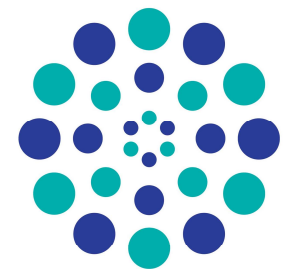


Table ronde GEPA



GFEV | GROUPE FRANÇAIS
D'ÉTUDE DES
VASCULARITES

Liens d'intérêt

- **Boards** : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, CSL Vifor, Novartis
- **Conférences** : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Janssen, Pfizer, CSL Vifor, Novartis
- **Frais de déplacement/congrès** : AstraZeneca, GlaxoSmithKline, CSL Vifor, Novartis

2022 EULAR recommendations and evidence-based guidelines

GEPA réfractaire ou en rechute

Chez les patients atteints de GEPA réfractaire ou en rechute, sans maladie active mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel, nous recommandons l'utilisation du **mépolizumab**.

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

Comment surveiller un patient sous mépolizumab ?

5 choses simples

1. Taux d'Eos
2. Dose de GCs
3. BVAS
4. ACT
5. SNOT-22

Asthma Control Test

Test de contrôle de l'asthme*

Ce test a pour objectif d'évaluer le contrôle de votre asthme. Il repose sur un questionnaire simple de 5 questions qui reflète le bien-être de la maladie sur votre vie quotidienne. Il vous suffit de calculer votre score total pour savoir si votre asthme est contrôlé...

Étape 1 : Entourez votre score pour chaque question et reportez le chiffre dans la case à droite. Veuillez répondre aussi sincèrement que possible. Ceci vous aidera, votre médecin et vous-même, à mieux comprendre votre asthme.

Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il gêné(e) dans vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ?					
Tout le temps	Le plupart du temps	Quelques fois	Rarement	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essouffé(e) ?					
Plus d'une fois par jour	Une fois par jour	2 à 4 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaine	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essouffement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?					
4 nuits ou + par semaine	2 à 3 nuits par semaine	Une nuit par semaine	1 ou 2 fois en tout	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple salbutamol, terbutaline) ?					
3 fois par jour ou plus	1 ou 2 fois par jour	2 ou 3 fois par semaine	1 fois par semaine ou moins	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Comment évaluez-vous votre asthme au cours des 4 dernières semaines ?					
Plus contrôlé de tout	Très peu contrôlé	Un peu contrôlé	Bien contrôlé	Totalement contrôlé	Points
1	2	3	4	5	
					Score total

Étape 2 : Additionnez vos points pour obtenir votre score total.

*ACTA, © 2002, by AstraZeneca Incorporated. Asthma Prevention / French. Clinical Study® is a trademark of AstraZeneca Incorporated. Test réservé aux patients asthmatiques de plus de 12 ans.

SNOT-22

SNOT 22 Sino-nasal Outcome Test (22 Questions)

