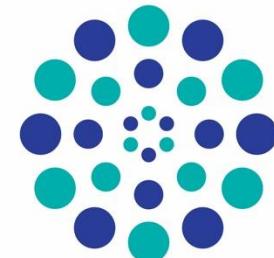


Actualités thérapeutiques dans la GEPA en 2025

Camille Taillé

Service de Pneumologie, Allergologie et Transplantation

Hôpital Bichat, Paris



Liens d'intérêt

Période 20éà-2025

Coordonnateur études

Investigateur études

Consultant

Orateur rémunéré

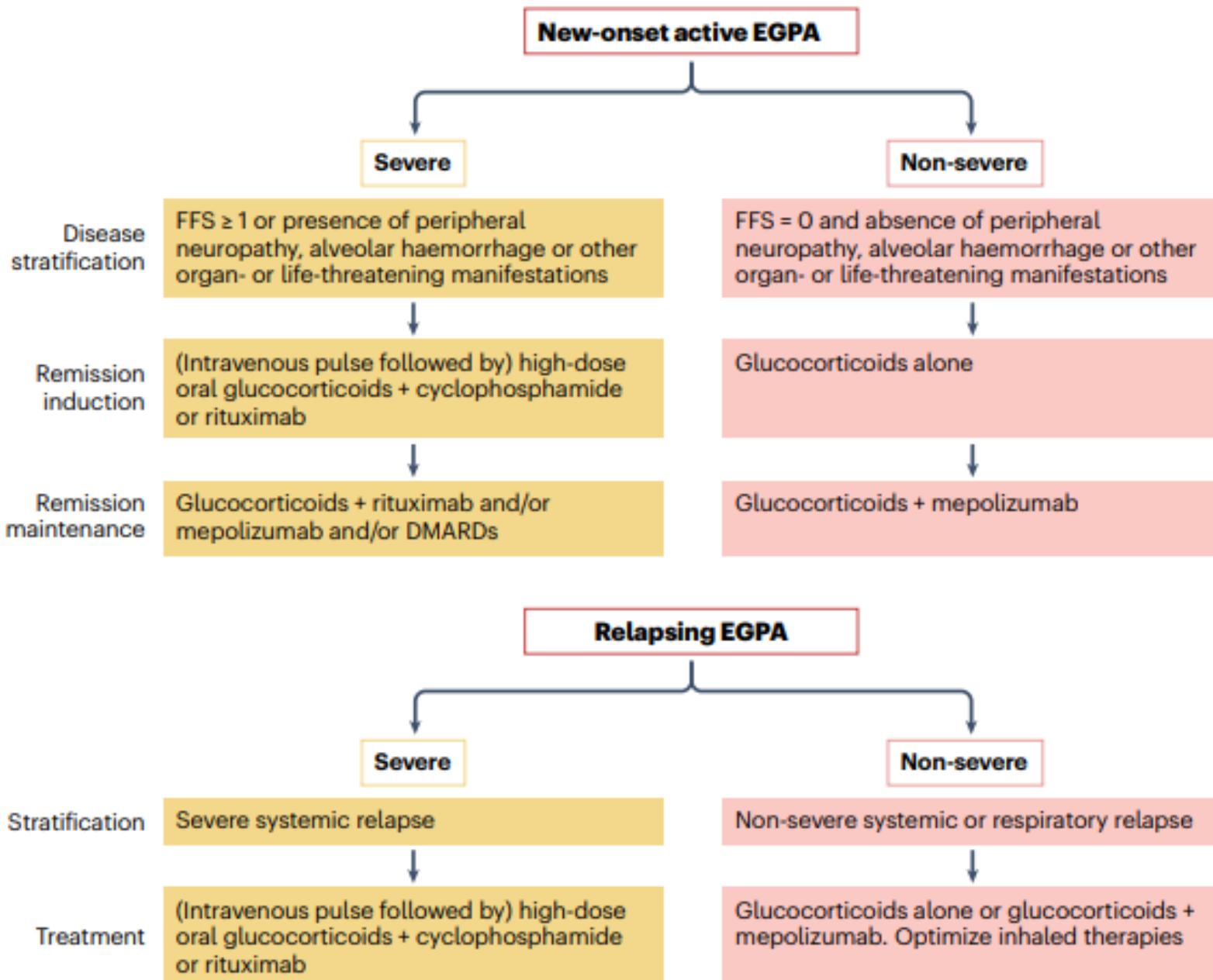
Industrie pharmaceutique

Bayer, GSK, Sanofi

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

GSK, AstraZeneca ,Sanofi, Stallergenes

Novartis, ALK, GSK, Boeringher, Chiesi,
Stallergenes Geer, 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

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.

A ce jour, dans la stratégie actuelle^{2,3} 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.

De plus on ne dispose pas de données robustes sur la durée totale cumulée de rémission, ni sur la seule épargne cortisonique.

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).

Service médical rendu (SMR)

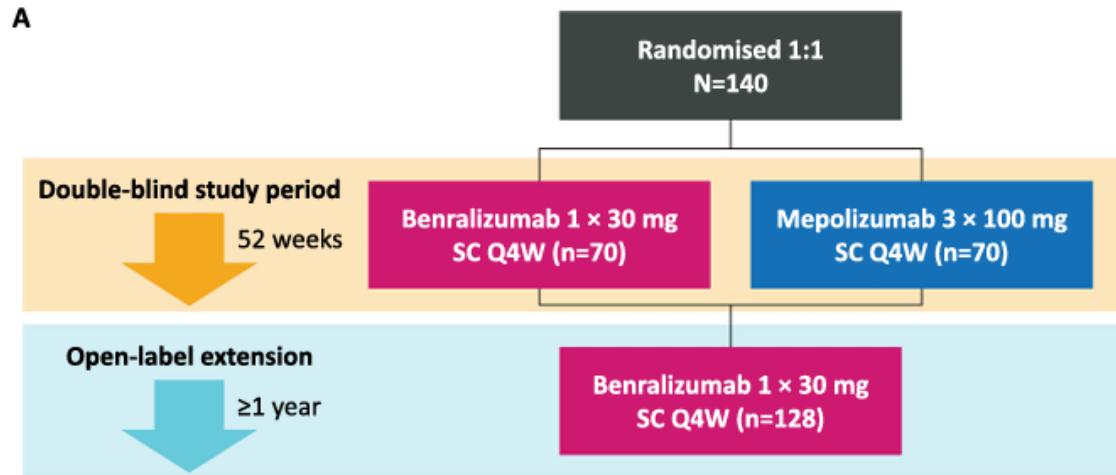
INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard de l'alternative disponible

Intérêt de santé publique (ISP)

Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Mepolizumab ou benralizumab ?

