

# Actualités thérapeutiques dans la GEPA en 2025

Camille Taillé

Service de Pneumologie, Allergologie et Transplantation

Hôpital Bichat, Paris



# Liens d'intérêt

Période 2014-2025

Industrie pharmaceutique

**Coordonnateur études**

Bayer, GSK, Sanofi

**Investigateur études**

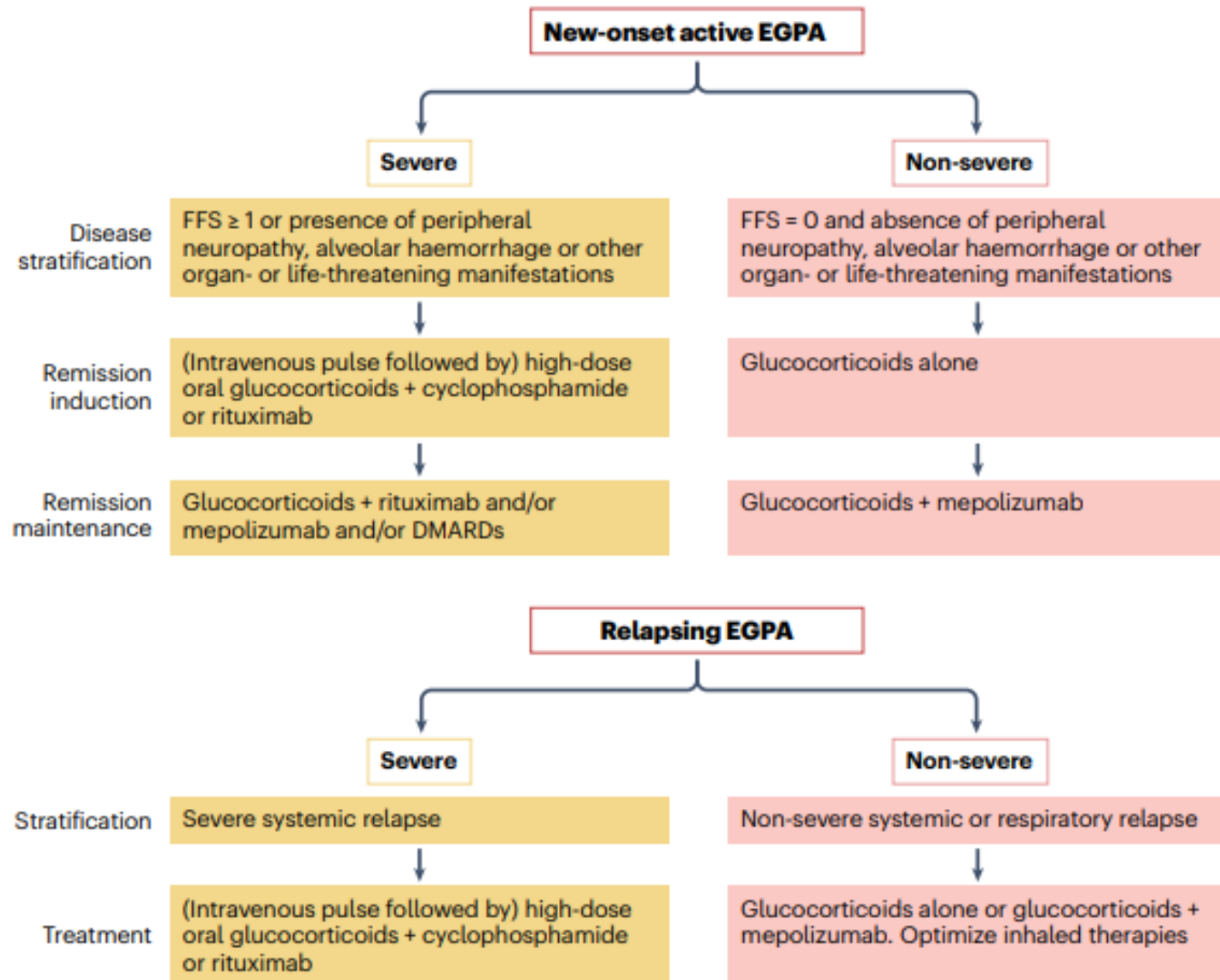
GSK, Sanofi, AZ, Novartis, Roche, ALK, Stallergenes

**Consultant**

GSK, AstraZeneca, Sanofi, Stallergenes

**Orateur rémunéré**

Novartis, ALK, GSK, Boehringer, Chiesi, Stallergenes, Geier, Chiesi, Leo Pharma, Celltrion



# Quelle biothérapie pour les rechutes/formes réfractaires ?

- Mepolizumab ou benralizumab ?
- Quel traitement après un échec de mépolizumab ?
- Peut-on diminuer la dose de mépolizumab ?

# FASENRA 30 mg,

solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en stylo prérempli

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 10 septembre 2025

- ➔ Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)
- ➔ Adulte
- ➔ Secteurs : Ville et Hôpital

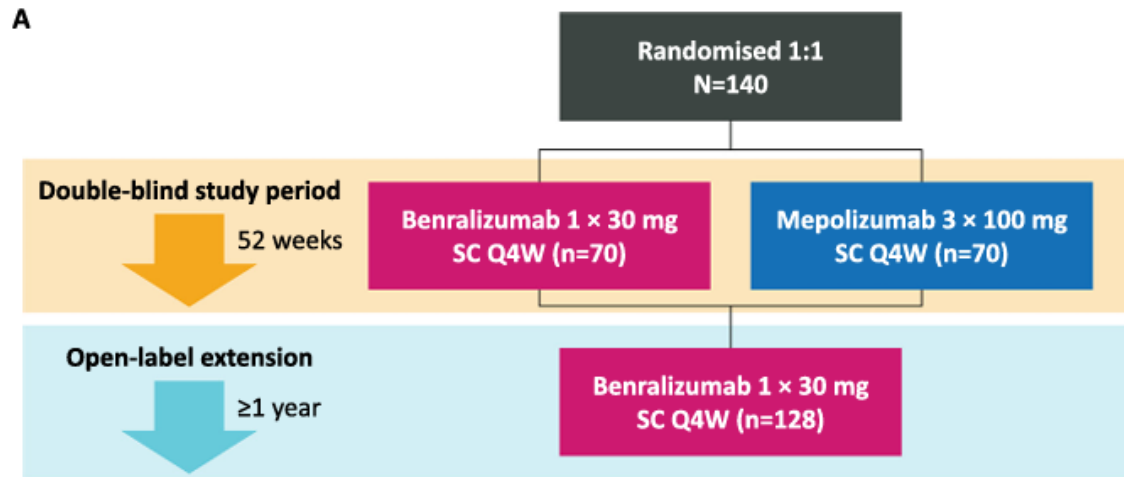
## Synthèse

Avis défavorable au remboursement chez les patients adultes en traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Pour la démonstration de la non-infériorité du benralizumab par rapport au mépolizumab, il a été admis une borne de non-infériorité prédéfinie de - 25% ; ce seuil conduit à envisager une perte de chance élevée pour les patients traités pour les patients par benralizumab par rapport à ceux traités par mépolizumab.</p> <p>A ce jour, dans la stratégie actuelle<sup>2,3</sup> en cas de GEPA réfractaire ou récidivante à la corticothérapie associée ou non à des immunosuppresseurs, le seul traitement biologique recommandé est le mépolizumab en ajout de la corticothérapie associée ou non à des immunosuppresseurs.</p> <p>De plus on ne dispose pas de données robustes sur la durée totale cumulée de rémission, ni sur la seule épargne cortisonique.</p> <p>En conséquence, au regard des données disponibles, la Commission ne peut pas définir la place de FASENRA (benralizumab) dans la stratégie thérapeutique de la GEPA à ce stade de la maladie, en particulier par rapport à NUCALA (mépolizumab).</p>
Service médical rendu (SMR)	<p><b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard de l'alternative disponible</p>
Intérêt de santé publique (ISP)	<p>Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>