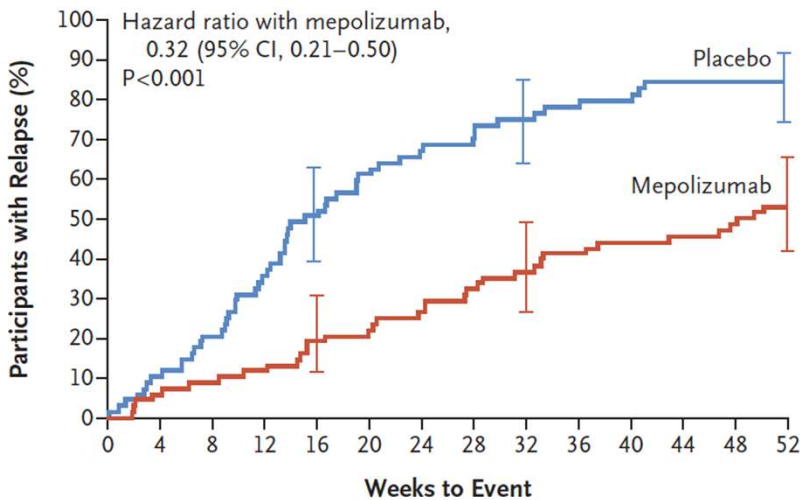
fort worth ent EAR NOSE THROAT & SINUS	No problem	Very mild problem	Mild or slight problem	Moderate problem	Severe problem	Problem as bad as I can be	Most important 5 items
1. Need to blow nose	0	1	2	3	4	5	
2. Sneezing	0	1	2	3	4	5	
3. Runny nose	0	1	2	3	4	5	
4. Cough	0	1	2	3	4	5	
5. Post nasal discharge (dripping at the back of your nose)	0	1	2	3	4	5	
6. Thick nasal discharge	0	1	2	3	4	5	
7. Ear fullness	0	1	2	3	4	5	
8. Dizziness	0	1	2	3	4	5	
9. Ear pain/pressure	0	1	2	3	4	5	
10. Facial pain/pressure	0	1	2	3	4	5	
11. Difficulty falling asleep	0	1	2	3	4	5	
12. Waking up at night	0	1	2	3	4	5	
13. Lack of a good night's sleep	0	1	2	3	4	5	
14. Waking up tired	0	1	2	3	4	5	
15. Fatigue during the day	0	1	2	3	4	5	
16. Reduced productivity	0	1	2	3	4	5	
17. Reduced concentration	0	1	2	3	4	5	
18. Frustrated/restless/irritable	0	1	2	3	4	5	
19. Sad	0	1	2	3	4	5	
20. Embarrassed	0	1	2	3	4	5	
21. Sense of taste/smell	0	1	2	3	4	5	
22. Blockage/congestion of nose	0	1	2	3	4	5	
TOTAL SNOT 22 SCORE	0						

Que faire en cas de réponse insuffisante au mepolizumab ?

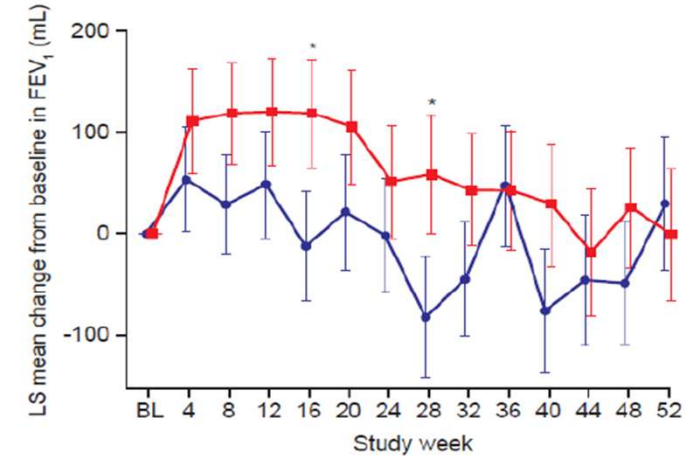
3 situations possibles

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

Time to 1st relapse

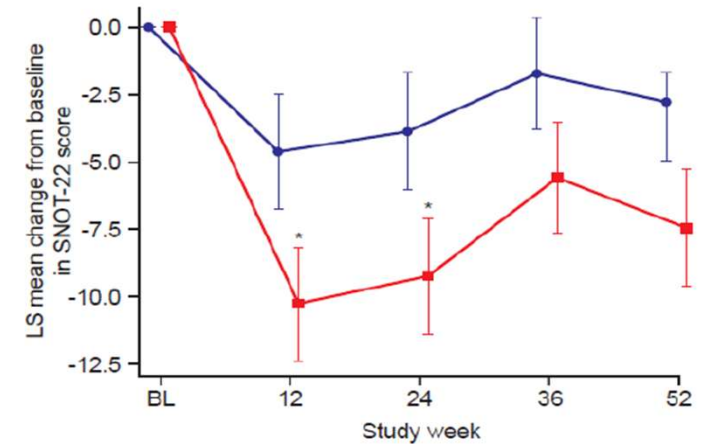


Changes in FEV₁ during follow-up



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 mepolizumab ?

