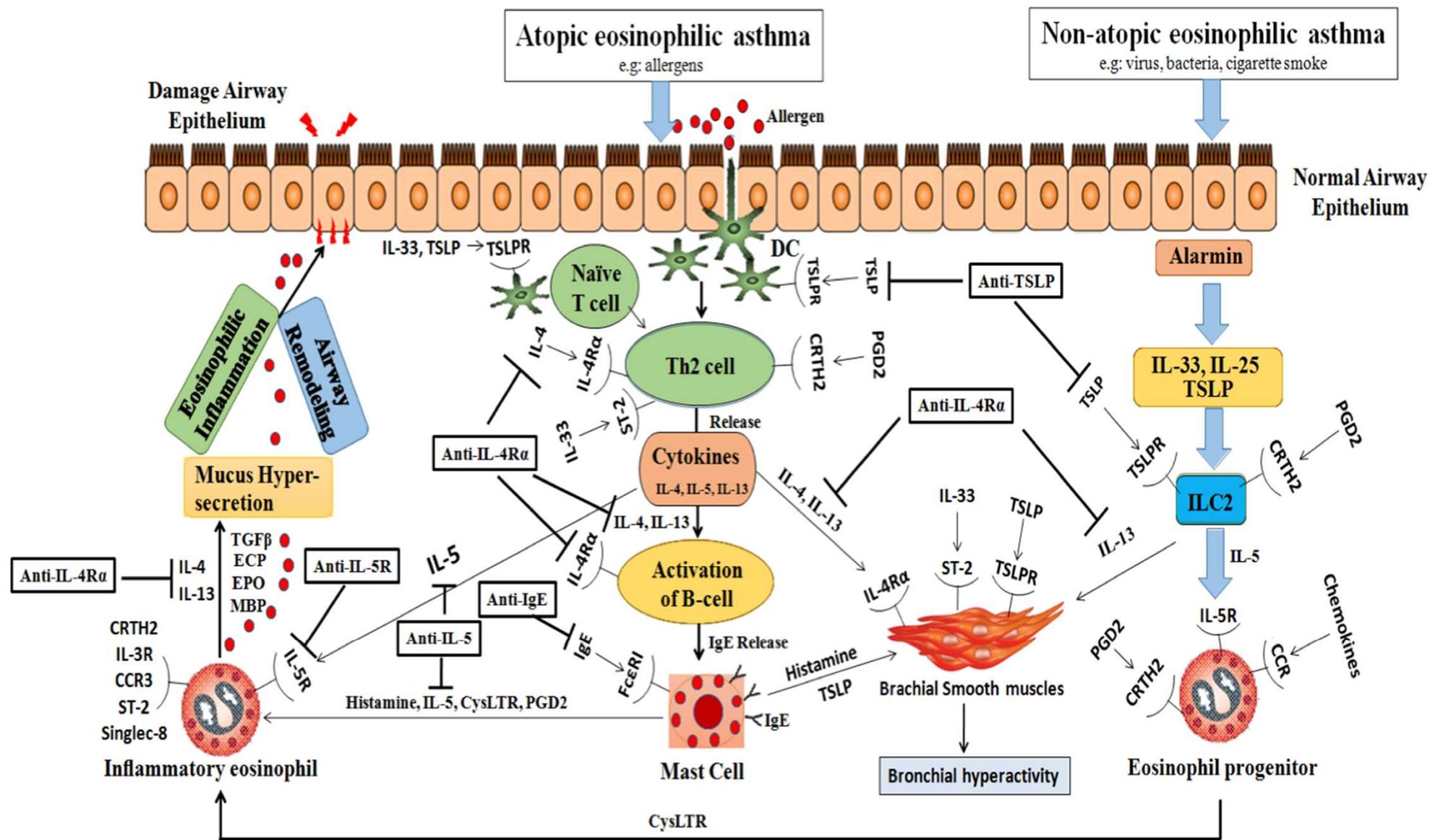
- Soins locaux ?
- Avis ORL
- Discuter la chirurgie