# Mepolizumab ou benralizumab ?

. MANDARA : étude d'extension en ouvert

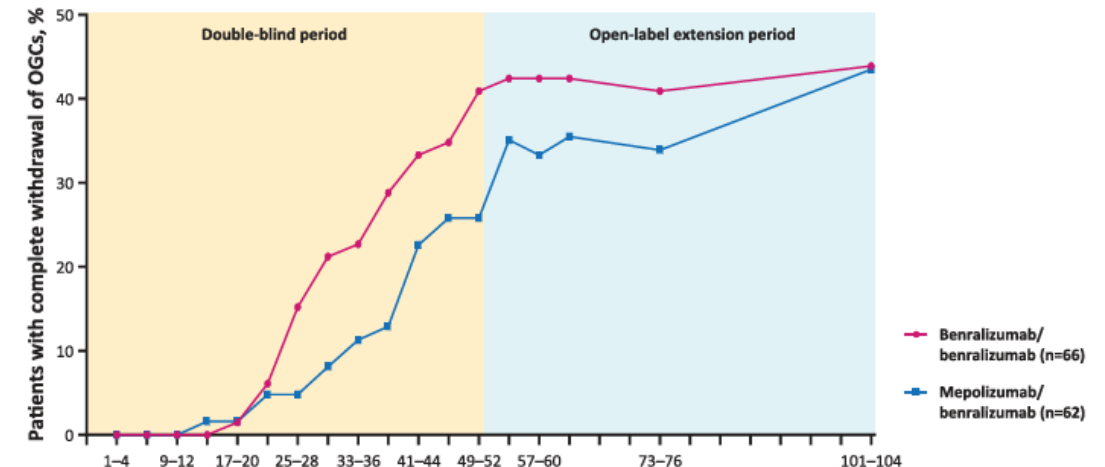
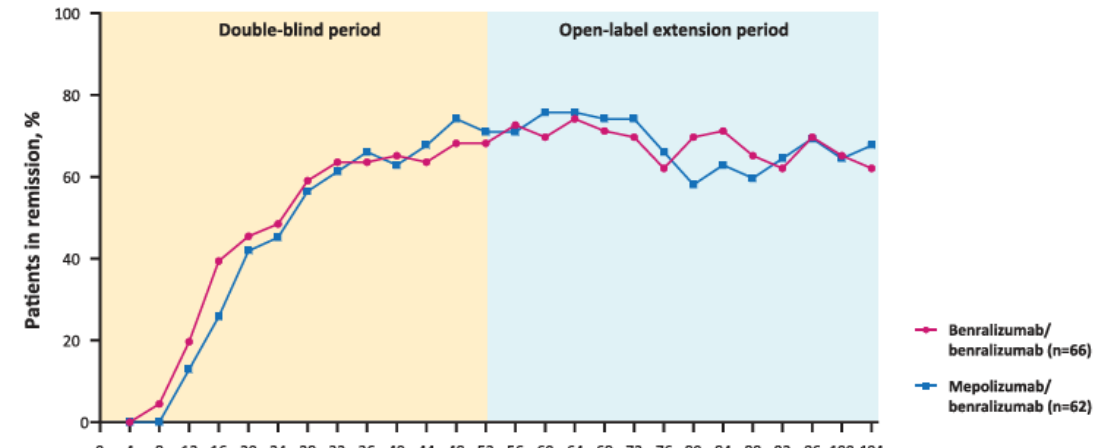


Tolérance après 2 ans

Pas de rechute dans la 1ere année d'OLE chez 77.3 et 67.7%

Rechutes : 69% asthme et/ou ORL

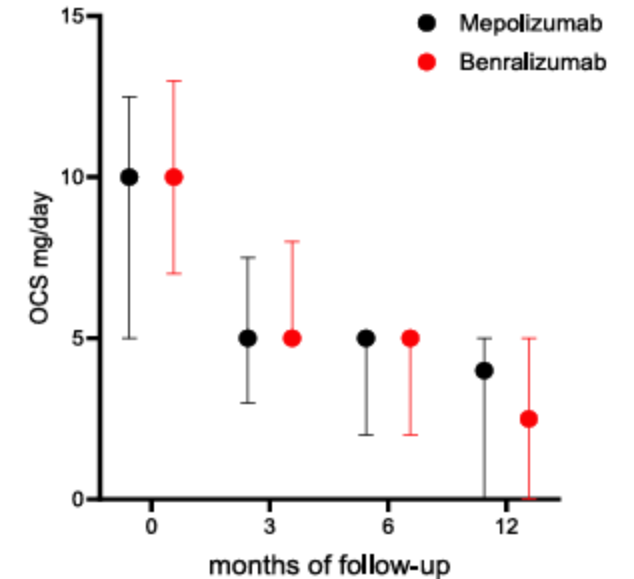
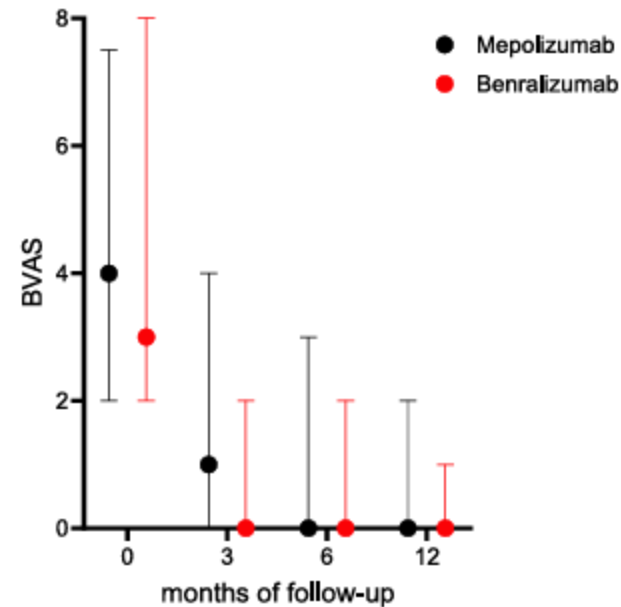
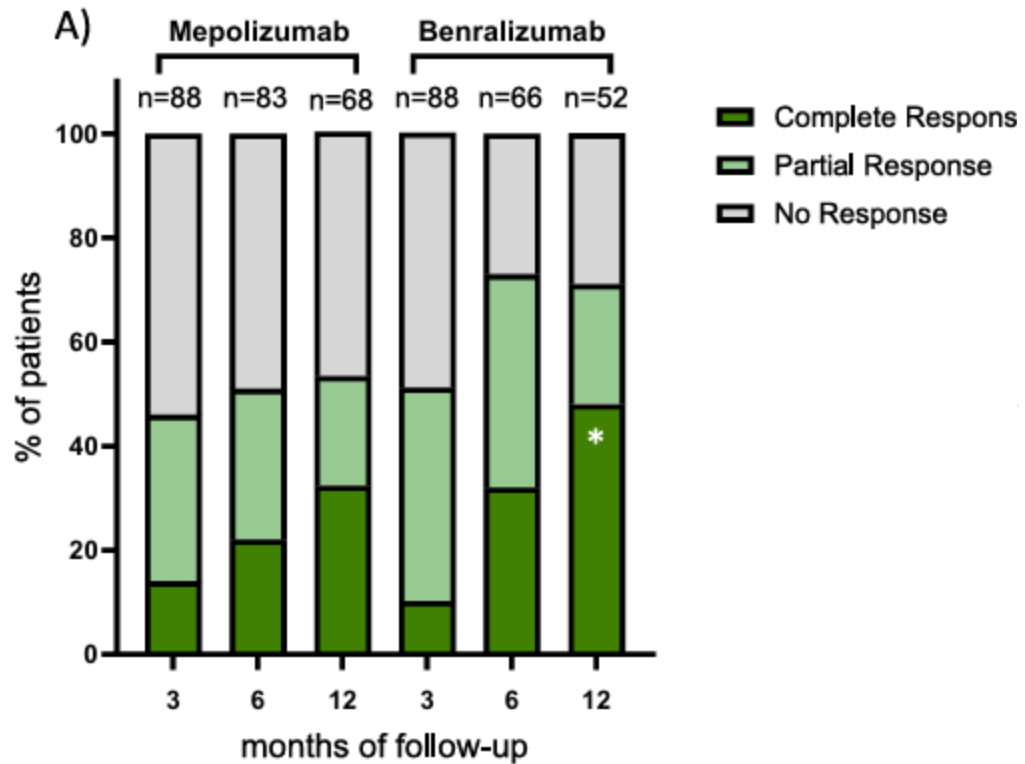
ACQ et SNOT 22 identiques



Number with withdrawal																	
Benralizumab/benralizumab:	0	0	0	0	1	4	10	14	15	19	22	23	27	28	28	28	27
Mepolizumab/benralizumab:	0	0	0	1	1	3	3	5	7	8	14	16	16	20	20	22	21

# Mépolizumab ou benralizumab ?

Données de vraie vie : population matchée sur sexe, age, BVAS, dose OCS (n= 88 X 2)

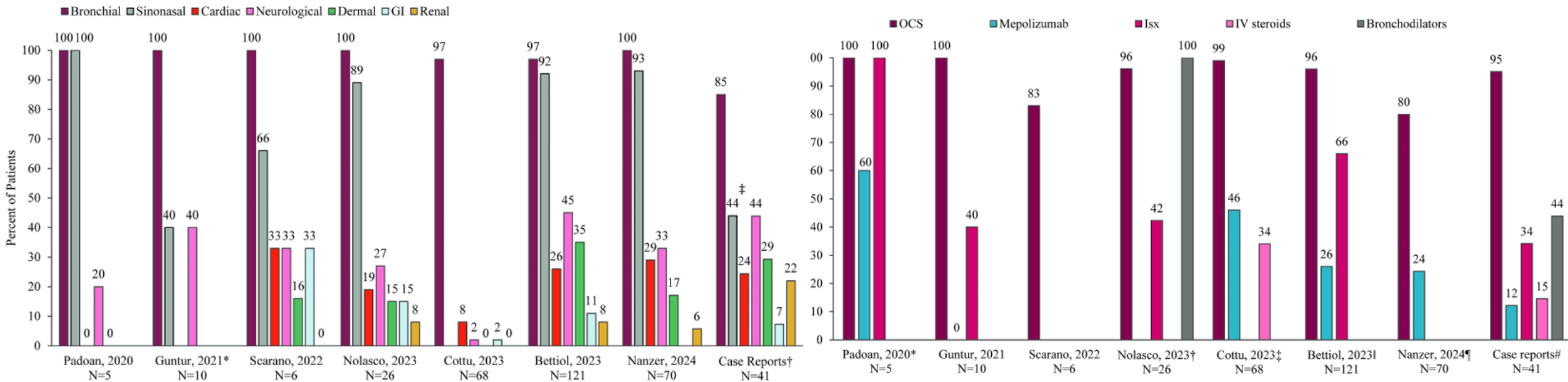


# Mepolizumab ou benralizumab ?



Données de vraie vie sur 342 patients EGPA traités par benralizumab :