Discussions possibles en pratique

- Augmenter la dose de mepolizumab à 300 mg/mois si le traitement a été initié à 100 mg/mois
- Envisager une chirurgie de la polypose sous ant-IL-5 en cas de réponse ORL dissociée
- Passer à un autre anti-IL-5 : benralizumab (anti-IL-5R)
- Passer à une autre classe thérapeutique : dupilumab (anti-IL-4Ra), tezepelumab (anti-TSLP)

Que faire en cas de réponse insuffisante au mépolizumab ?

Discussions possibles en pratique

- **Augmenter la dose de mépolizumab à 300 mg/mois si le traitement a été initié à 100 mg/mois**
- Envisager une chirurgie de la polypose sous ant-IL-5 en cas de réponse ORL dissociée
- Passer à un autre anti-IL-5 : benralizumab (anti-IL-5R)
- Passer à une autre classe thérapeutique : dupilumab (anti-IL-4Ra), tezepelumab (anti-TSLP)

Augmentation de la dose de mépôlizumab

Critères d'inclusion

- Patients atteints de GEPA
- Initialement traités par mépôlizumab à raison de 100 mg par mois
- Ayant reçu une augmentation de la dose à 300 mg par mois en raison d'une réponse insuffisante

27 patients inclus

Durée médiane du traitement par mépôlizumab à 100 mg par mois : 17,2 mois [IQR 6,9-34]

Réponse complète

BVAS = 0 et GC ≤ 4 mg/jour

Réponse partielle

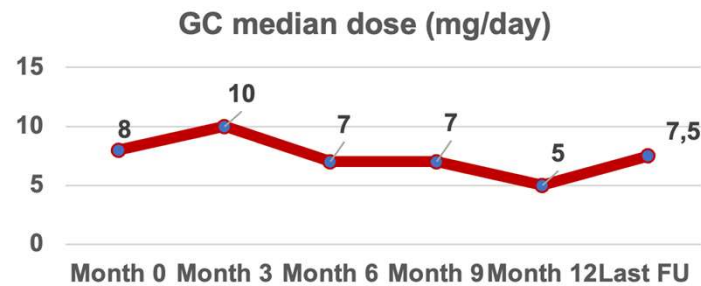
BVAS = 0 et GC > 4 mg/jour

Augmentation du mépôlizumab pour :