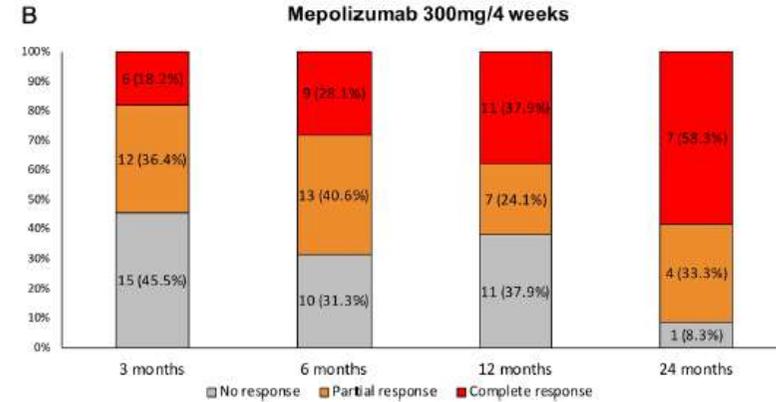
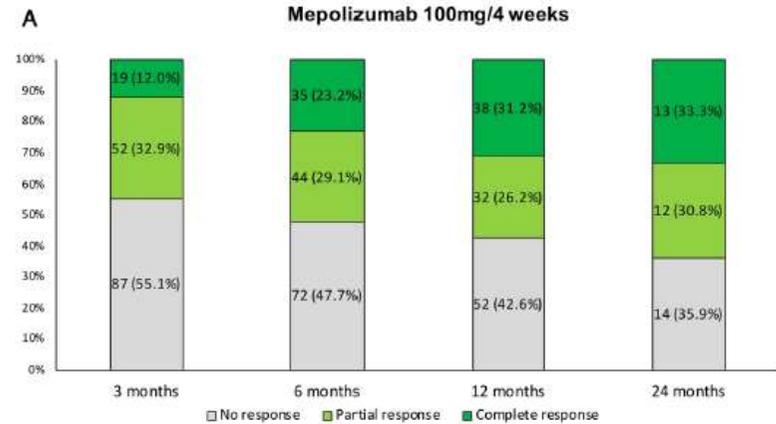
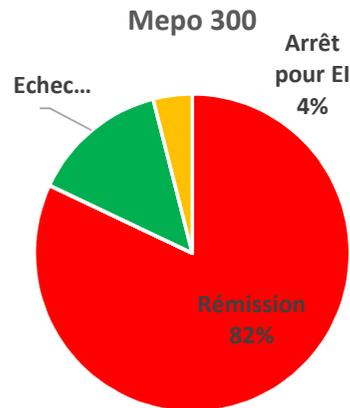
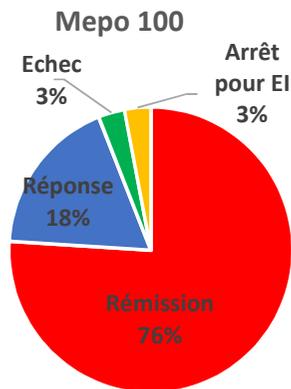
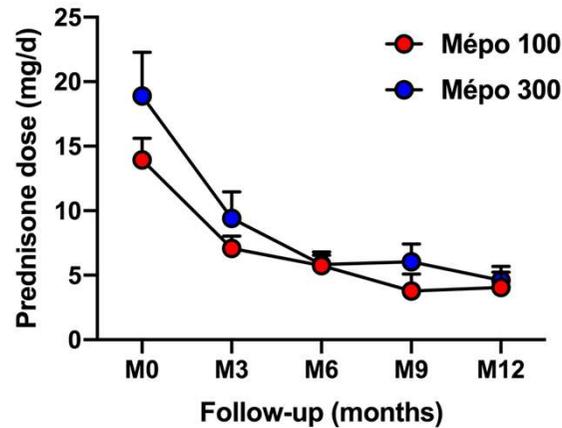
Que faire en cas de réponse insuffisante au mépolizumab ?

Trois discussions principales en pratique

- 1. Augmenter la dose de mépolizumab à 300 mg/mois si le traitement a été initié à 100 mg/mois**
- 2. Passer à un autre anti-IL-5 : benralizumab (anti-IL-5R)**
- 3. Passer à une autre classe thérapeutique : dupilumab (anti-IL-4Ra), tezepelumab (anti-TSLP)**



Quelle dose de mépôlizumab ?



“The 2 doses of mepolizumab should be compared in the setting of a controlled trial”

Canzian, Arthritis Rheum, 2021

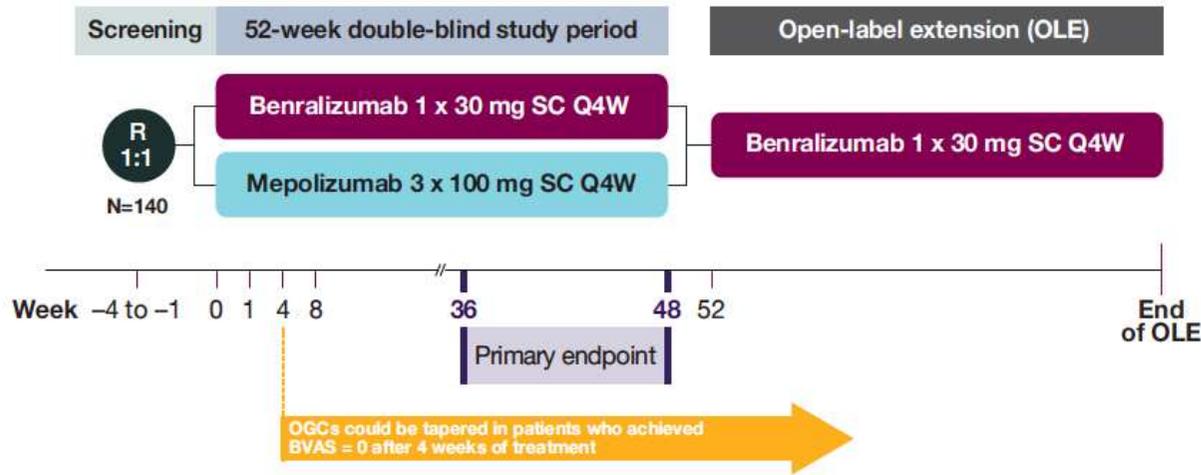
Bettiol, Arthritis Rheum, 2022

Que faire en cas de réponse insuffisante au mépolizumab ?