. MANDARA : étude d'extension en ouvert

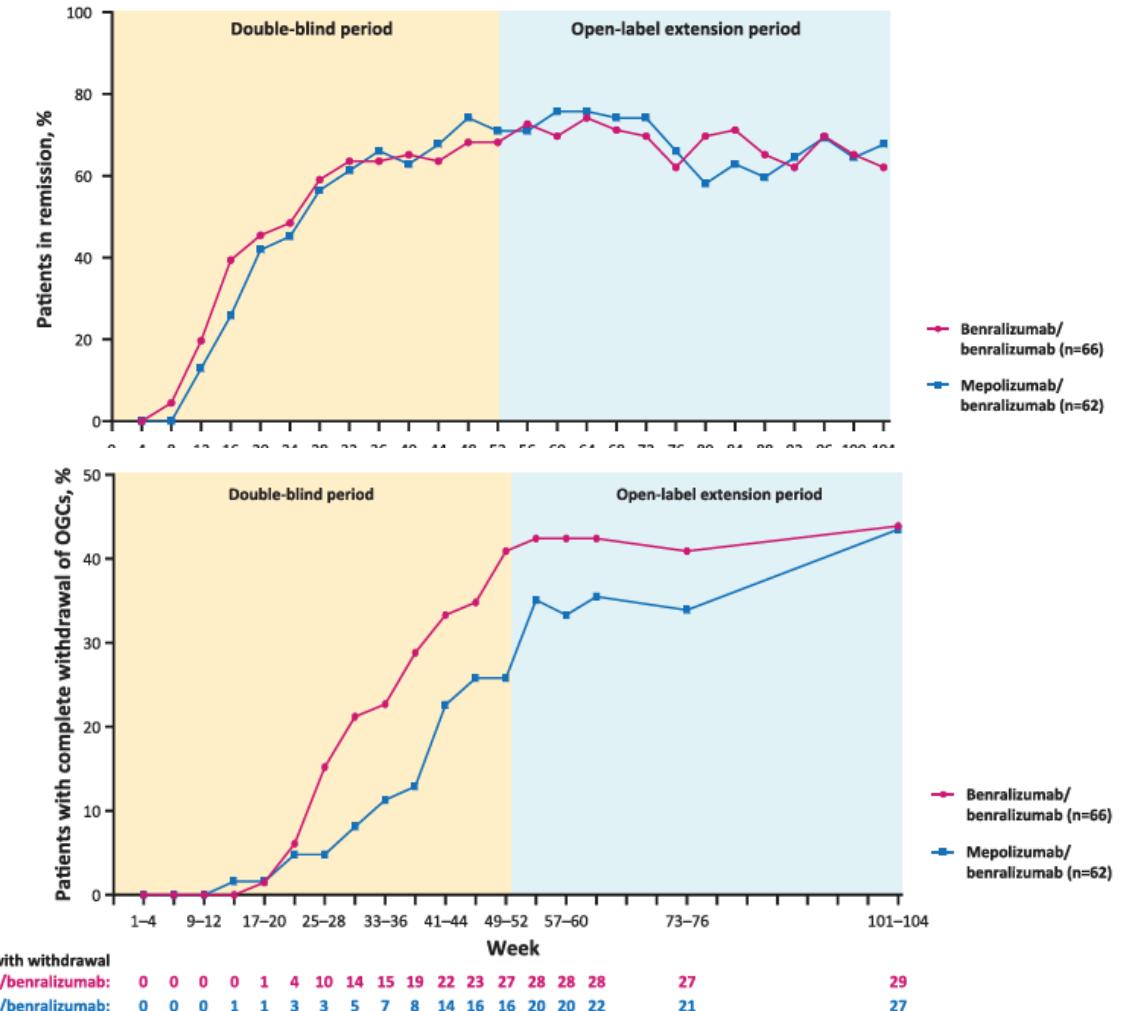


Tolérance après 2 ans

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

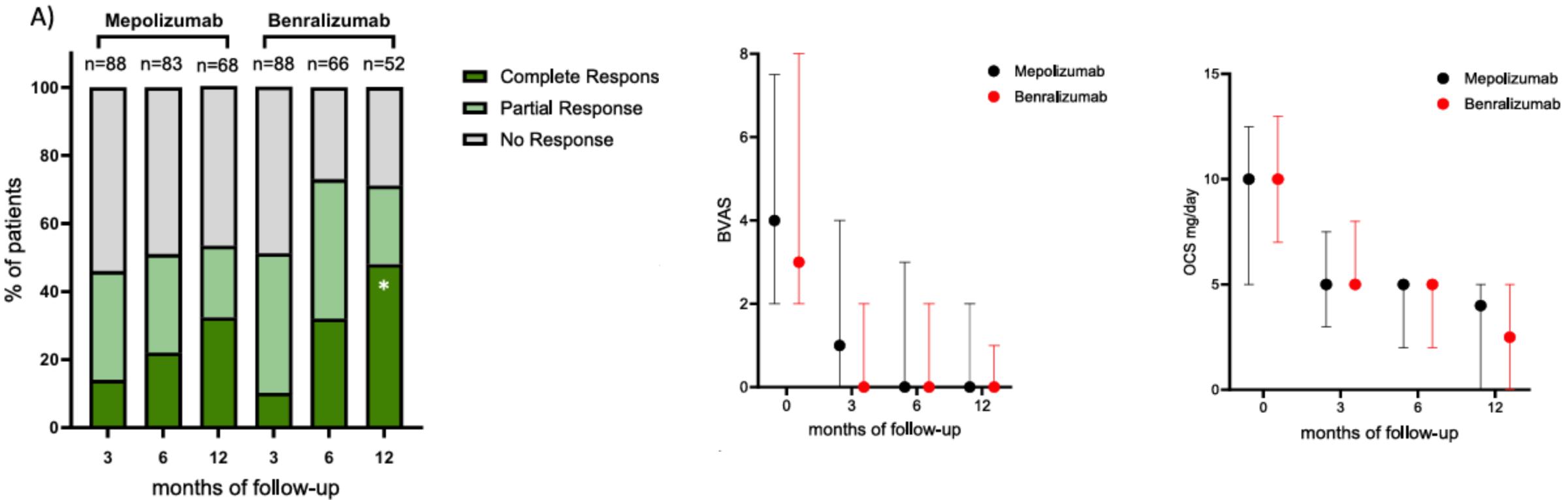
Rechutes : 69% asthme et/ou ORL

ACQ et SNOT 22 identiques



Mépolizumab ou benralizumab ?

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



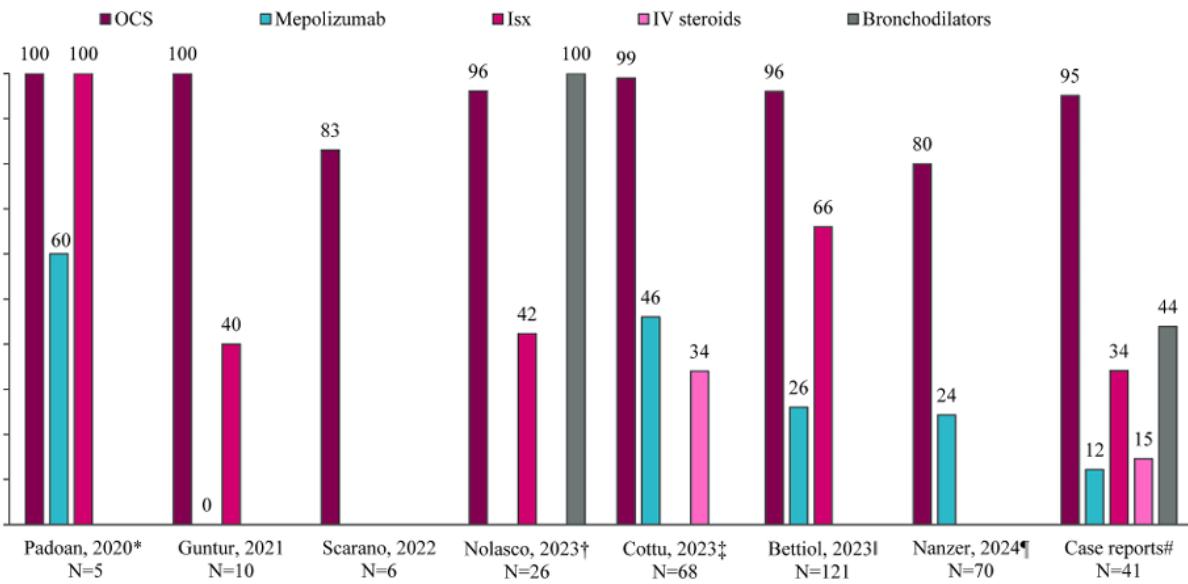
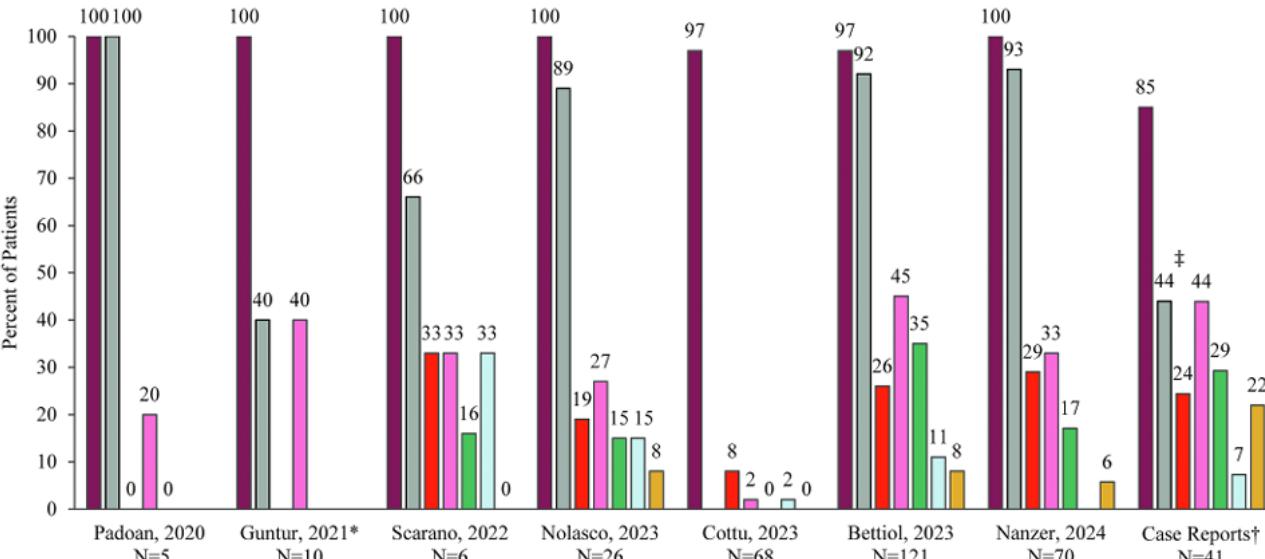
Mepolizumab ou benralizumab ?