Asthme non contrôlé : 78 %

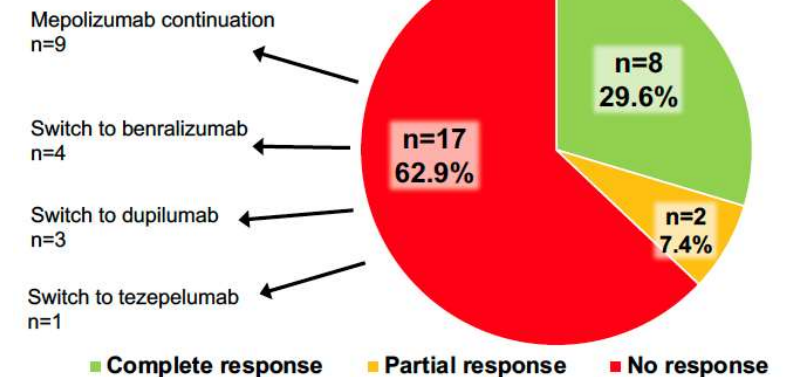
Manifestations ORL : 41 %

Dose de prednisone 8 mg/jour

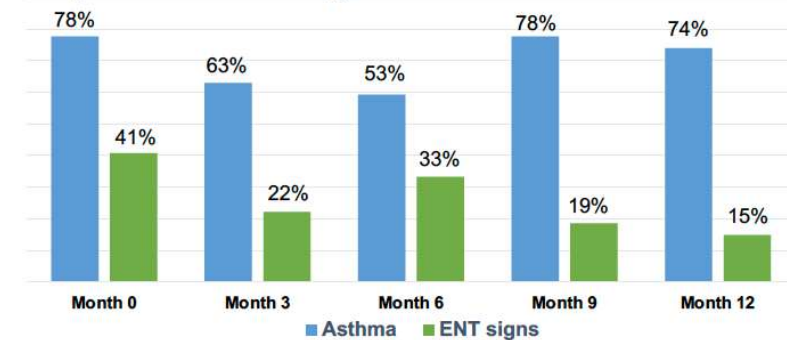


L'augmentation de la dose de mépôlizumab de 100 à 300 mg par mois n'a entraîné une réponse complète que dans 30 % des cas

Response rate to mepolizumab dose increase to 300 mg/month



Proportion of patients with persistent uncontrolled asthma and ENT manifestations on mepolizumab 300 mg/month



Pallotti, ACR Convergence, 2024

Que faire en cas de réponse insuffisante au mepolizumab ?

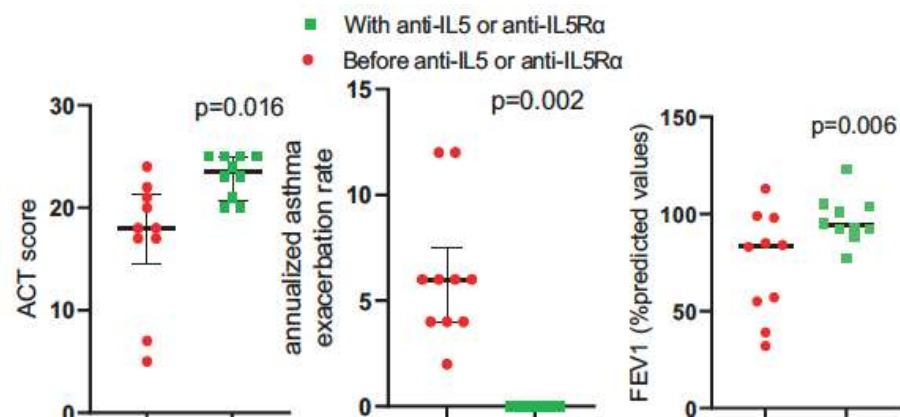
Discussions possibles en pratique

- Augmenter la dose de mepolizumab à 300 mg/mois si le traitement a été initié à 100 mg/mois
- **Envisager une chirurgie de la polypose sous ant-IL-5 en cas de réponse ORL dissociée**
- Passer à un autre anti-IL-5 : benralizumab (anti-IL-5R)
- Passer à une autre classe thérapeutique : dupilumab (anti-IL-4Ra), tezepelumab (anti-TSLP)

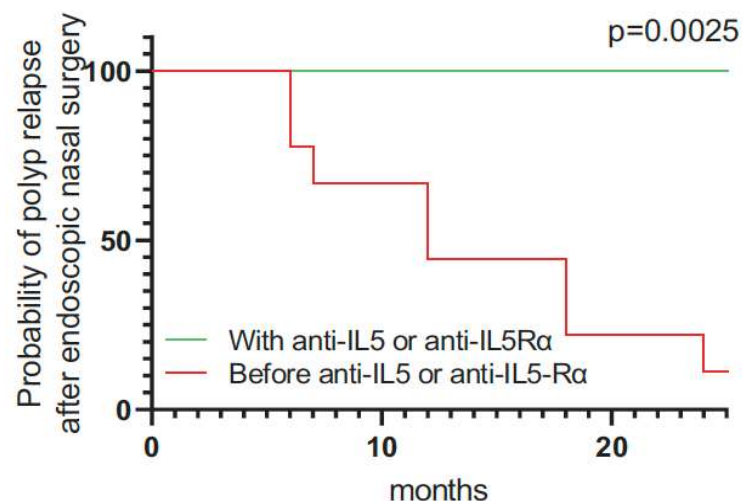
Effet durable de la chirurgie des sinus en complément d'un traitement par IL-5/IL-5R dans les cas de PNS