Trois discussions principales en pratique

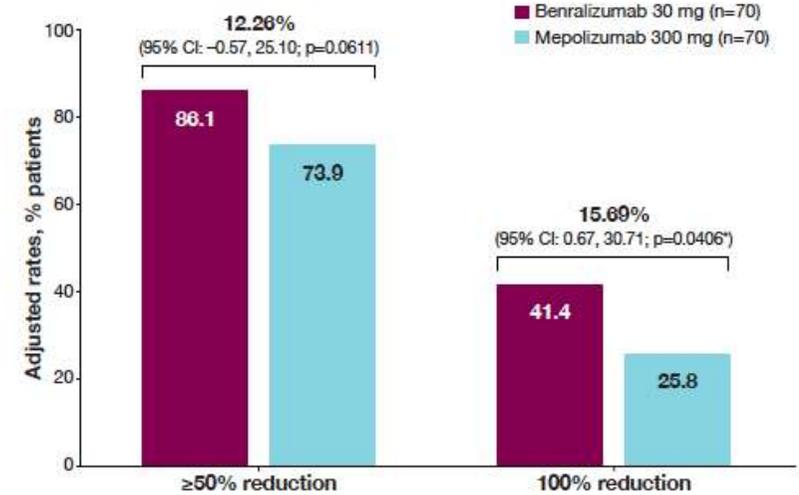
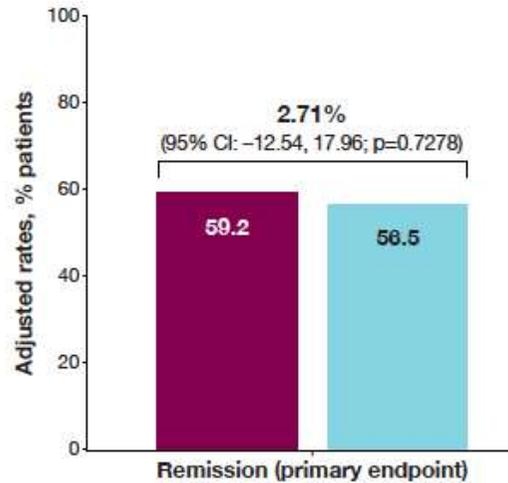
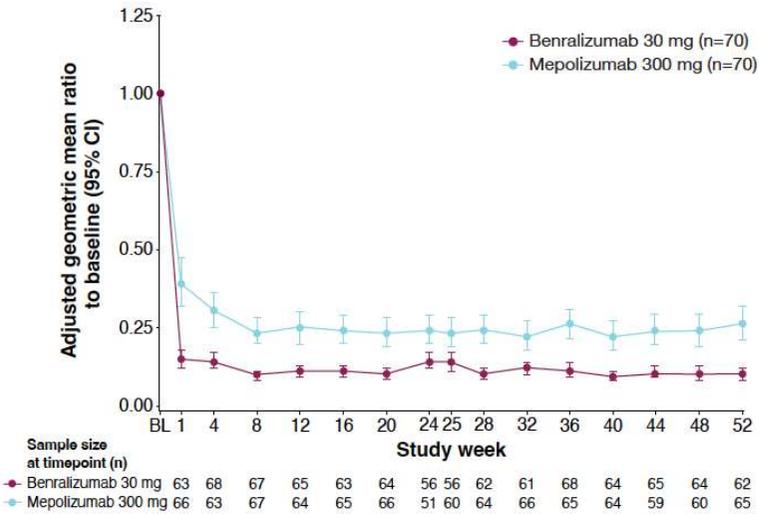
1. Augmenter la dose de mépolizumab à 300 mg/mois si le traitement a été initié à 100 mg/mois
2. **Passer à un autre anti-IL-5 : benralizumab (anti-IL-5R)**
3. Passer à une autre classe thérapeutique : dupilumab (anti-IL-4Ra), tezepelumab (anti-TSLP)

Essai MANDARA



Étude de phase 3 MANDARA comparant l'efficacité et la sécurité du benralizumab à celles du mépolizumab chez les patients atteints de GEPA en rechute ou réfractaire