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

- Sevrage des corticoïdes oraux entre 32 et 68% des cas
- Diminution des immunosupresseurs
- Hétérogéinité des patients

■ Bronchial ■ Sinonasal ■ Cardiac ■ Neurological ■ Dermal ■ GI ■ Renal

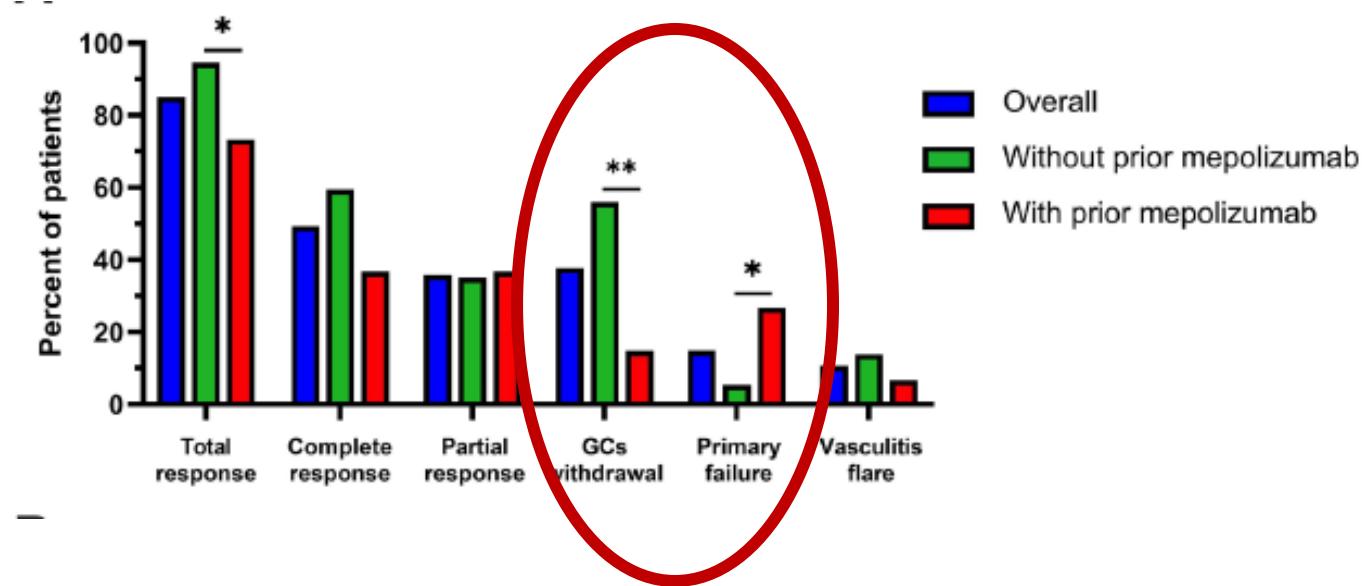


Mépolizumab ou benralizumab ?

- En pratique un seul à une autorisation de remboursement en France
- Intérêt du benralizumab en 2^e ligne ?

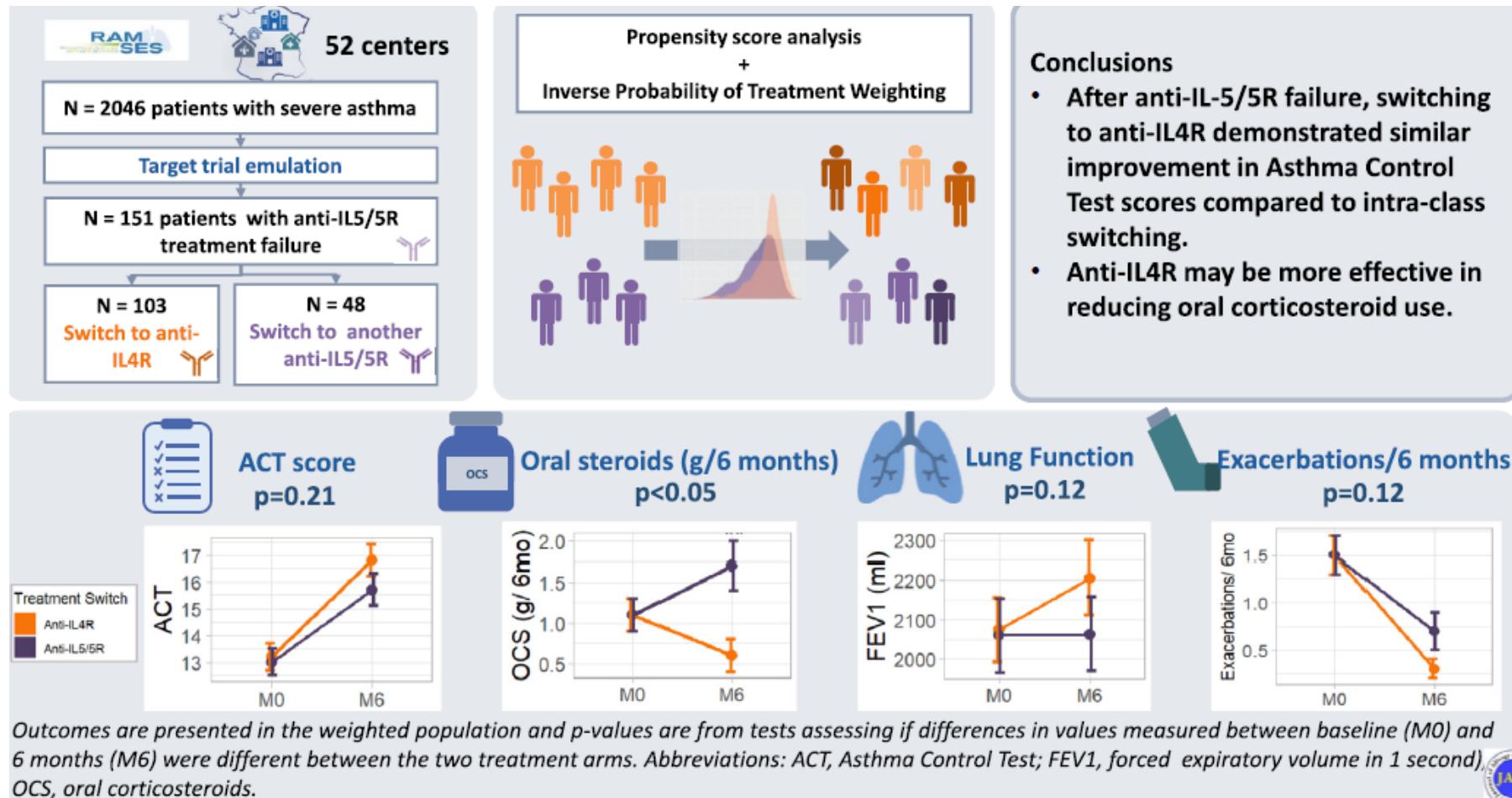
Echec des anti IL5/5R : comment switcher ?