- Sevrage des corticoïdes oraux entre 32 et 68% des cas
- Diminution des immunosuppresseurs
- Hétérogénéité des patients



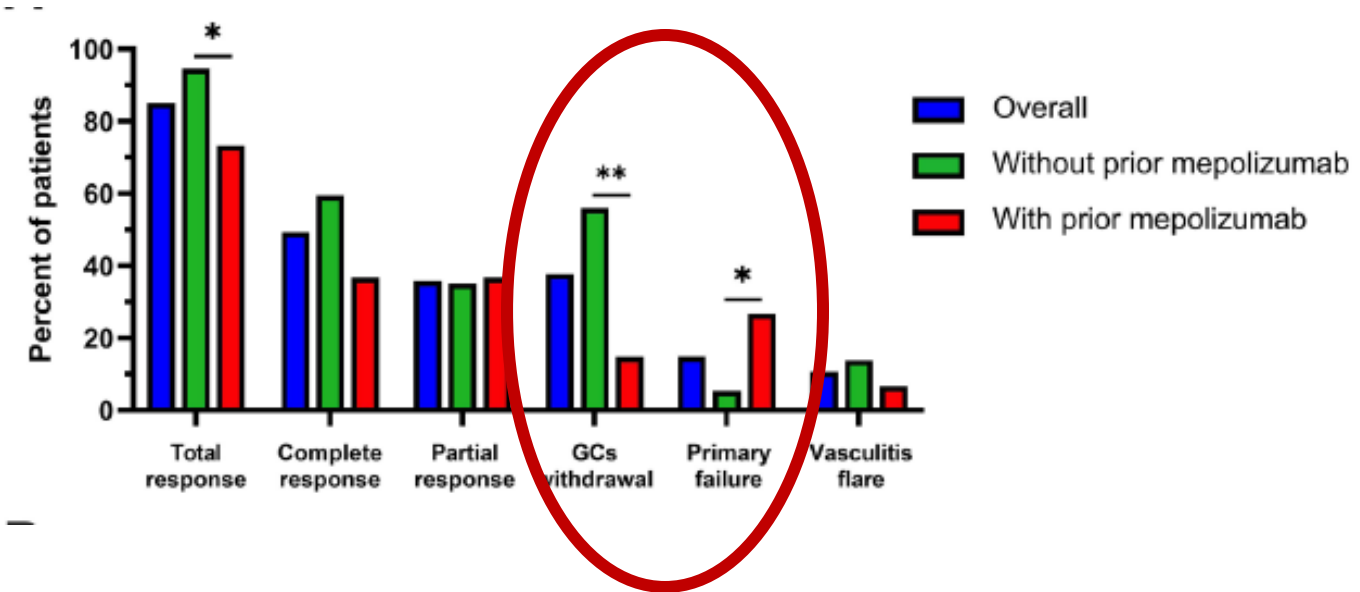


# Mépolizumab ou benralizumab ?

- En pratique un seul à une autorisation de remboursement en France
- Intérêt du benralizumab en 2<sup>e</sup> ligne ?

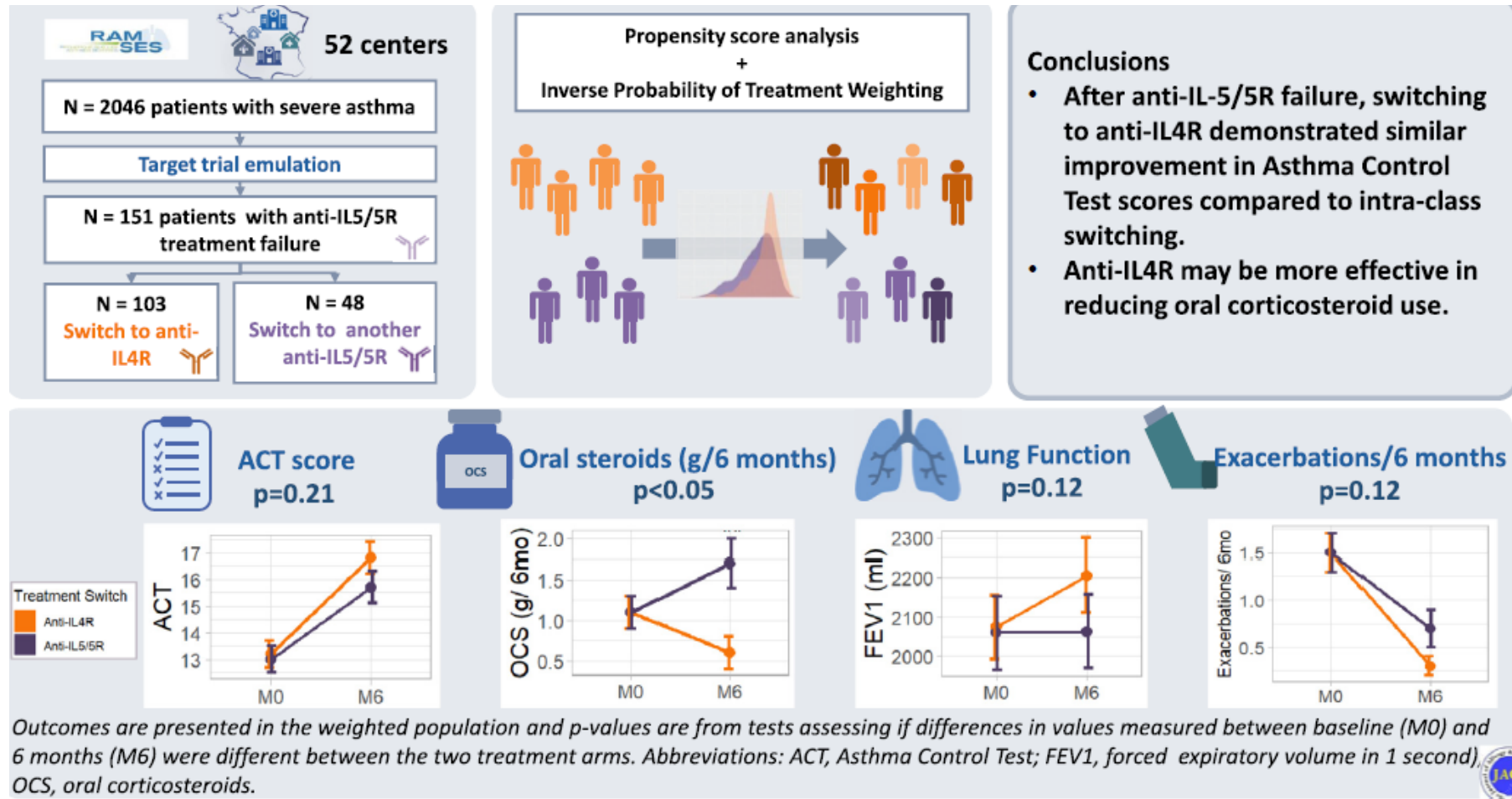
# Echec des anti IL5/5R : comment switcher ?

- Dans la GEPA, moins bonne réponse du benralizumab en 2<sup>e</sup> ligne après mépo



# Echec des anti IL5/5R : comment switcher ?

- France. Cohorte RAMSES, essai émulé
- Dans l'asthme sévère, il serait préférable de changer de classe après échec d'un anti IL5/5R (essai émulé).



# Echec des anti IL5/5R : comment switcher ?

## Dupilumab (asthme sévère)



39 patients, échec de mepo/benra

Rémission : ACQ-6 score of <1.5, elimination of exacerbations, cessation of mOCS for asthma, and stable lung function

Characteristic	Remission (N = 16) (43%)	Nonremission (N = 21) (57%)	P value
Adult-onset asthma, n (%)	6 (38)	10 (48)	.74
Atopy, n (%)	13 (81)	14 (67)	.70
Nasal polyposis, n (%)	7 (45)	8 (38)	.75
mOCS requirement at the initiation of dupilumab, n (%)	8 (50)	12 (57)	.75
Exacerbation rate in year before dupilumab, mean (SD)	3.1 (1.3)	3.2 (1.3)	.75
ACQ-6, mean (SD)	2.4 (1.1)	3.3 (1.3)	.016*
FEV1 (L) at the initiation of dupilumab, mean (SD)	2.4 (1.1)	2.1 (0.8)	.53
Blood eosinophil count before any mAb, median (IQR)	0.7 (0.5-1.1)	0.6 (0.5-0.75)	.43
Blood eosinophil count at dupilumab initiation, median (IQR)	0 (0-0.11)	0 (0-0.15)	.95
FeNO (ppb) before any mAb initiation, median (IQR)	85 (39-198)	75 (42-96)	.03*
FeNO (ppb) at initiation of dupilumab, median (IQR)	79 (44-124)	54 (30-69)	.06
Total IgE (kU/L), median (IQR)	272 (63-400)	282 (164-481)	.69