Étude rétrospective évaluant les effets de la chirurgie des sinus chez des patients présentant une réponse significative au traitement anti-IL5/IL-5R contre l'asthme, mais pas pour la polypose nasale

10 patients inclus, dont 8 avaient subi une chirurgie des sinus avant le début du traitement anti-IL-5/IL-5R
Six mois après la biothérapie, tous ont eu une réponse favorable sur l'asthme, mais pas d'efficacité sur la PNS



Chirurgie des sinus réalisée 18,4 [11,2–27,2] mois après le début de la biothérapie



Délai avant la récurrence des polypes significativement plus long après chirurgie chez les patients traités par anti-IL-5/IL-5R par rapport aux mêmes patients avant la biothérapie

Guilleminault, Allergy, 2023

Place de la chirurgie dans les atteintes rhinosinusiennes dans la GEPA

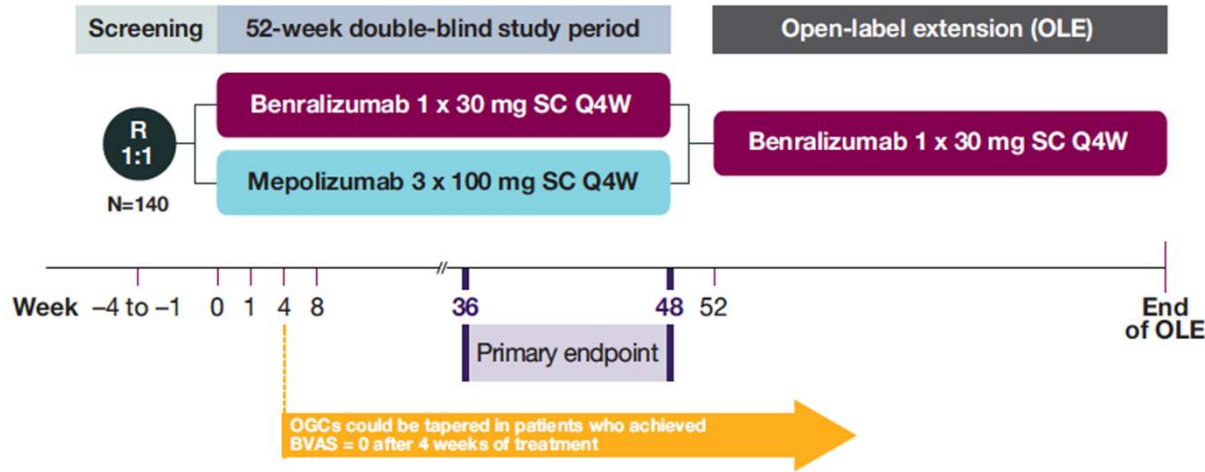
Recommandation	% approbation	Niveau d'accord
En cas de symptômes ORL invalidants malgré un traitement médical bien conduit, une chirurgie doit être discutée si le patient n'a jamais été opéré ou si la récurrence est tardive. Si le patient a déjà été opéré, et d'autant plus si la récurrence est précoce, une biothérapie anti-IL-5/IL-5R peut être discutée d'emblée.	100	9,4 ± 0,8
Chez les patients présentant une réponse dissociée aux anti-IL-5/IL-5R (bonne pour l'asthme et insuffisante pour la polyposse nasosinusienne), une nouvelle chirurgie en association à la poursuite des anti-IL-5/IL-5R peut être proposée	97,7	9,2 ± 0,9

Que faire en cas de réponse insuffisante au mépolizumab ?