- Dans la GEPA, moins bonne réponse du benralizumab en 2^e 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

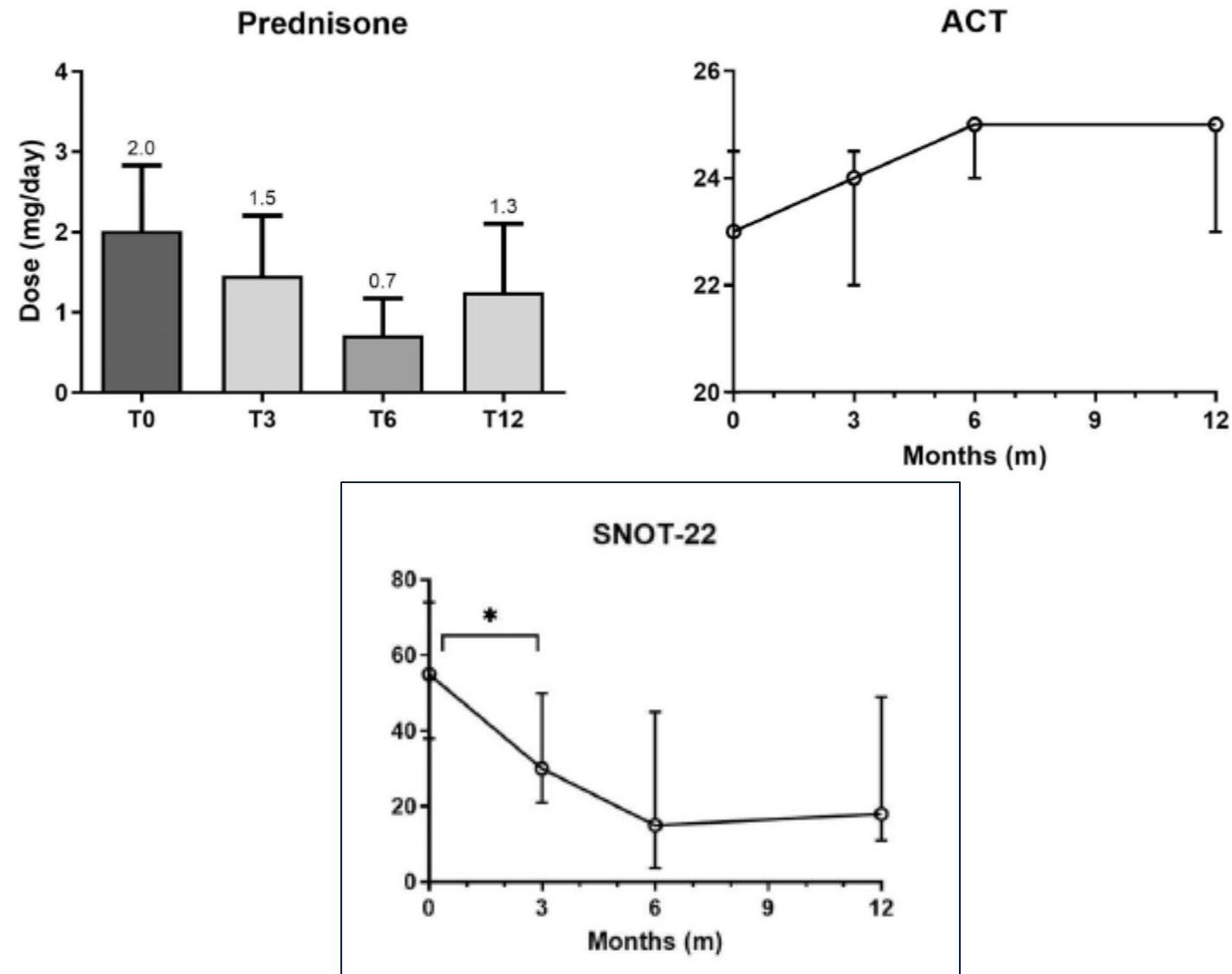
Echec des anti IL5/5R : comment switcher ? Dupilumab (GEPA)

Authors	Type of manuscript (patient' features)	EGPA manifestations	Treatment approach	Indication for dupilumab	Efficacy	Safety	Treatment duration
Dupilumab							
Matucci et al, 2021	Case report (36, M)	Severe asthma, pulmonary infiltrates, nasal polyps and peripheral neuropathy	Dupilumab	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	Dupilumab	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	Dupilumab	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	Dupilumab	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	Dupilumab	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 échec
de mepo
Dupilumab 300 mg

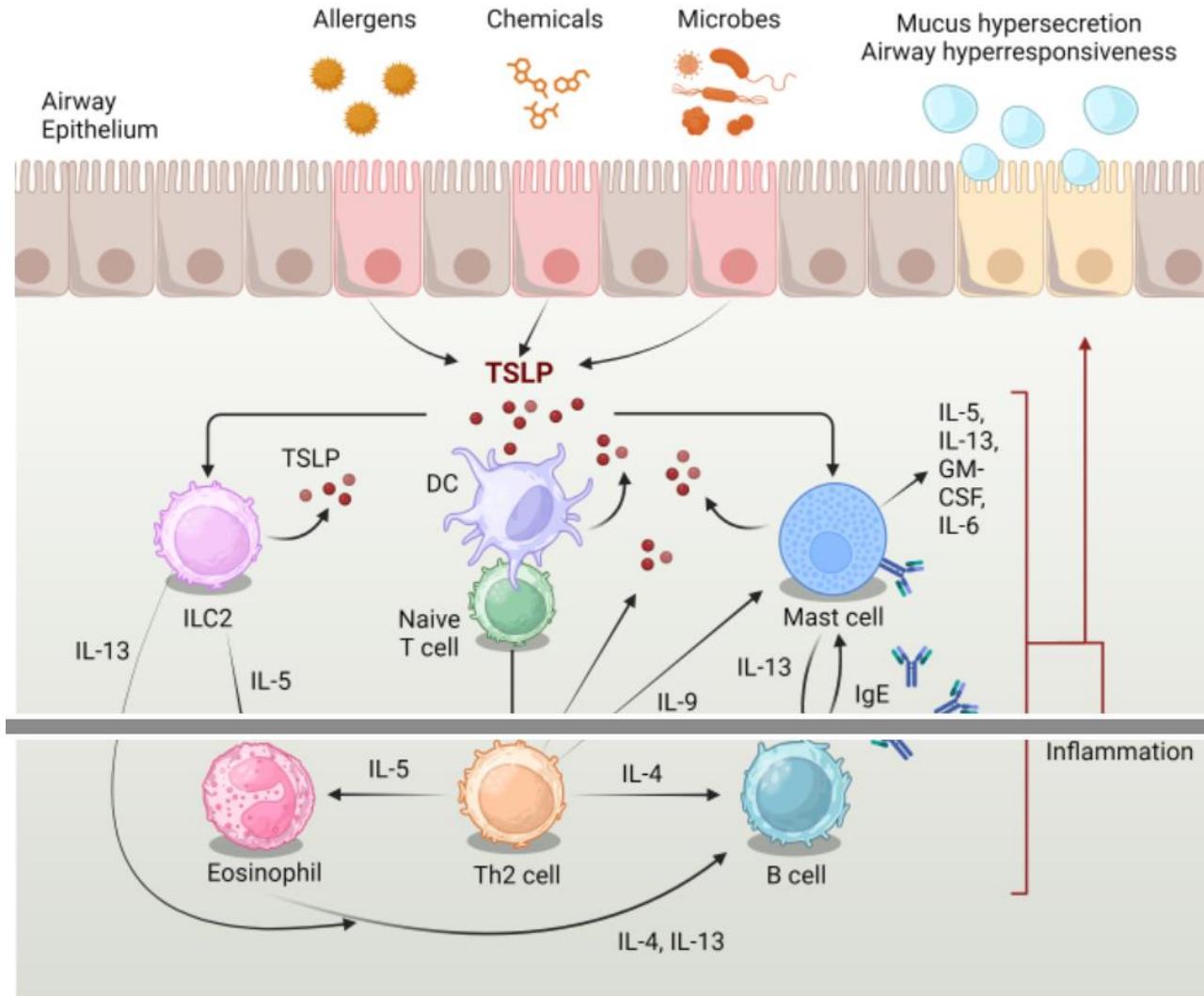
3 arrêts avant 12 mois
2 HE dont 1 avec symptômes



BI-THERAPIE ?