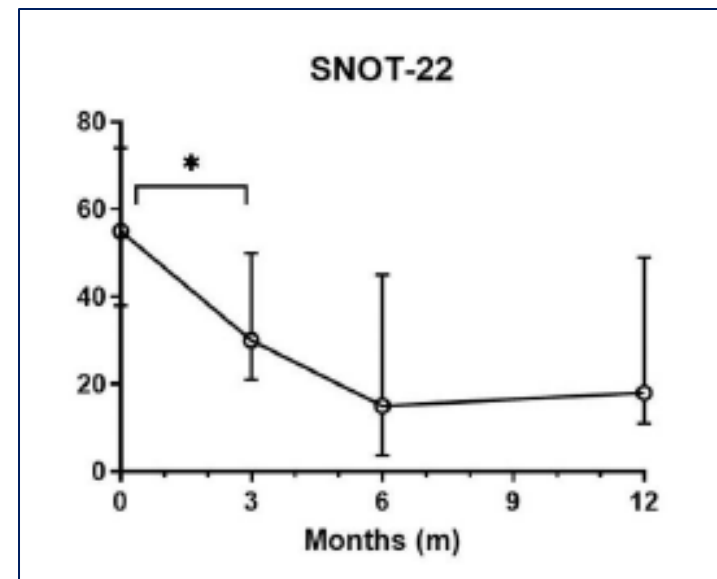
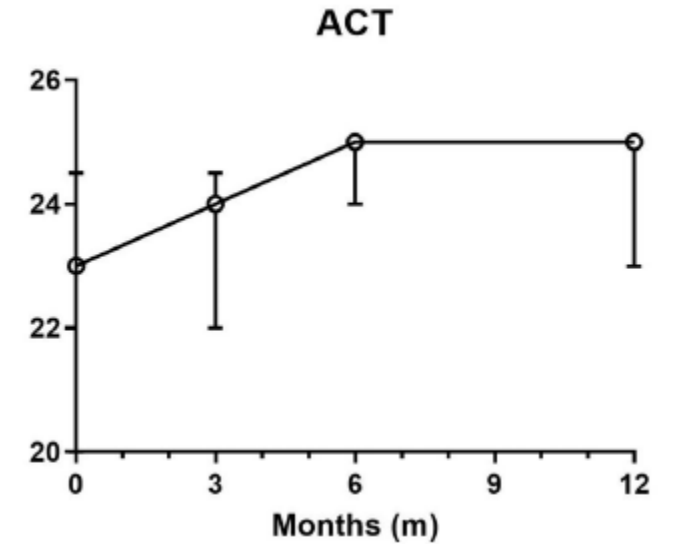
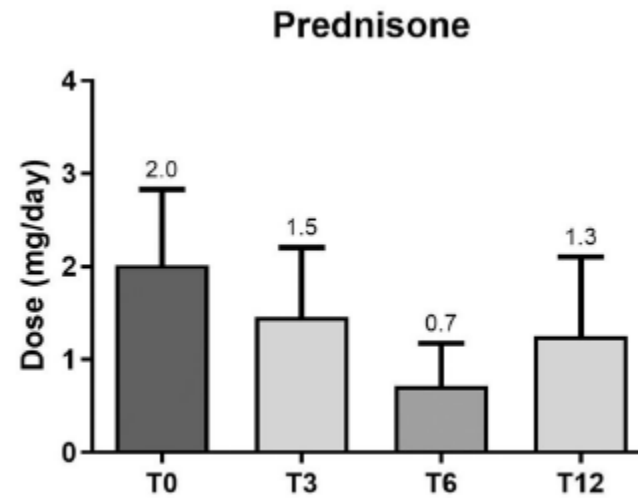
# Echec des anti IL5/5R : comment switcher ?

## Dupilumab (GEPA)

Authors	Type of manuscript (patient' features)	EGPA manifestations	Treatment approach	Indication for dupilumab	Efficacy	Safety	Treatment duration
<b>Dupilumab</b>							
Matucci et al, 2021	Case report (36, M)	Severe asthma, pulmonary infiltrates, nasal polyps and peripheral neuropathy	<b>Dupilumab</b>	Uncontrolled severe asthma requiring high dose of OCS	Improvement in asthma and nasal symptoms, OCS dose reduction	No adverse events	18 m
Adachi et al, 2022	Case report (43, F)	Severe asthma, pulmonary infiltrates, CRSwNP, eosinophilic and vasculitic involvement	<b>Dupilumab</b>	Uncontrolled asthma and vasculitis disease despite rituximab	Absence asthma relapses, improvement in neurological and systemic symptoms, OCS dose reduction	No adverse events	6 m
Caminati et al, 2023	Case report (70, M)	Severe asthma, CRSwNP, neurological, cardiac and renal involvement	<b>Dupilumab</b>	Uncontrolled CRSwNP on mepolizumab 100 mg q4w	Improvement in nasal outcomes, and asthma symptoms, OCS discontinuation	Transient asymptomatic hypereosinophilia	12 m
Piga et al, 2023	Case series (3 patients, 52, M; 57, M; 55, F)	Severe asthma, CRSwNP, skin, neurological and constitutional symptoms	<b>Dupilumab</b>	Uncontrolled CRSwNP and asthma on benralizumab and/or mepolizumab	Improvement in upper and lower respiratory symptoms, OCS discontinuation	Asymptomatic hypereosinophilia, arthromyalgias	24-36 m
Molina et al, 2023	Retrospective multicenter European study (51 patients)	Severe asthma and CRSwNP	<b>Dupilumab</b>	Uncontrolled ENT and asthma, requiring high dose of OCS	33 partial or complete response, tapering or discontinuation of OCS, improvement of BVASv3 and asthma symptoms	22 discontinuations (1 myalgia, 2 anaphylactic shock, 12 relapses, 6 drug-induced eosinophilia without relapse, 1 cancer), 20 mild to moderate adverse events, 34 eosinophilia, of which 14 asymptomatic, 14 with relapses and symptoms unrelated to EGPA in 6	18 m

**9 patients EGPA dont en echec  
de mepo  
Dupilumab 300 mg**

3 arrêts avant 12 mois  
2 HE dont 1 avec symptômes



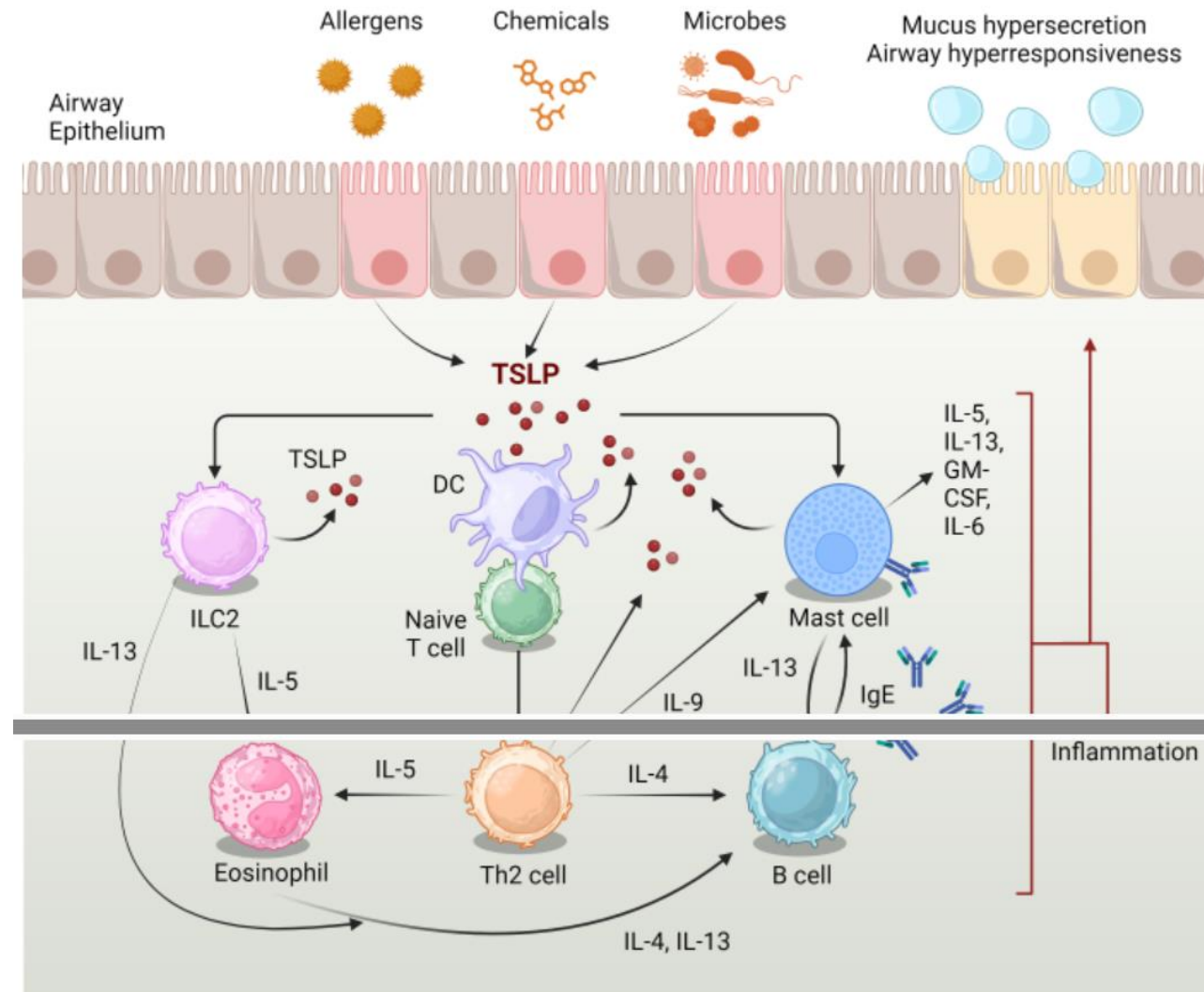
# BI-THERAPIE ?