140 patients randomisés

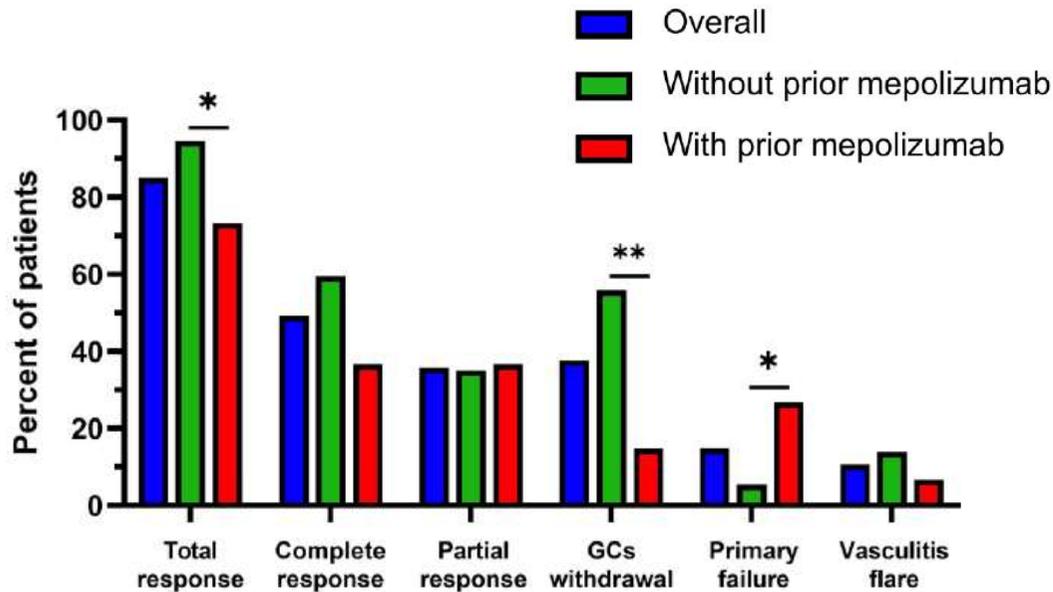


Wechsler, NEJM, 2024

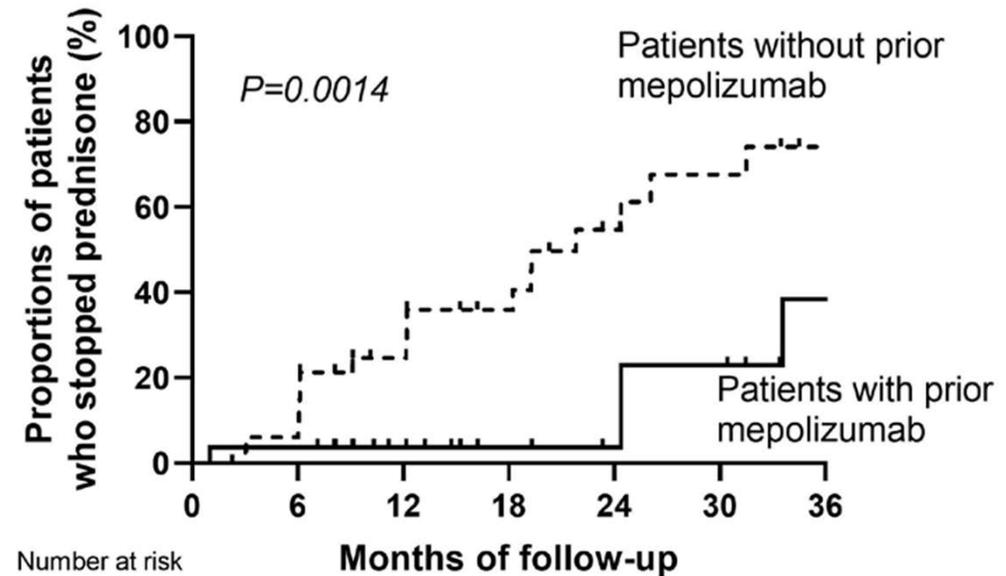
Benralizumab en “vraie vie”

68 patients ont été inclus, dont 31 (46%) en échec après mépolizumab

Utilisation du benralizumab justifiée par un asthme non contrôlé chez 81%, des manifestations ORL persistantes chez 40% et une cortico-dépendance chez 74%



Benralizumab semblant être un traitement efficace de l'asthme réfractaire ou des manifestations ORL dans la GEPA et permettant une épargne des GC Efficacité moindre après un échec du mépolizumab