Discussions possibles en pratique

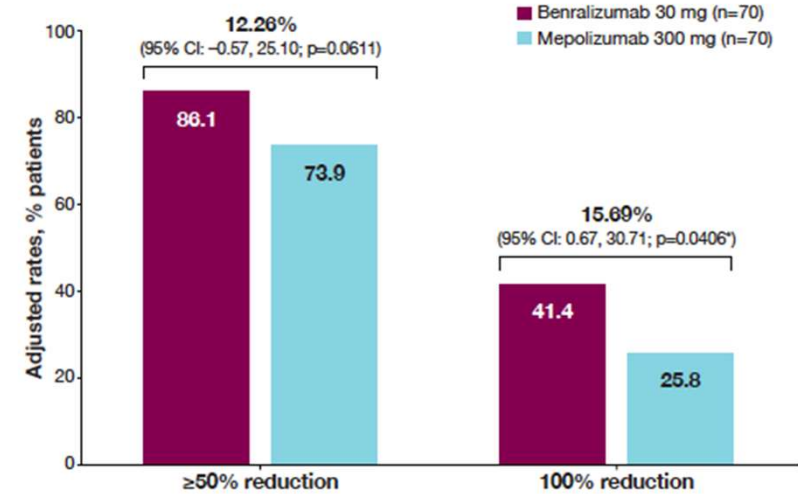
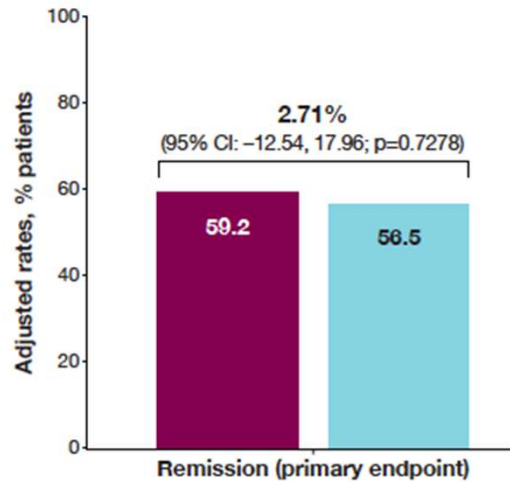
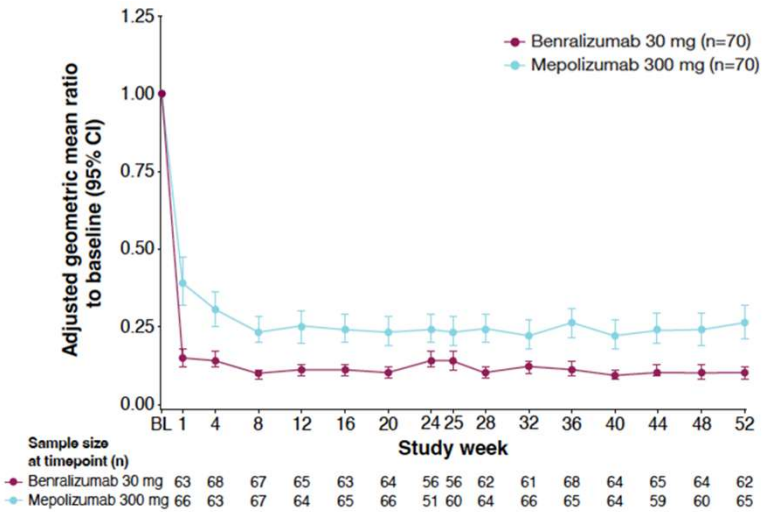
- Augmenter la dose de mépolizumab à 300 mg/mois si le traitement a été initié à 100 mg/mois
- Envisager une chirurgie de la polypose sous ant-IL-5 en cas de réponse ORL dissociée
- **Passer à un autre anti-IL-5 : benralizumab (anti-IL-5R)**
- Passer à une autre classe thérapeutique : dupilumab (anti-IL-4Ra), tezepelumab (anti-TSLP)