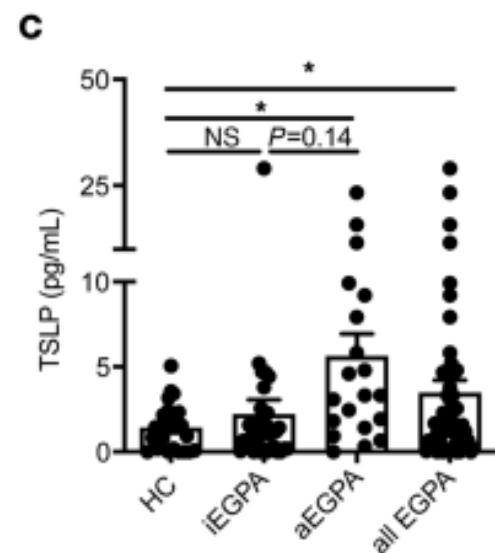
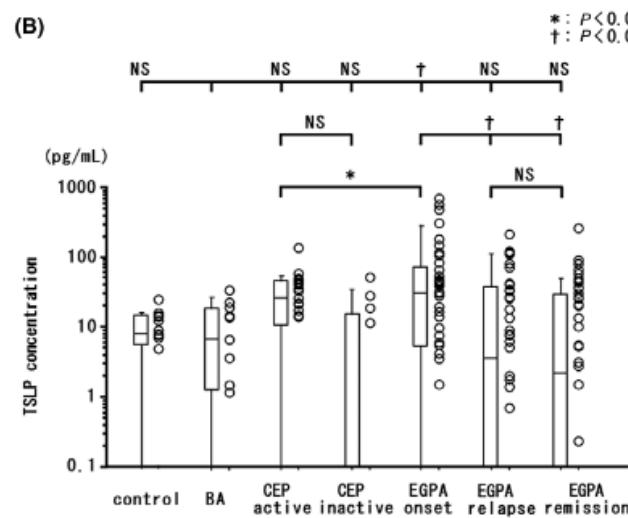
Combination therapy							
Galant - Swafford et al, 2020	Case series (2 patients, 13, M; 16 F)	Severe asthma, CRSwNP, eosinophils > 1500/mm ³ and pulmonary consolidation	Mepolizumab + Dupilumab	Severe asthma and CRSwNP	Absence of asthma relapses, improvement in ENT symptoms, reduction of eosinophils and OCS	No adverse events	1 m; 2 m
Briegel et al, 2021	Case report (24, F)	Severe asthma and CRSwNP	Benralizumab + Dupilumab	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	Mepolizumab + Dupilumab	Uncontrolled CRSwNP	Improvement of blood eosinophil count	No adverse events	1 m
Lommatsch et al, 2022	Case series (2 patients, 26, F; 55 M)	Severe asthma and CRSwNP	Benralizumab + Dupilumab	-	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	Mepolizumab + Dupilumab	Uncontrolled asthma on mepolizumab	Absence of asthma relapses, improvement in asthma symptoms, OCS dose reduction	No adverse events	4 m
Iwadate et al, 2023	Case report (60, M)	EGPA and atopic dermatitis	Mepolizumab + Dupilumab	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	Dupilumab + Benralizumab	Uncontrolled CRSwNP on benralizumab, eosinophilia on dupilumab	Absence of asthma relapses, improvement in ENT symptoms and audiology, OCS discontinuation	No adverse events	12 m
Nakamura et al, 2024	Case report, (55, F)	CRSwNP	Dupilumab + Mepolizumab	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	Mepolizumab + Dupilumab	Uncontrolled CRSwNP on mepolizumab	Improvement in CRSwNP symptoms and imaging, OCS discontinuation	Asymptomatic hypereosinophilia	12 m