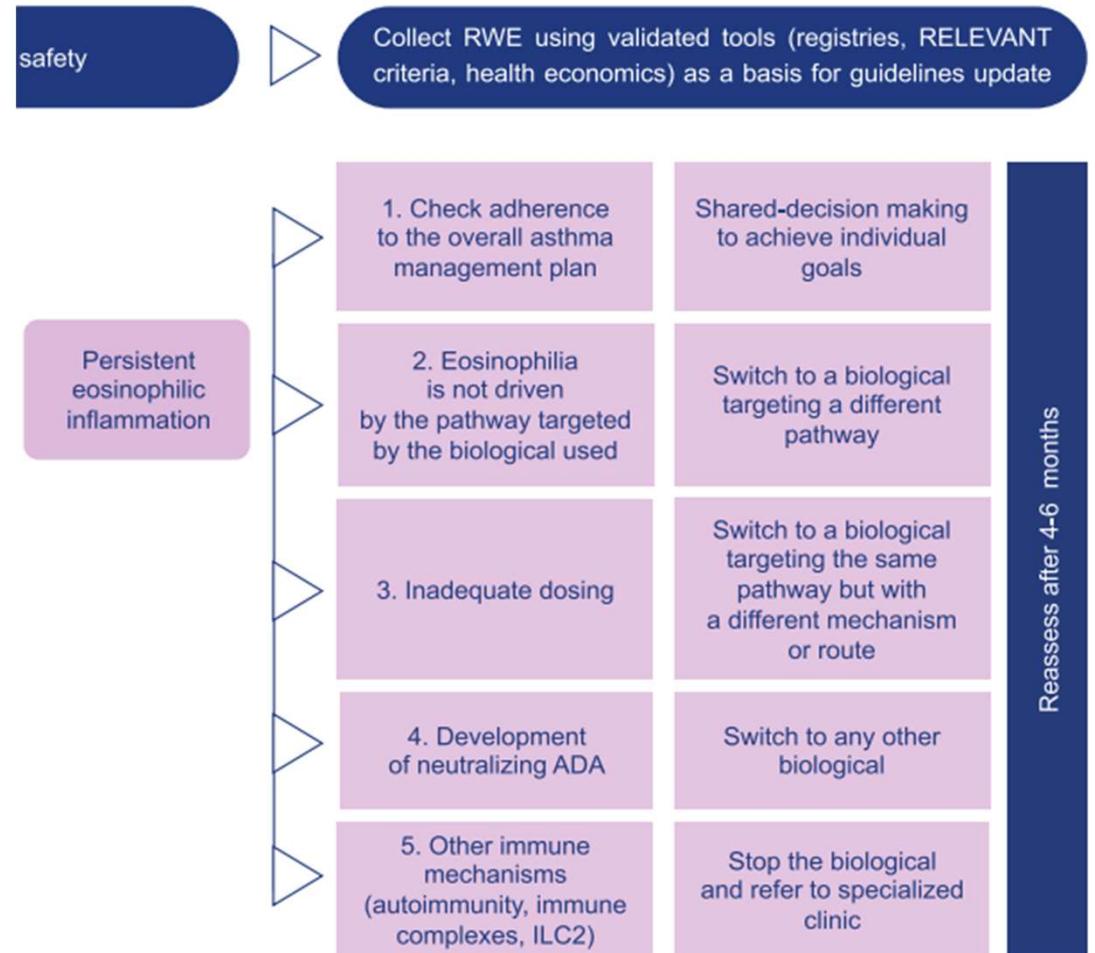


Que faire en cas de réponse insuffisante au mépolizumab ?

Comment progresser dans les mécanismes de compréhension des échecs du mépolizumab ? (EAACI, asthme sévère hors GEPA)

Rechercher la persistance d'une inflammation locale :
FeNO, expectoration induite

- > si éosinophiles persistants >3% : augmenter la dose de mépo ou changer d'anti IL5
- > si FeNO élevé : dupilumab (ou teze ?)



Agache, Allergy, 2020

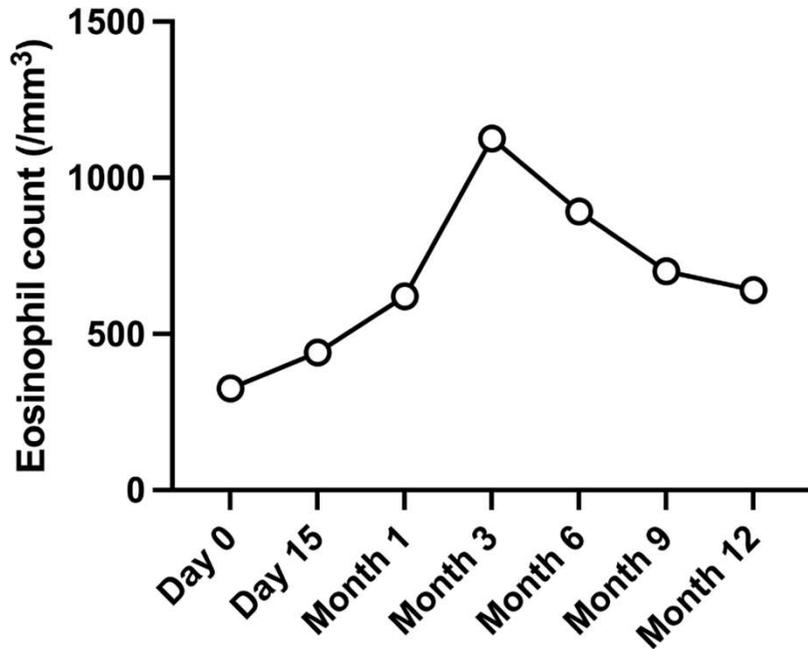
Que faire en cas de réponse insuffisante au mépolizumab ?

Trois discussions principales en pratique

1. Augmenter la dose de mépolizumab à 300 mg/mois si le traitement a été initié à 100 mg/mois
2. Passer à un autre anti-IL-5 : benralizumab (anti-IL-5R)
3. **Passer à une autre classe thérapeutique : dupilumab (anti-IL-4Ra), tezepelumab (anti-TSLP)**

Blocage de la voie IL-4/IL-13 avec le dupilumab

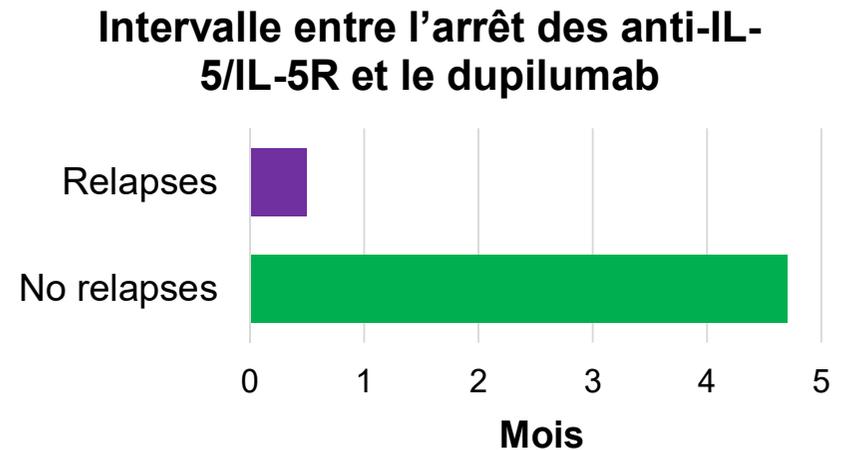
51 patients ont inclus
Symptômes ORL invalidants chez 92%
35% ont eu des EI, dont deux EIG
**Eosinophilie sous dupilumab chez 67%,
avec pic survenant à 13 (IQR 4-36) semaines
et associée à une rechute chez 41%**