Benralizumab au cours de la GEPA



Étude de phase 3 MANDARA comparant l'efficacité et la sécurité du benralizumab à celles du mépolizumab chez les patients atteints d'EGPA récidivant ou réfractaire

140 patients randomisés

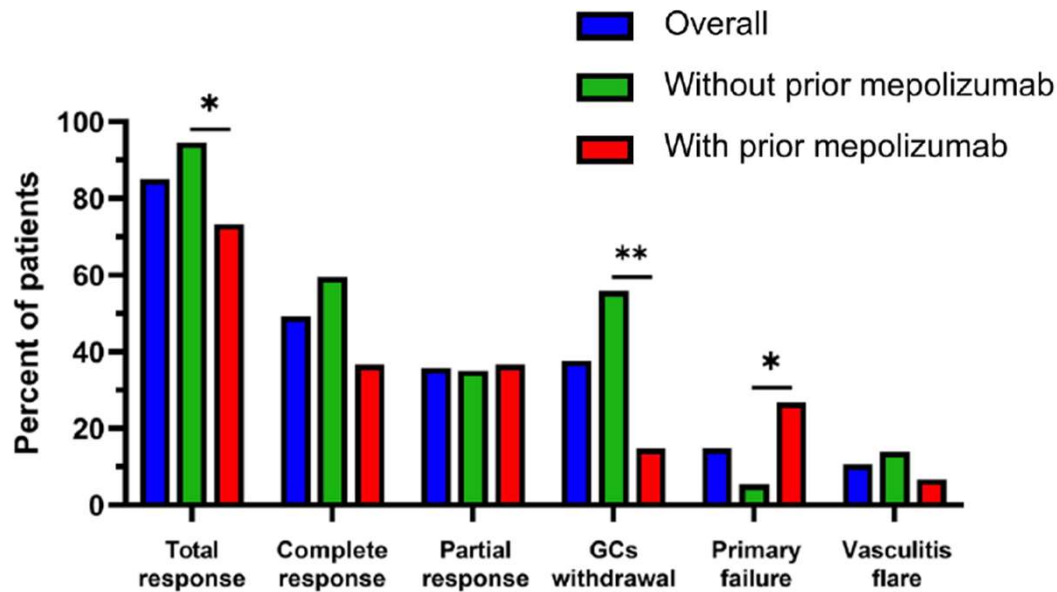


Wechsler, NEJM, 2024

Benralizumab en vraie vie

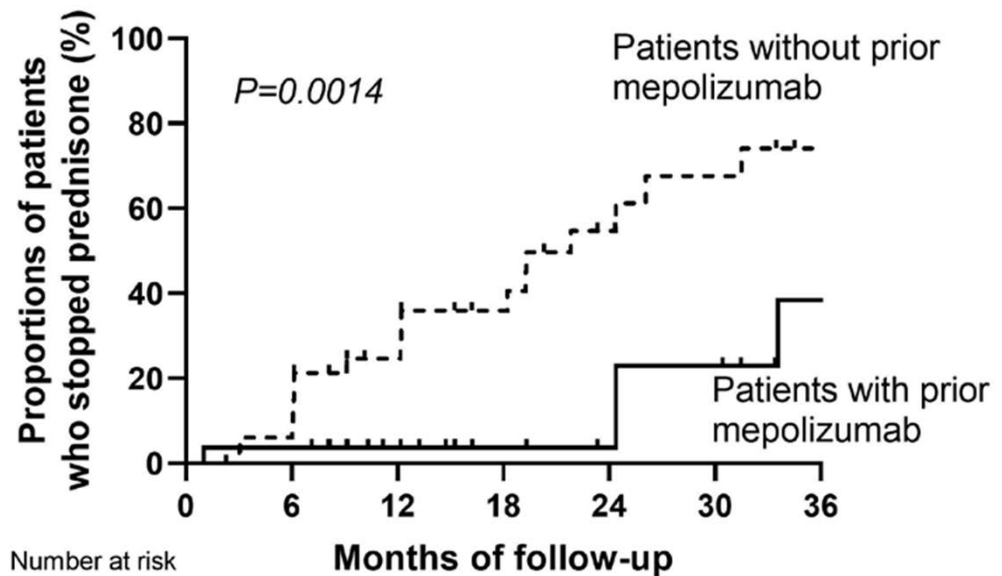
68 patients inclus, dont 31 (46%) en échec après mépolizumab