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

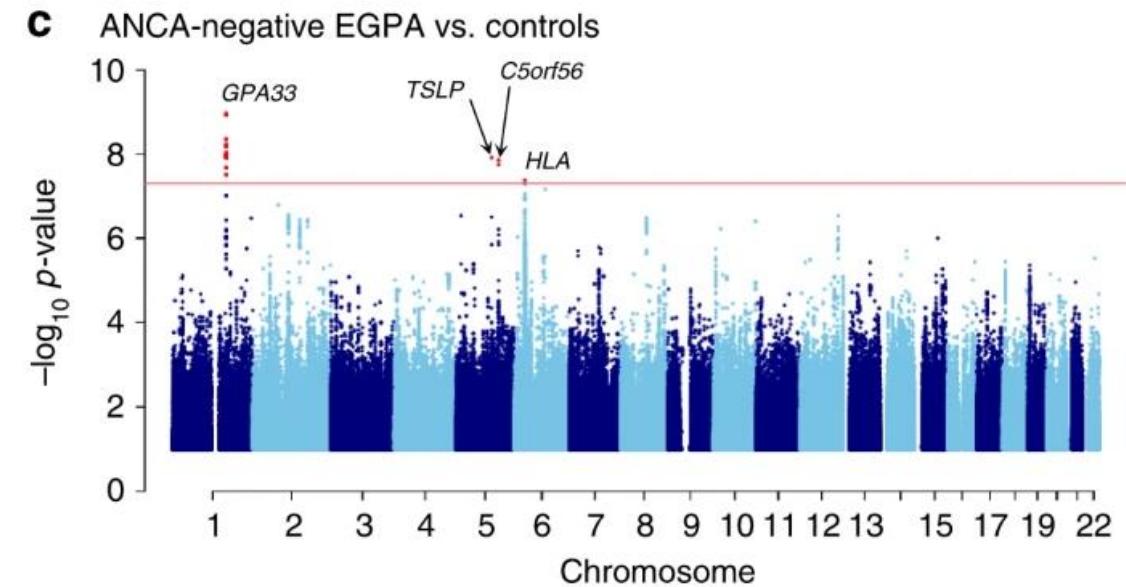


Echec des anti IL5/5R : comment switcher ? Tezepelumab

Augmentation de TSLP sérique dans la GEPA active



TSLP : gène candidat dans la GEPA ANCA-negative



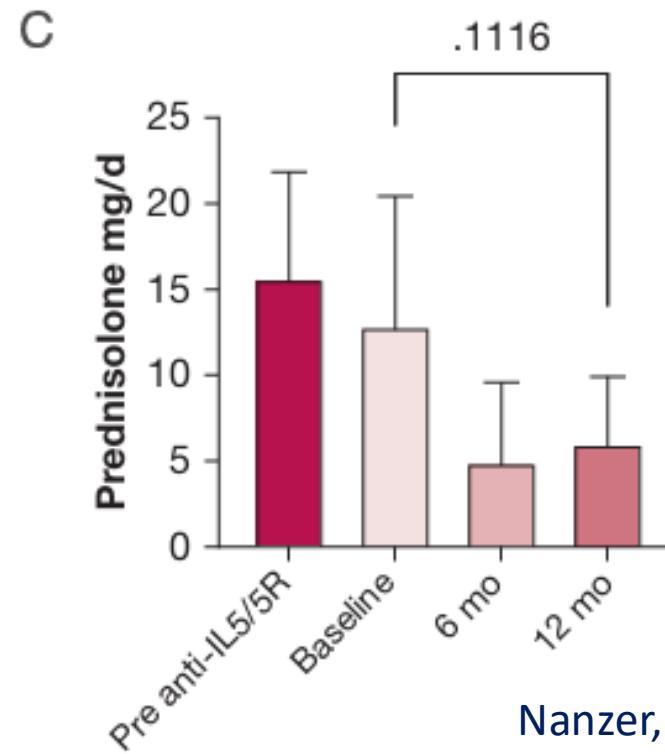
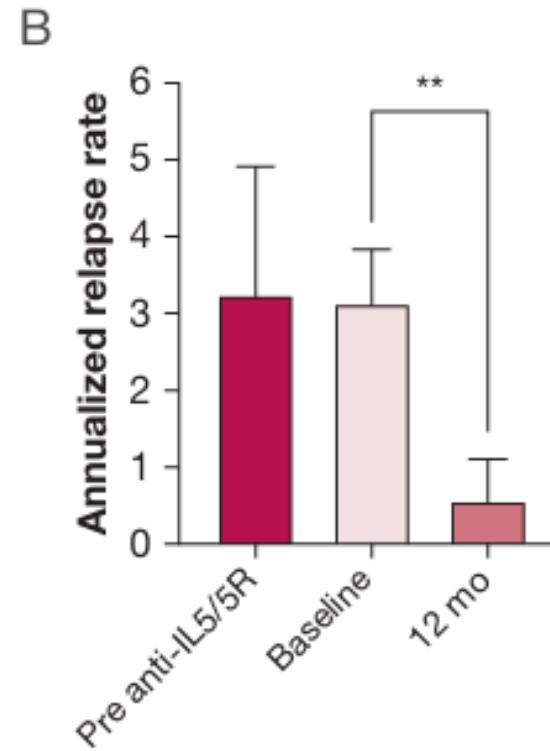
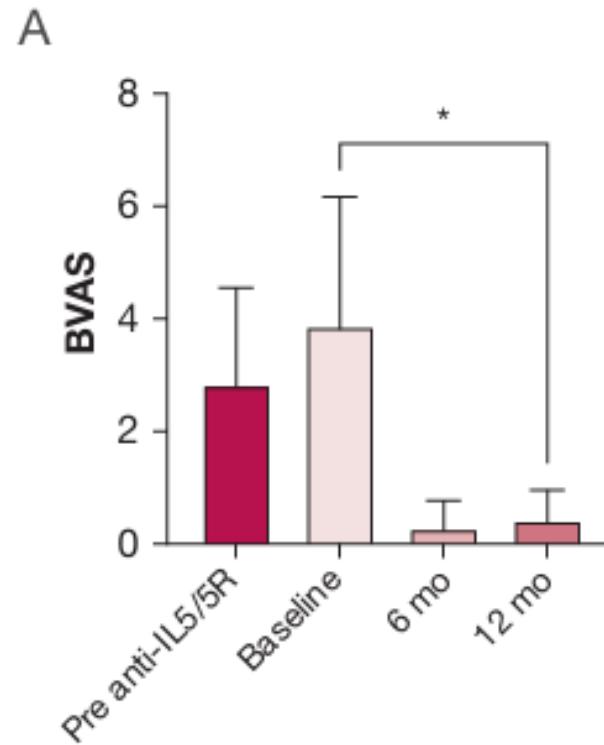
Tsurikisawa, *Clin Exp Allergy*, 2017
Kotas, *JCI insight*, 2021
Lyons, *Nat Com*, 2019

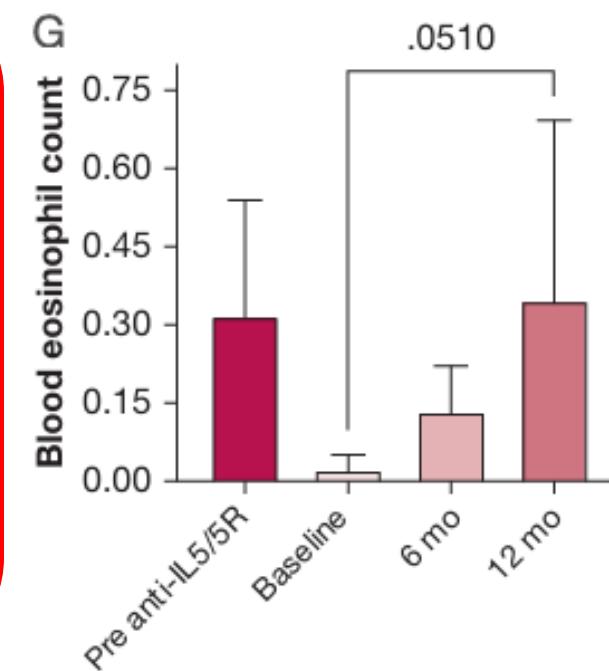
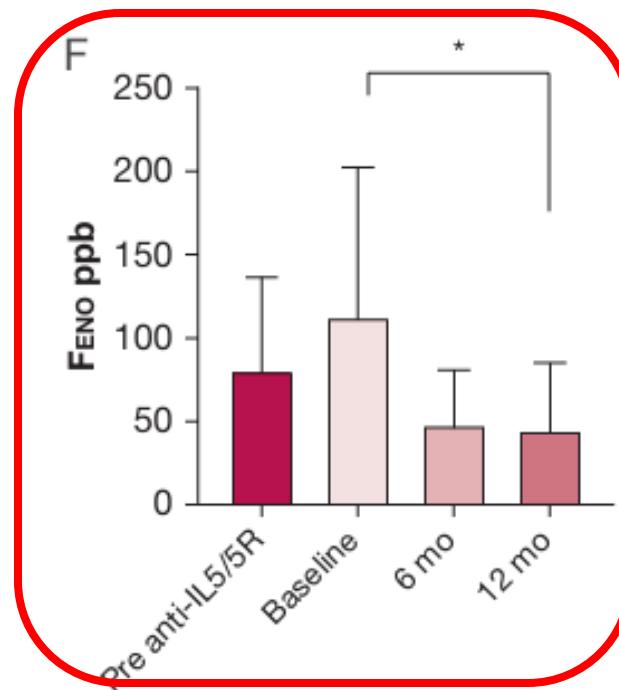
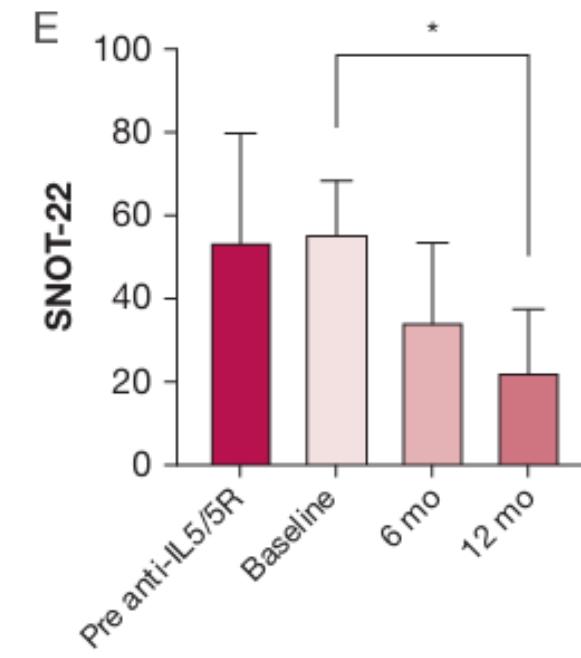
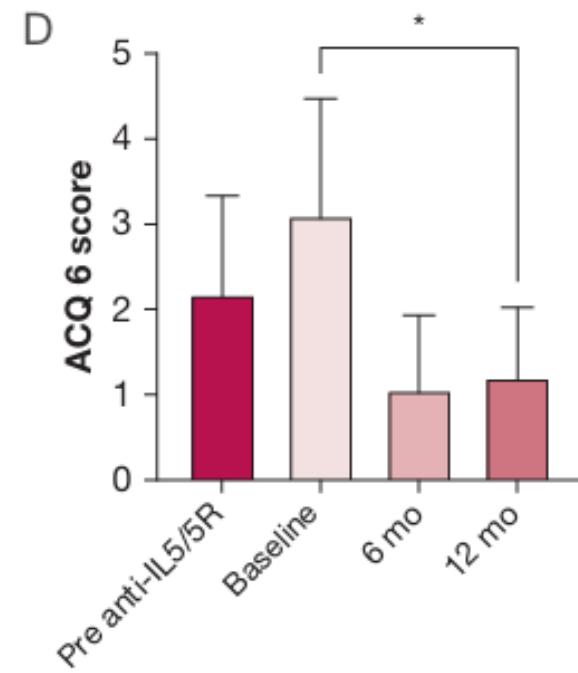
Echec des anti IL5/5R : comment switcher ?