<i>Combination therapy</i>							
Galant - Swafford et al, 2020	Case series (2 patients, 13, M; 16 F)	Severe asthma, CRSwNP, eosinophils > 1500/mm <sup>3</sup> and pulmonary consolidation	<b>Mepolizumab + Dupilumab</b>	Severe asthma and CRSwNP	Absence of asthma relapses, improvement in ENT symptoms, reduction of eosinophils and OCS	No adverse events	1 m; 2 m
Briegel et al, 2021	Case report (24, F)	Severe asthma and CRSwNP	<b>Benralizumab + Dupilumab</b>	Uncontrolled CRSwNP on benralizumab, eosinophilia on dupilumab	Improvement in asthma and ENT symptoms	Increase in blood eosinophil count after 8 weeks	18 m
Pitlick and Pongdee et al, 2022	Case report (41, F)	CRSwNP	<b>Mepolizumab + Dupilumab</b>	Uncontrolled CRSwNP	Improvement of blood eosinophil count	No adverse events	1 m
Lommatzsch et al, 2022	Case series (2 patients, 26, F; 55 M)	Severe asthma and CRSwNP	<b>Benralizumab + Dupilumab</b>	-	Absence of asthma relapses, OCS dose reduction	No adverse events	6 m; 25 m
Anai et al, 2022	Case report (42, M)	Severe asthma and sinusitis	<b>Mepolizumab + Dupilumab</b>	Uncontrolled asthma on mepolizumab	Absence of asthma relapses, improvement in asthma symptoms, OCS dose reduction	No adverse events	4 m
Iwadata et al, 2023	Case report (60, M)	EGPA and atopic dermatitis	<b>Mepolizumab + Dupilumab</b>	Uncontrolled atopic dermatitis with IgE elevation on mepolizumab	Improvement in skin manifestations and IgE levels, OCS dose reduction	No adverse events	12 m
Davanzo et al, 2024	Case report (54, F)	Severe asthma and CRSwNP	<b>Dupilumab + Benralizumab</b>	Uncontrolled CRSwNP on benralizumab, eosinophilia on dupilumab	Absence of asthma relapses, improvement in ENT symptoms and audiometry, OCS discontinuation	No adverse events	12 m
Nakamura et al, 2024	Case report, (55, F)	CRSwNP	<b>Dupilumab + Mepolizumab</b>	Uncontrolled CRSwNP on mepolizumab, but worsening of neuropathy on dupilumab	Improvement in ENT and asthma symptoms, and reduction of MPO-ANCA titer	No adverse events	19 m
Martins-Martinho et al, 2024	Case report (47, F)	Severe asthma, CRSwNP and skin manifestations	<b>Mepolizumab + Dupilumab</b>	Uncontrolled CRSwNP on mepolizumab	Improvement in CRSwNP symptoms and imaging, OCS discontinuation	Asymptomatic hypereosinophilia	12 m



# Echec des anti IL5/5R : comment switcher ?

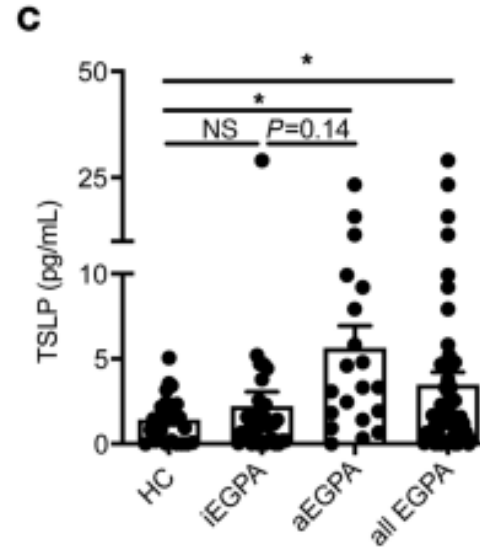
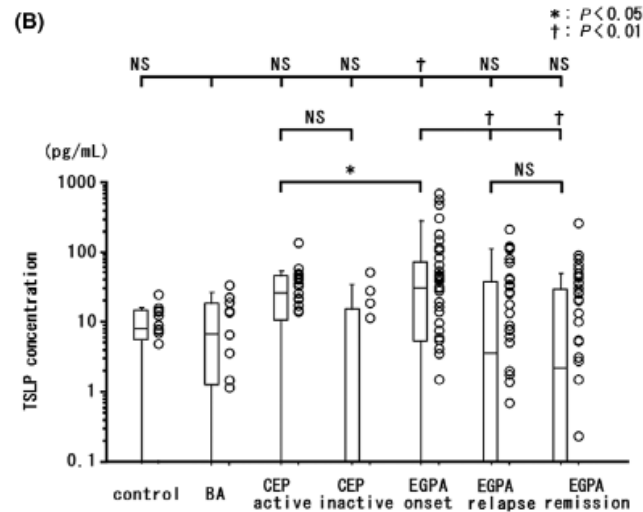
## Tezepelumab