Réponse complète chez 41% et partielle chez 24%

Rechute de GEPA sous dupilumab chez 31%, associée à une éosinophilie sanguine chez 88%

Délai médian entre l'arrêt des anti-IL-5/IL-5R et le passage au dupilumab plus court chez les patients ayant rechuté

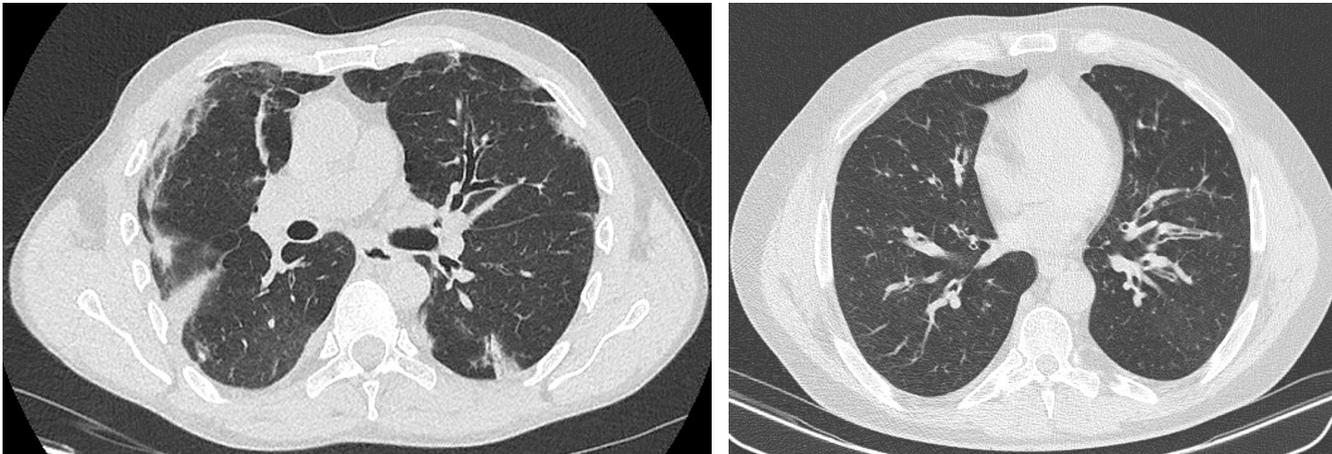


Molina, Ann Rheum Dis, 2023

Blocage de la voie IL-4/IL-13 avec le dupilumab

20 patients asthmatiques sévères qui s'aggravent lors du switch mepo->dupi :

- Hyperéosinophilie chez tous (moy 1.90 (1.18, 3.37))
- **Si switch motivé par la PNS (n=4) :** toux sèche incoercible dans les 3 premiers mois, VEMS stable, maintien du dupilumab (3/4), résolution en quelques semaines
- **Si switch motivé par l'asthme (n=16) :** exacerbations d'asthme, chute du VEMS, reprise des corticoïdes, arrêt du dupi (n=12), bithérapie (dupi+ benralizumab, n=2), maintien du dupi (n=2). 1 rechute de GEPA, 1 diagnostic de novo ANCA+.



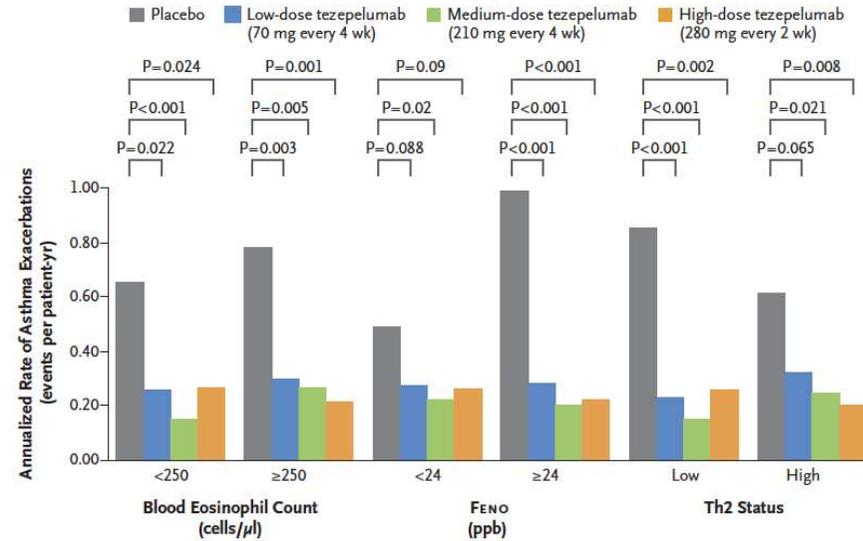
Poisson, ERJ open res, 2024

TSLP, une cible thérapeutique dans l'asthme

Essai de phase 2 (PATHWAY)

Critère de jugement principal : taux annualisé d'exacerbations de l'asthme

Tezepelumab associé à une réduction des exacerbations de l'asthme cliniquement significatives, indépendamment du nombre d'éosinophiles