Tezepelumab

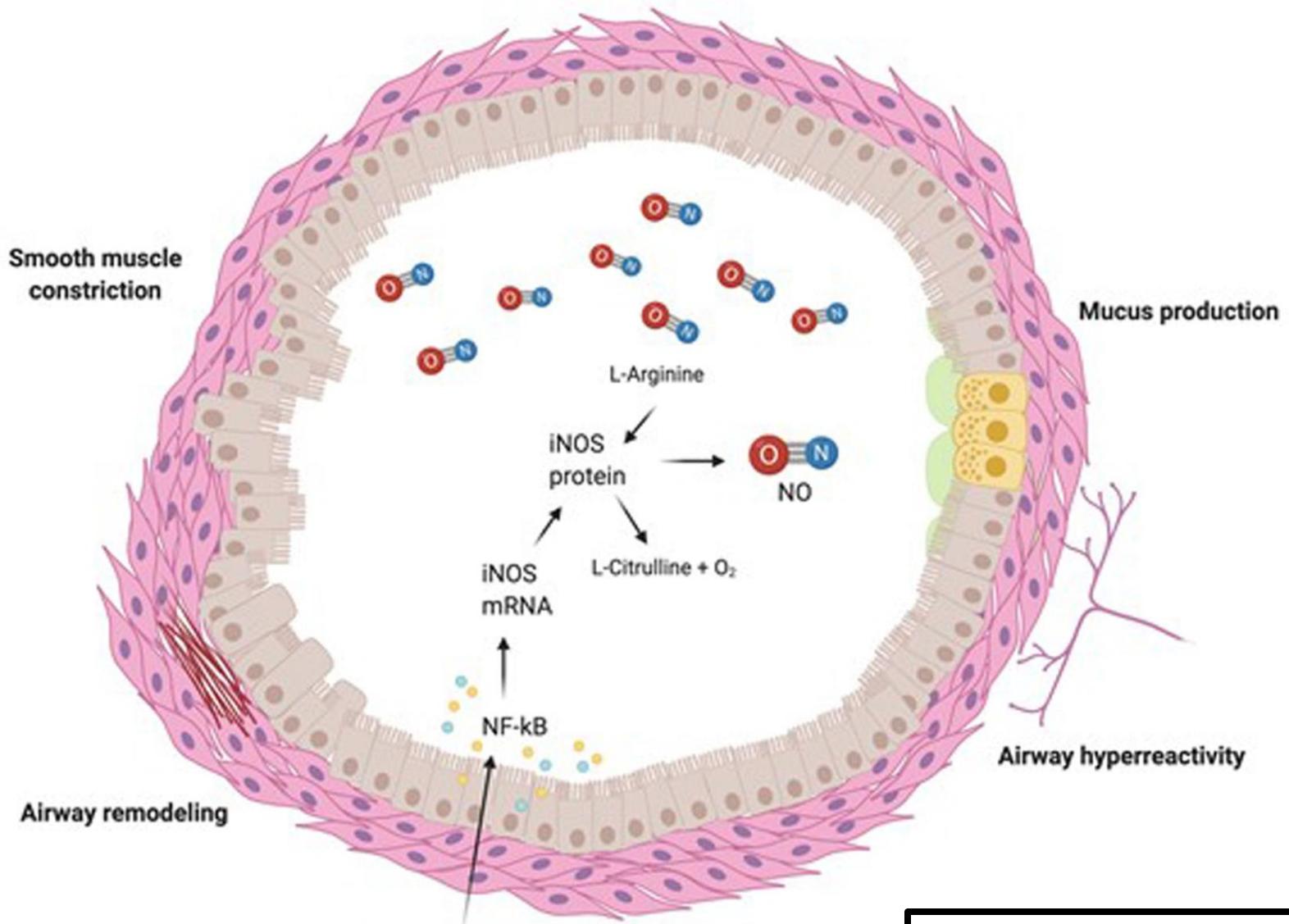


8 patients, échec anti IL5 depuis 25 mois (SD, 17 mois)



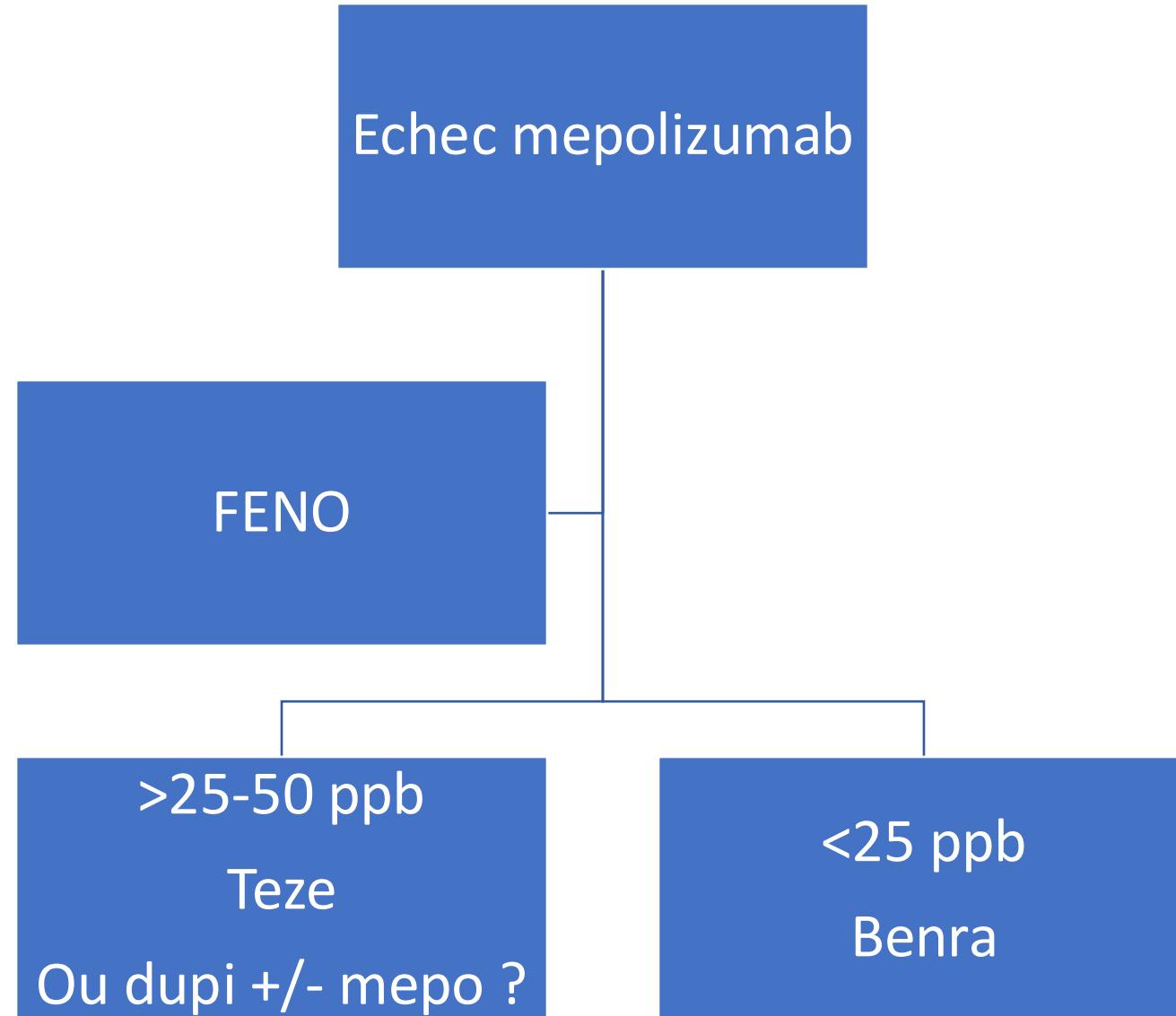


FeNO



Diminue sous dupi et teze
Facteur associé à la bonne réponse

Et si on intégrait la feNO pour le choix de la 2^e 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 € -> 918,66 €
Soit économie de $1739,46 \times 12 = 20\ 873,52$ € /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