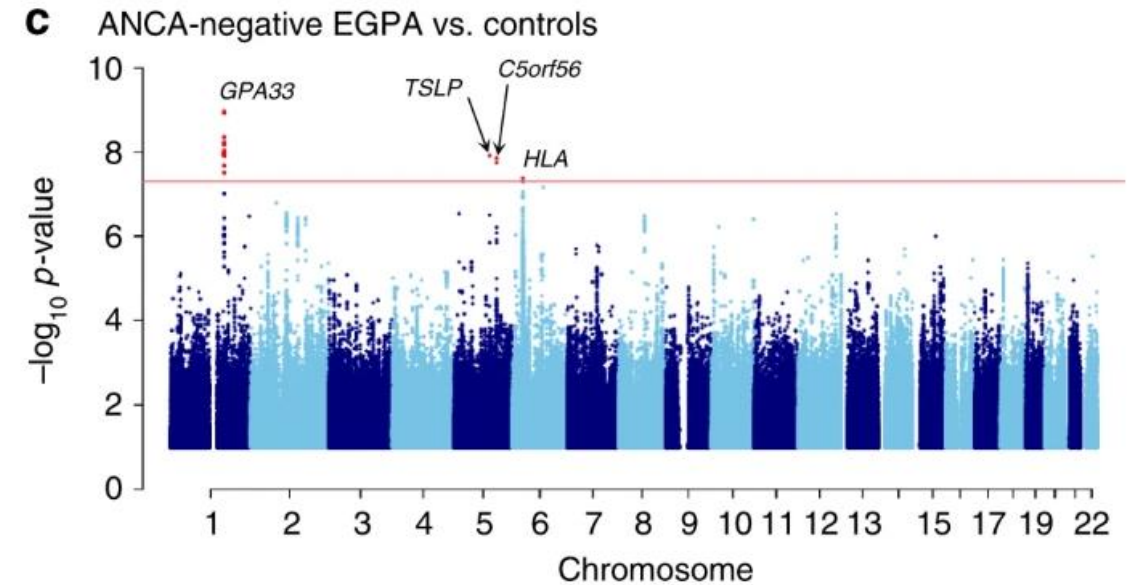


# Echec des anti IL5/5R : comment switcher ? Tezepelumab

Augmentation de TSLP sérique dans la GEPA active



TSLP : gène candidat dans la GEPA ANCA-negative

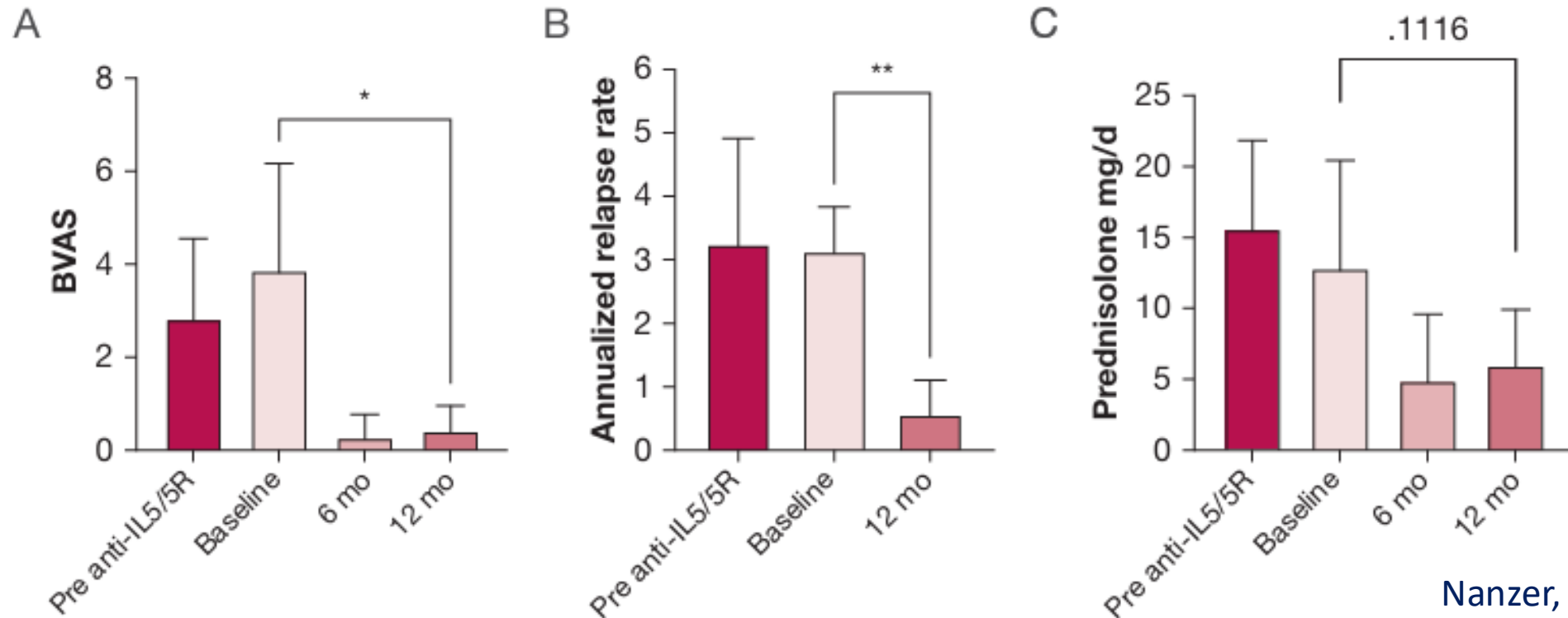


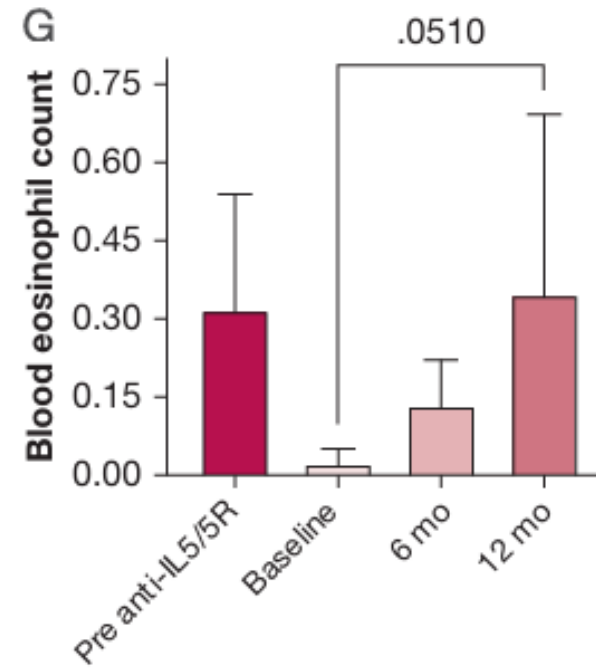
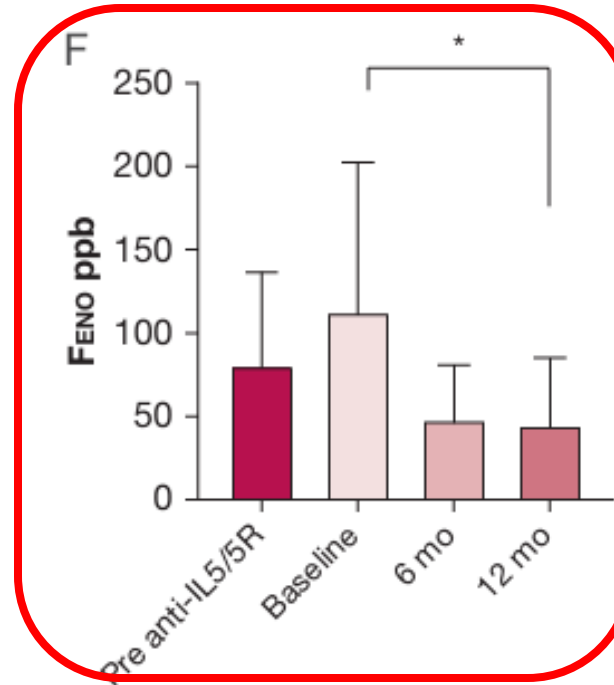
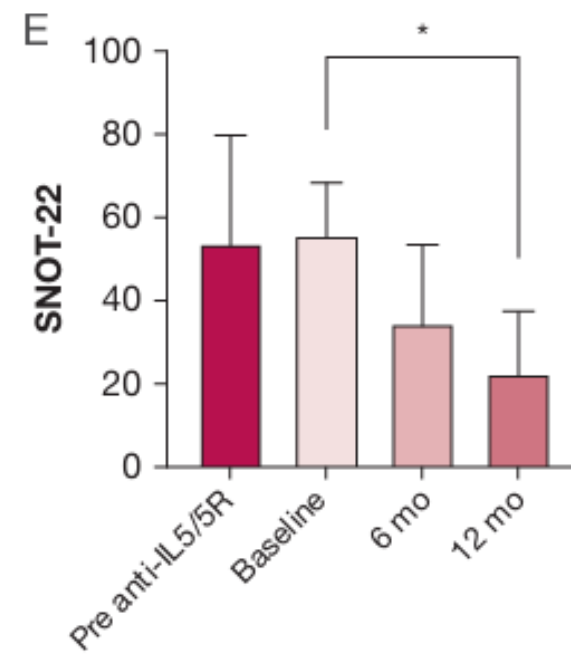
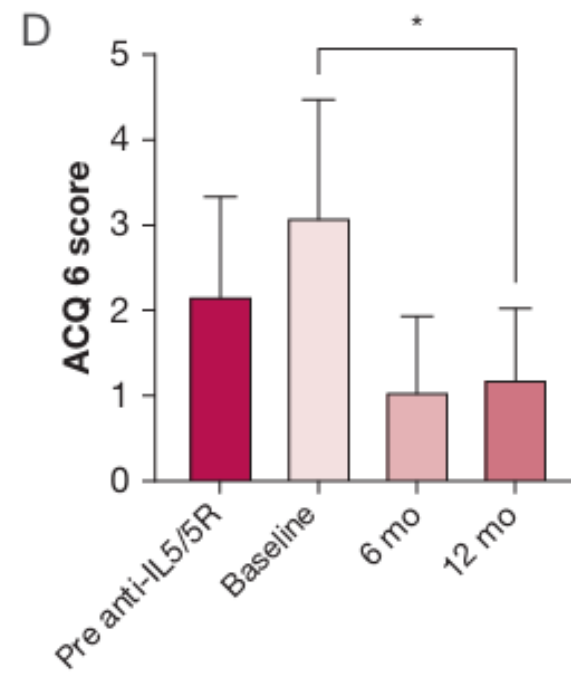
Tsurikisawa, *Clin Exp Allergy*, 2017  
Kotas, *JCI insight*, 2021  
Lyons, *Nat Com*, 2019

# Echec des anti IL5/5R : comment switcher ? Tezepelumab

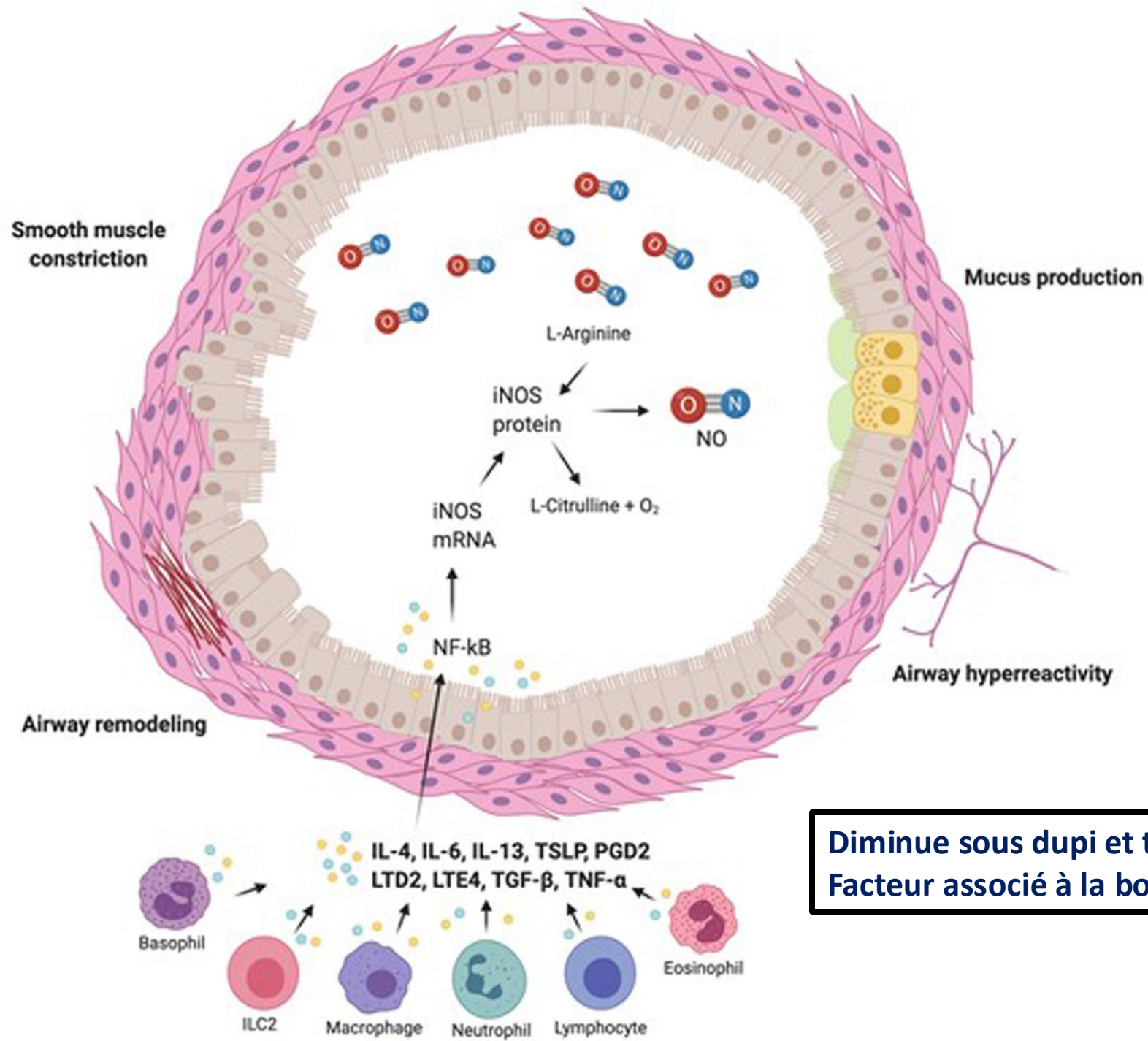


8 patients, échec anti IL5 depuis 25 mois (SD, 17 mois )