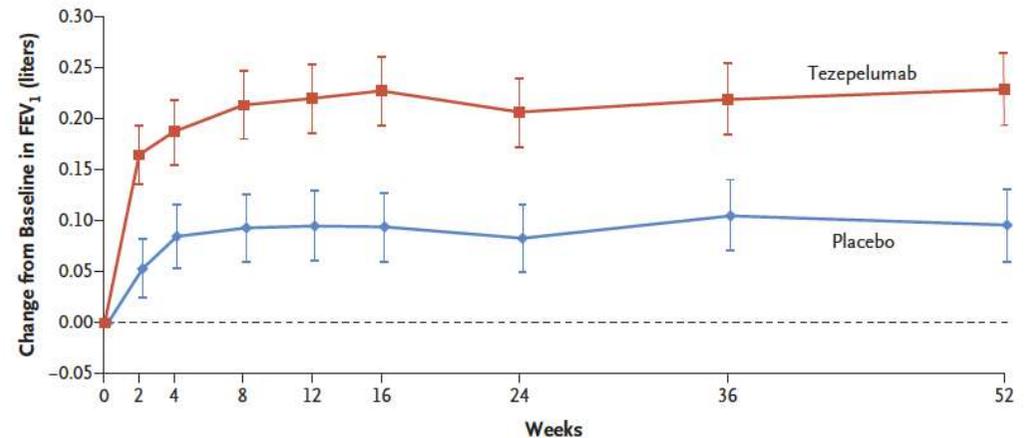


Corren, NEJM, 2017

Essai de phase 3 (NAVIGATOR)

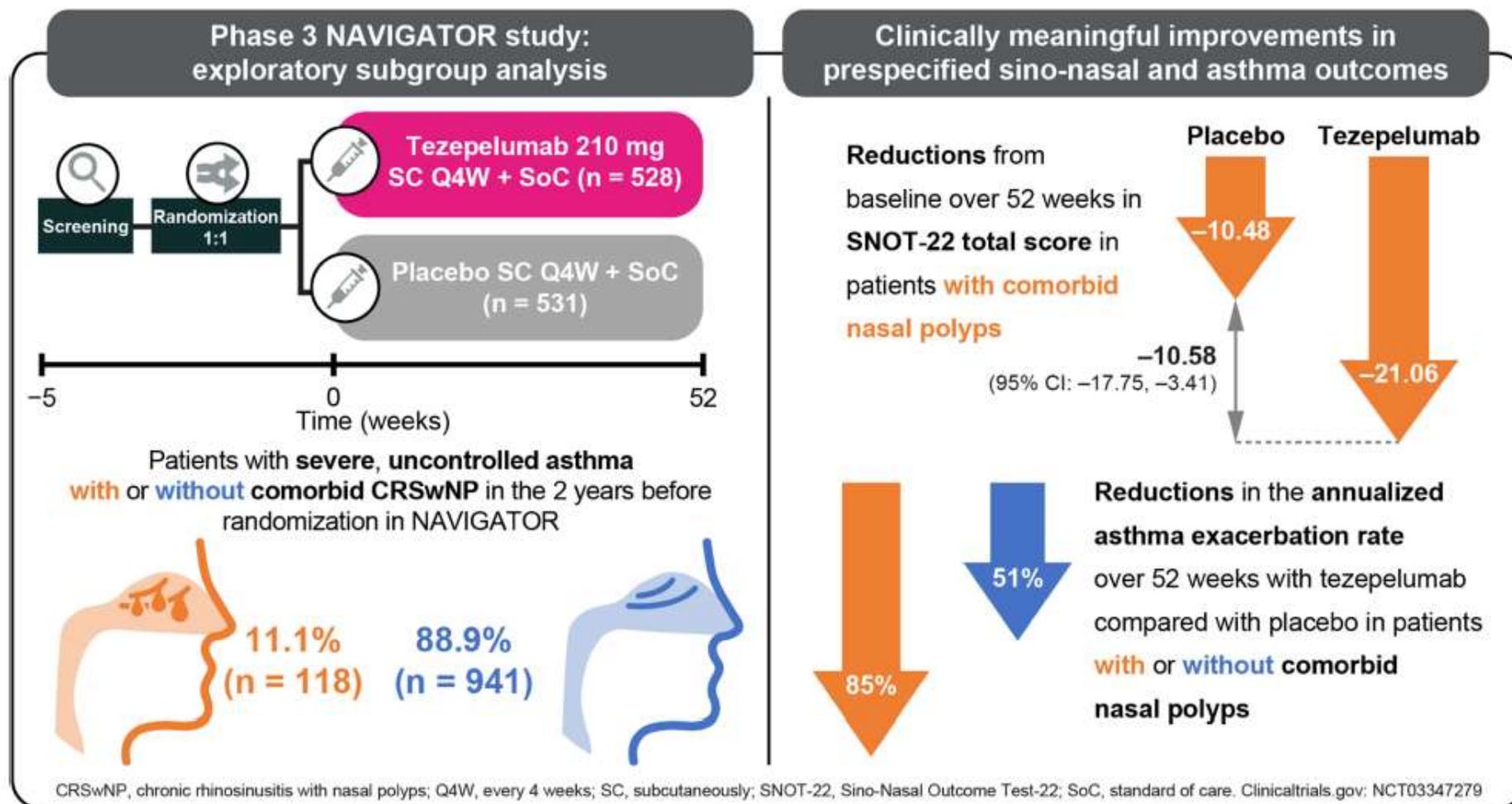
Critère de jugement principal : taux annualisé d'exacerbations de l'asthme

Tezepelumab associé à moins d'exacerbations et à une meilleure fonction pulmonaire, un meilleur contrôle de l'asthme et une meilleure qualité de vie



Menzies-Gow, N Engl J Med, 2021

TSLP, une cible thérapeutique sur l'atteinte ORL ?