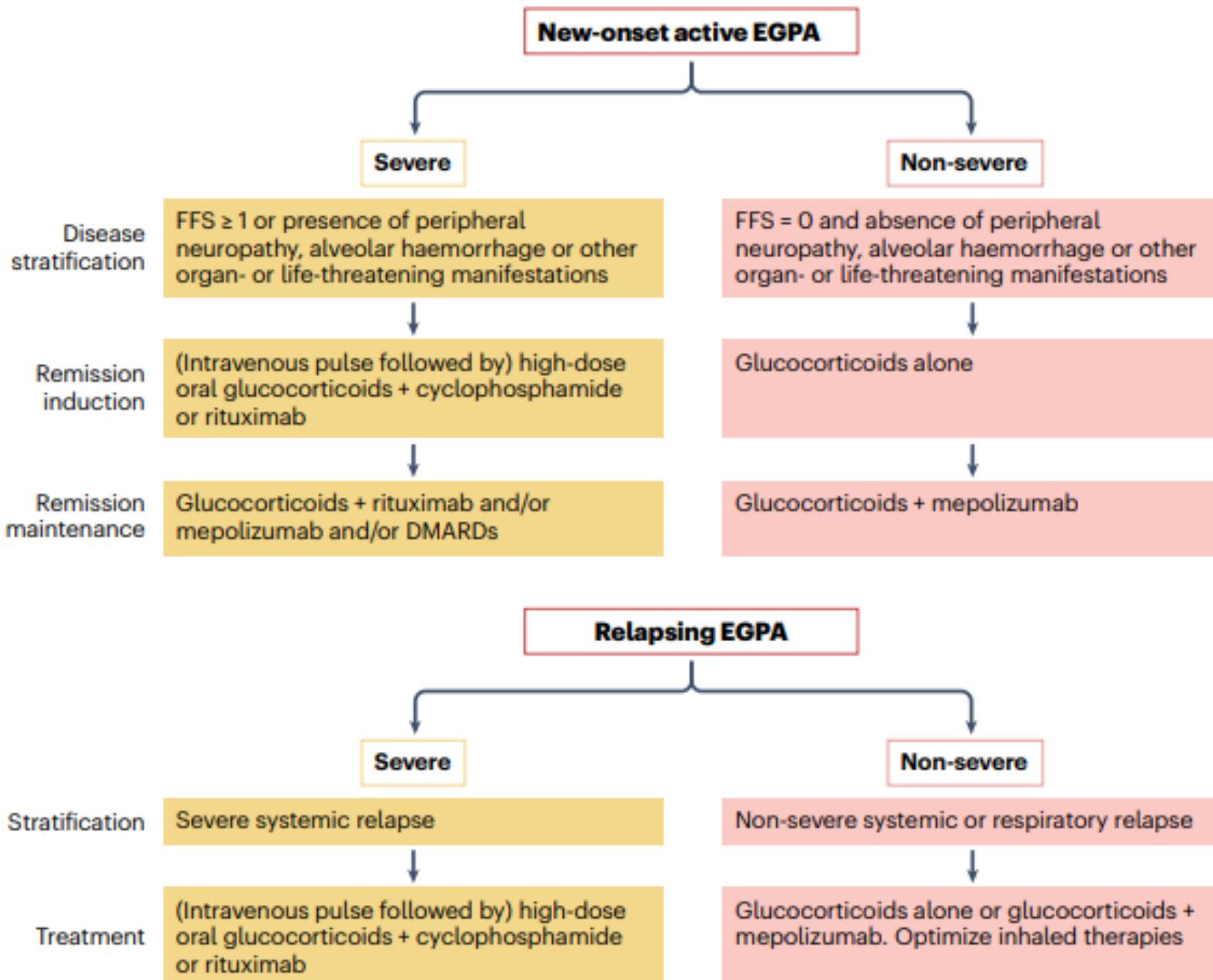
Après un suivi de 27.5 mois (IQR 16.0–46.3) :

- six patients (50%) sont en rémission complète
 - six patients s'aggravent sur le plan ORL : 1 chirurgie, 2 traitement local, 3 mepo 300
 - Aucune poussée de vascularite
-
- Importance du traitement local +++
 - Diminution peut-être faisable chez certains patients

Peut-on espacer les doses ?

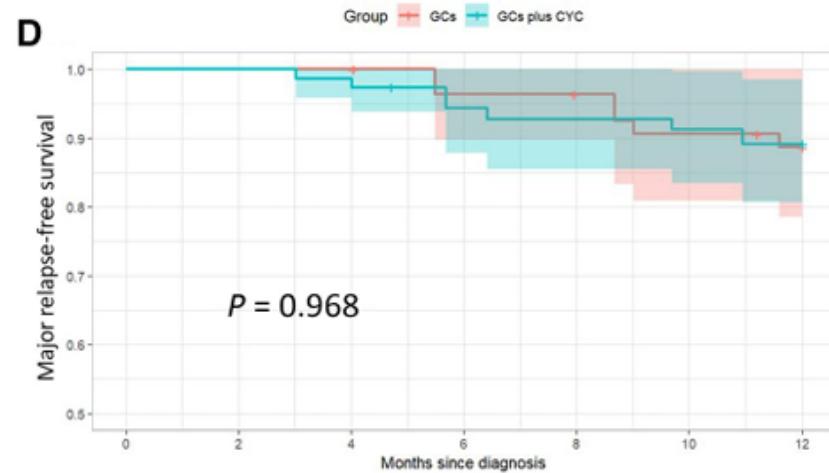
Depemokimab

- . 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 ?

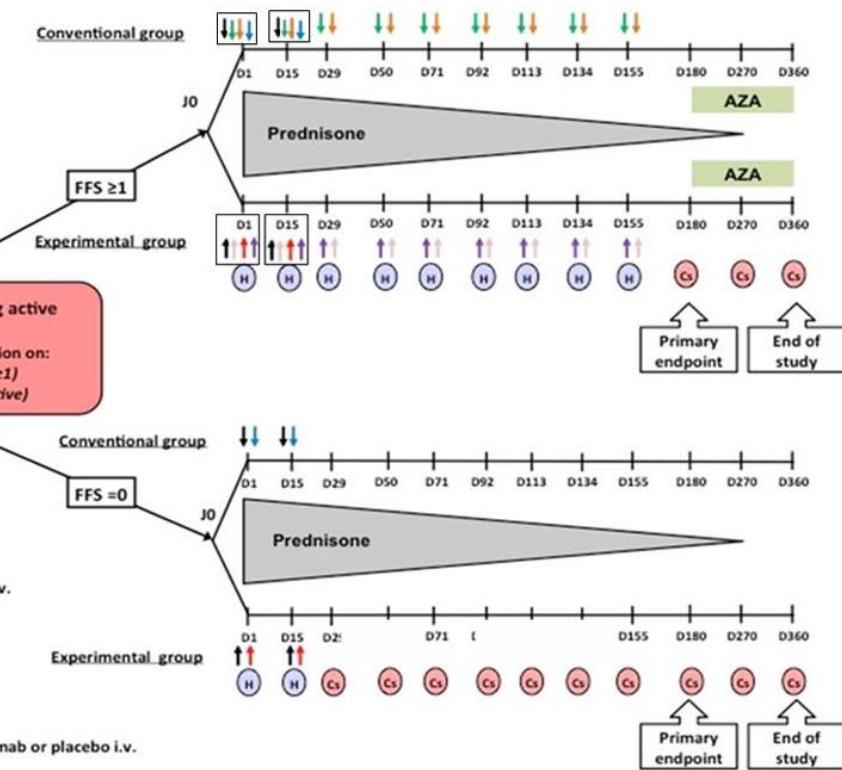
272 patients. Essai émulé



Variables	Events, n (%)			Crude analysis		Weighted analysis (IPTW)	
	All patients	GCs group	GCs plus CYC group	HR or OR (95% CI)	P-value	HR or OR (95% CI)	P-value
Overall population							
n	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) (n = 241) ^a	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							
n	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) (n = 96) ^a	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)
Remission				
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)
BVAS = 0				
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		
Prednisone ≤7.5 mg/d				
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^e ligne (proposition personnelle : benra ->teze->dipi ou bithérapie mepo+dipi ???)
- Intégrer si possible la feNO dans le choix du traitement en 2 ligne
- Participer à la recherche !!!!