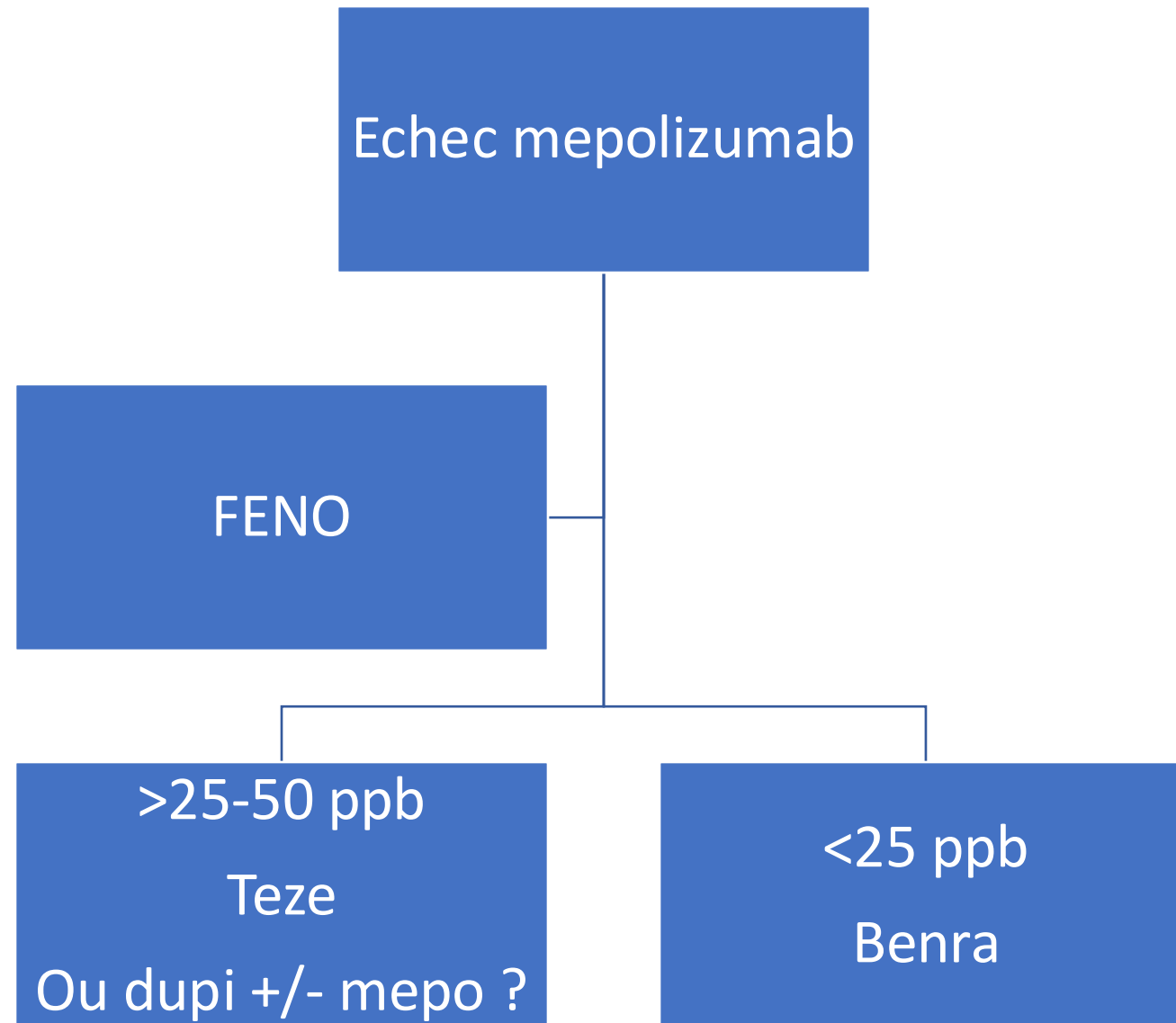


# FeNO



Diminue sous dupi et teze  
Facteur associé à la bonne réponse

# Et si on intégrait la feNO pour le choix de la 2<sup>e</sup> ligne ?



# Peut-on diminuer la dose de mépolizumab après rémission ?

- Pas de rationnel clair pour la dose à 300 mg
- Dans l'asthme sévère, pas d'effet supérieur de la dose 750 mg IV
- Traitement mensuel : 2658,12 à -> 918,66 à  
Soit   conomie de  $1739,46 \times 12 = 20\,873,52$  à /an

# Peut-on diminuer la dose de mépolizumab ?



## Rétrospectif

45 patients traités par mepo 300 mg/4 sem,

12 (27%) passent à 100 mg/4 s après 26.5 mois, si BVAS =0, ACT>20, pas de CSO sur 1 an

Après un suivi de 27.5 mois (IQR 16.0–46.3) :






- six patients (50%) sont en rémission complète
- six patients s'aggravent sur le plan ORL : 1 chirurgie, 2 traitement local, 3 mépo 300
- Aucune poussée de vascularite

- Importance du traitement local +++
- Diminution peut-être faisable chez certains patients