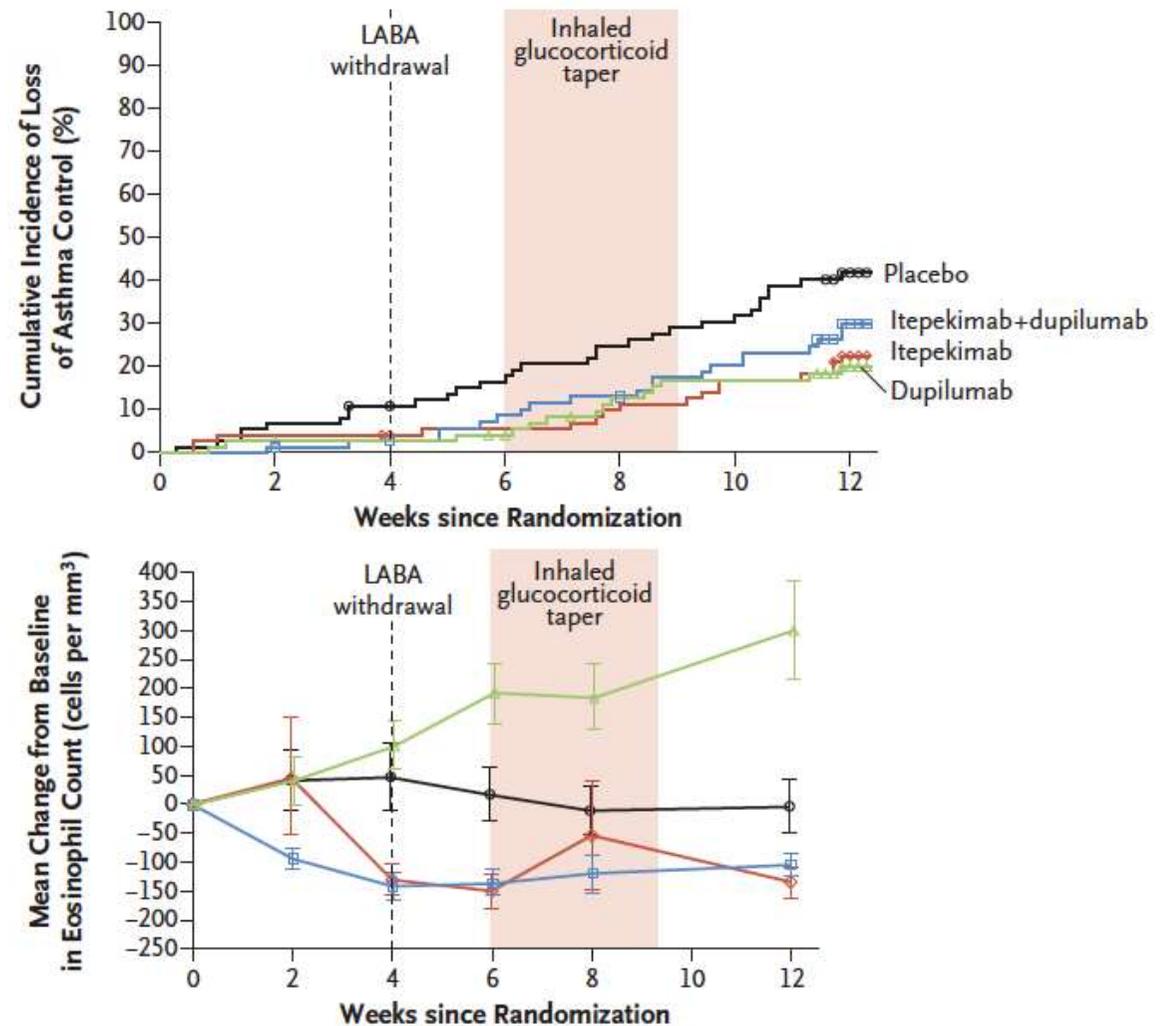
L'IL-33, une cible thérapeutique dans l'asthme

Essai de phase 2

Critère de jugement principal :
événement indiquant une perte de contrôle de l'asthme

Itepekimab (anti-IL-33) entraînant une incidence plus faible d'événements indiquant une perte de contrôle de l'asthme et une amélioration de la fonction pulmonaire chez les patients souffrant d'asthme modéré à sévère

Tozorakimab (anti-IL-33), CNTO 7160 (anti-IL-33R)



Wechsler, NEJM, 2022

Messages clés

La GEPA se définit par la survenue d'une vascularite systémique chez un patient avec un asthme et/ou une polypose naso-sinusienne

L'asthme et/ou la polypose naso-sinusienne sont les principales manifestations responsables de l'utilisation prolongée des GCs

En cas d'échec des anti-IL-5, plusieurs perspectives thérapeutiques agissant sur différents acteurs de la physiopathologie :

- Mieux dépléter en éosinophiles (anti-IL-5R)
- Cibler les alarmines (TSLP, IL-33)
- Bloquer les voies de signalisation de l'IL-4/IL-13