



Projet de PHRC national SWITHEo

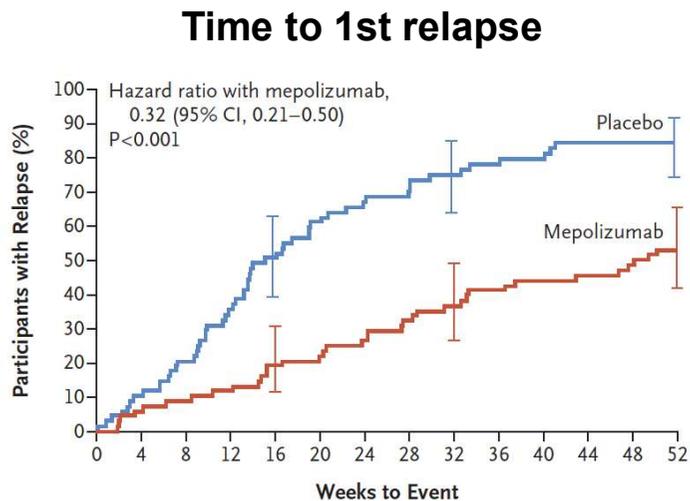
Thérapies non ciblées sur l'IL-5 versus un second médicament anti-IL-5 pour traiter la GEPA avec une réponse insuffisante au mépolizumab

Étude de phase 2 randomisée et ouverte

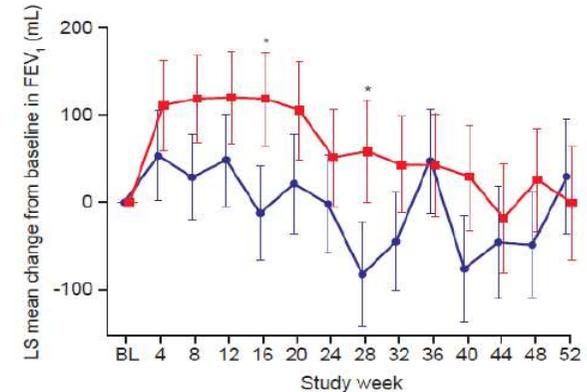
Que faire en cas de réponse insuffisante au mépolizumab ?

3 situations possibles

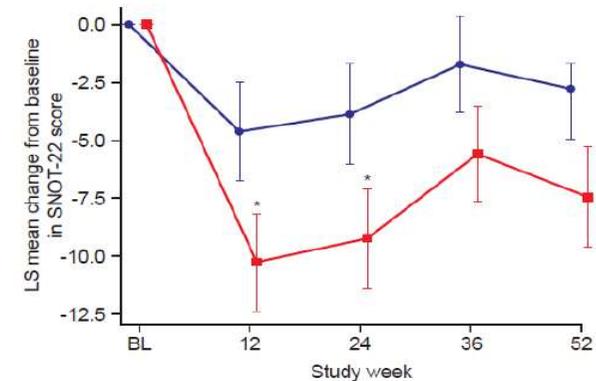
1. Réfractaire primaire (22% dans l'étude MIRRA)
2. Réponse dissociée (ORL +++)
3. Échec sous traitement



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 ?

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)**

Hypothèse

L'étude SWITHEo vise à comparer l'efficacité de thérapies non ciblées sur l'IL-5 (tezepelumab ou dupilumab) et d'un second médicament anti-IL-5 (benralizumab) pour les patients atteints d'EGPA qui ne répondent pas suffisamment au mépolizumab

Nous émettons l'hypothèse que chez les patients atteints de GEPA ne répondant pas suffisamment au mépolizumab, un traitement ne ciblant pas les IL-5 pourrait être plus efficace pour obtenir une rémission à 12 semaines qu'un second médicament anti-IL-5

Critères de jugement

Objectif primaire

Déterminer l'efficacité du benralizumab, du dupilumab ou du tezepelumab à 12 semaines chez les patients atteints d'EGPA dont la réponse au mépolizumab est insuffisante

Critère de jugement principal

Le critère d'évaluation principal est la proportion de patients qui obtiennent une rémission complète à 12 semaines

Critères d'inclusion

Critères d'inclusion

- Patient âgé de 18 ans ou plus,
- Patients avec un diagnostic de GEPA selon les critères 2022 ACR/EULAR,
- **Patients ayant une réponse insuffisante au mépolizumab**, définie comme une incapacité à réduire la dose quotidienne de prednisone à moins de 5 mg en raison d'un asthme non contrôlé (ACT <20 et/ou 2 exacerbations d'asthme ou plus au cours des 12 derniers mois), et/ou de manifestations sino-nasales non contrôlées (au moins deux des symptômes suivants : congestion ou obstruction nasale, perte d'odorat ou écoulement nasal, et/ou au moins deux cures courtes de glucocorticoïdes oraux au cours des 12 derniers mois).
- Durée minimale de mépolizumab >6 mois
- Période minimale d'au moins 12 semaines entre le mépolizumab et l'inclusion

Schéma de l'étude

Les patients seront répartis au hasard (1:1:1) pour recevoir l'une des trois stratégies suivantes :

- Benralizumab sous-cutané 30 mg toutes les 4 semaines pendant 24 semaines,
- Dupilumab sous-cutané 600 mg initialement puis 300 mg toutes les 2 semaines pendant 24 semaines,
- Tezepelumab sous-cutané 210 mg toutes les 4 semaines pendant 24 semaines.

Nombre de patients

Un nombre maximum de 42 patients peut être recruté dans l'essai (14 par bras), mais ce nombre peut être inférieur si un ou plusieurs bras sont interrompus lors de l'analyse intermédiaire

L'essai est planifié selon un schéma "pick-the-winner", où chaque bras sera mené indépendamment en utilisant un schéma en deux étapes de Simon. Ce type de conception a gagné en popularité dans les essais sur le cancer, pour sélectionner entre différents médicaments potentiellement prometteurs pour une maladie/un contexte donné

Un grand merci pour votre attention

Pour toute question:

benjamin.terrier@aphp.fr