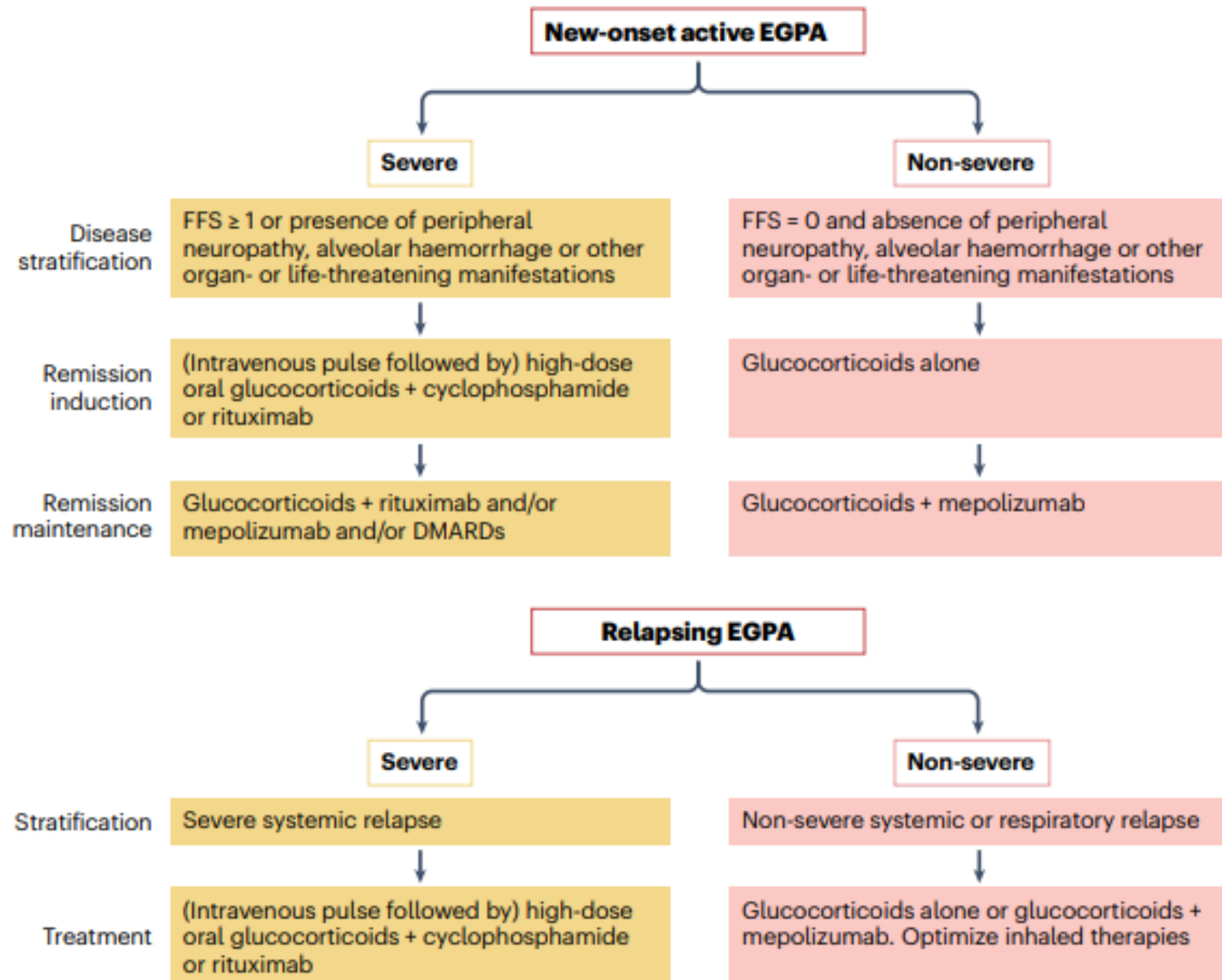


# Peut-on espacer les doses ?

## Depemokimab

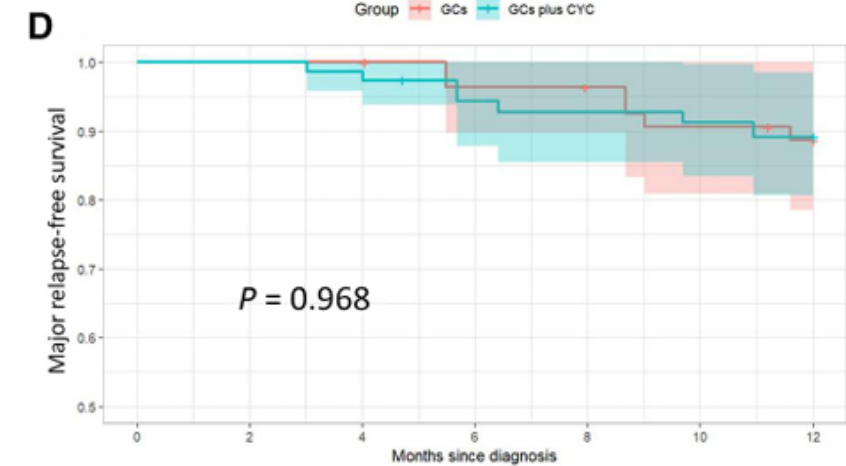
- . ClinicalTrials.gov. A Study of GSK3511294 (Depemokimab) Compared With Mepolizumab or Benralizumab in Participants With Severe Asthma With an Eosinophilic Phenotype (NIMBLE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04718389>  Accessed May 2024.
- . ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Depemokimab Compared With Mepolizumab in Adults With Relapsing or Refractory Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (EGPA) Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05263934>  Accessed May 2024.
- . ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Depemokimab (GSK3511294) in Participants With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (ANCHOR-1) Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274750>  Accessed May 2024
- . ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Depemokimab (GSK3511294) in Participants With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (ANCHOR-2) Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05281523>  Accessed May 2024.
- . ClinicalTrials.gov. Depemokimab in Participants With Hypereosinophilic Syndrome, Efficacy, and Safety Trial (DESTINY) Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05334368>  Accessed May 2024.





# GC ou GC+CYC en cas de FFS=0 ?

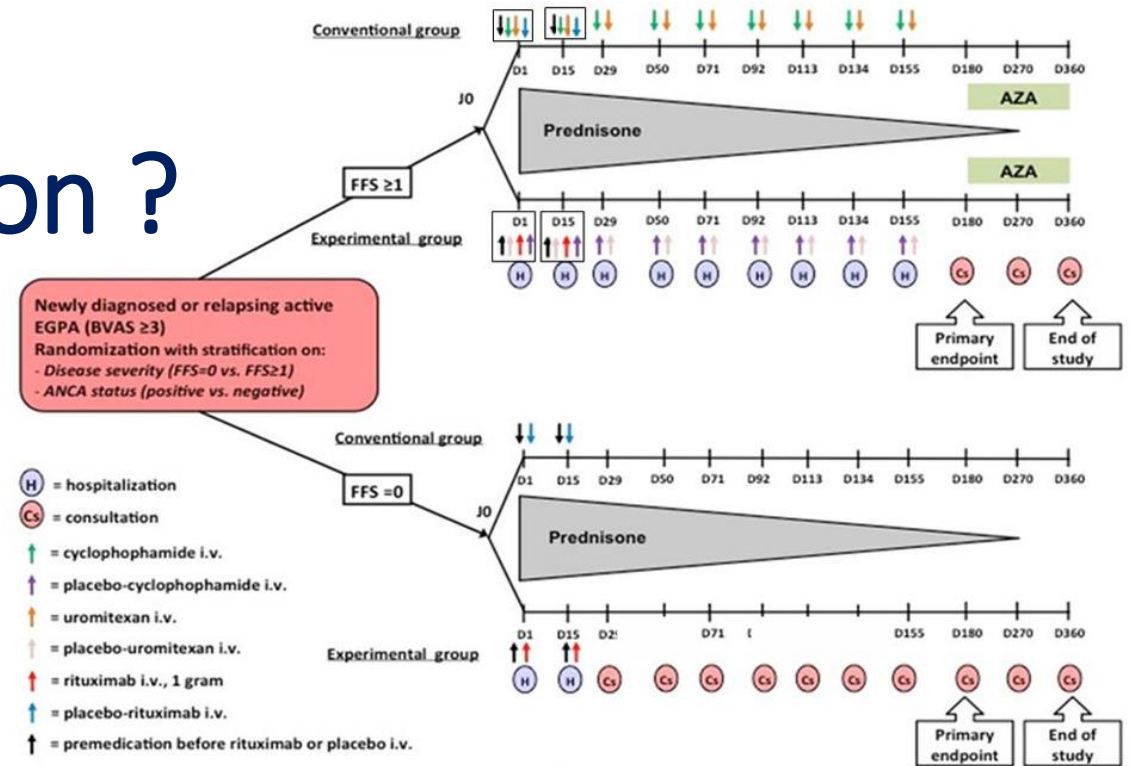
272 patients. Essai émulé



Variables	Events, <i>n</i> (%)			Crude analysis		Weighted analysis (IPTW)	
	All patients	GCs group	GCs plus CYC group	HR or OR (95% CI)	<i>P</i> -value	HR or OR (95% CI)	<i>P</i> -value
Overall population							
<i>n</i>	250	177	73				
Overall relapse at 12 months	20 (8)	11 (6)	9 (12)	HR: 2.04 (0.85, 4.93)	0.112	HR: 1.66 (0.53, 5.20)	0.386
Major relapse at 12 months	14 (6)	6 (3)	8 (11)	HR: 3.34 (1.16, 9.62)	0.026	HR: 2.05 (0.53, 7.94)	0.297
Death at 12 months	3 (1)	3 (2)	0 (0)	—	—	—	—
GC-dependent asthma or ENT symptoms at 24 months	146 (61) ( <i>n</i> = 241) <sup>a</sup>	99 (59)	47 (65)	OR: 1.11 (0.90, 1.38)	0.314	OR: 1.60 (0.89, 2.86)	0.116
Patients with severe manifestations							
<i>n</i>	102	59	43				
Overall relapse at 12 months	11 (11)	5 (9)	6 (14)	HR: 1.72 (0.52, 5.62)	0.373	HR: 0.85 (0.24, 3.01)	0.807
Major relapse at 12 months	10 (10)	4 (7)	6 (14)	HR: 2.16 (0.61, 7.65)	0.234	HR: 0.97 (0.26, 3.66)	0.969
Death at 12 months	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	—	—	—
GC-dependent asthma or ENT symptoms at 24 months	55 (57) ( <i>n</i> = 96) <sup>a</sup>	28 (52)	27 (64)	OR: 1.24 (0.88, 1.76)	0.218	OR: 1.68 (0.71, 3.94)	0.237

# Ritux ou CYC en induction ?

105 patients.



Outcome	Rituximab (n = 52), n (%) [95% CI]	Conventional Strategy (n = 53), n (%) [95% CI]	Crude Relative Risk (95% CI)	Adjusted Relative Risk† (95% CI)
<b>Remission</b>				
6 mo	33 (63.5) [50.4-76.6]	32 (60.4) [47.2-73.6]	1.05 (0.78-1.42)	1.08 (0.80-1.45)
12 mo	31 (59.6) [46.3-73.0]	34 (64.2) [51.2-77.1]	0.93 (0.69-1.26)	0.93 (0.72-1.23)
<b>BVAS = 0</b>				
6 mo	39 (78.0) [66.5-89.5]	39 (73.6) [61.7-85.5]	1.06 (0.85-1.32)	-
Missing data	2	0		
12 mo	42 (85.7) [75.9-95.5]	45 (86.5) [77.3-95.8]	0.99 (0.85-1.16)	-
Missing data	3	1		
<b>Prednisone ≤ 7.5 mg/d</b>				
6 mo	42 (84.0) [73.8-94.2]	44 (83.0) [72.9-93.1]	85-1.20)	-
Missing data	2	0		
12 mo	37 (77.1) [65.2-89.0]	37 (71.2) [58.8-83.5]	1.08 (0.86-1.37)	-
Missing data	4	1		

# En résumé

- Mépolizumab reste le traitement de 1ere ligne
- Pas de recommandation sur la 2<sup>e</sup> ligne ( proposition personnelle : benra ->teze->dupi ou bithérapie mepo+dupi ???? )
- Intégrer si possible la feNO dans le choix du traitement en 2 ligne
- Participer à la recherche !!!!