Benralizumab justifiée par un asthme non contrôlé dans 81% des cas, des symptômes ORL persistants dans 40% des cas et une dépendance aux glucocorticoïdes dans 74%



Benralizumab semblant être efficace de l'asthme réfractaire ou les manifestations ORL en cas de GEPA, permettant une épargne en GC

Moins efficace après l'échec du mépolizumab +++

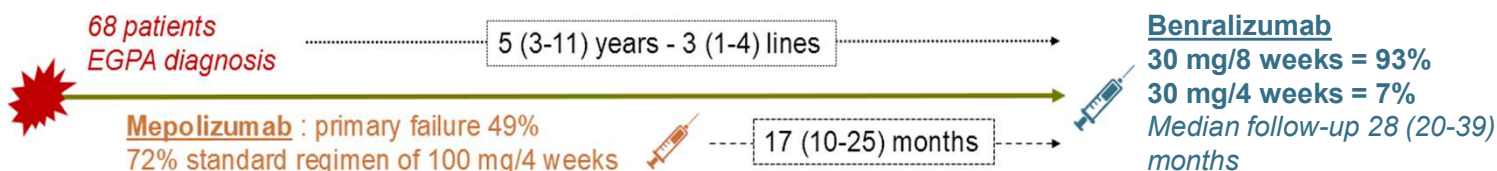


Cottu, Ann Rheum Dis, 2023

Switch de l'anti-IL-5 à l'anti-IL5R

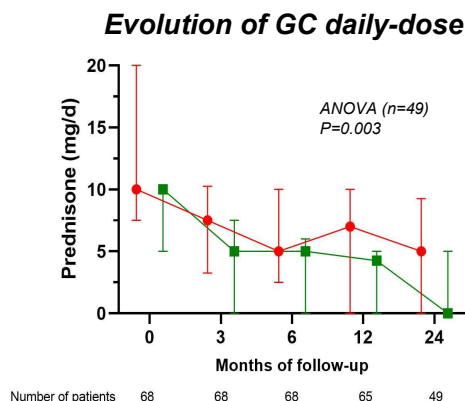
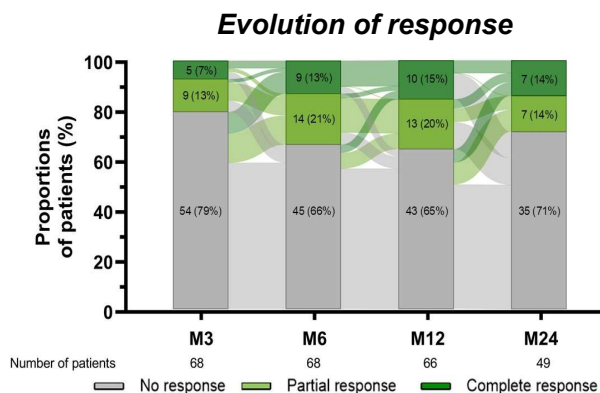
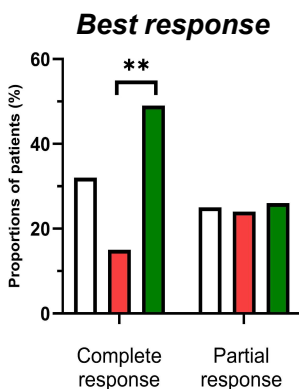
Critères d'inclusion

- Patients atteints d'EGPA
- Ayant initialement reçu un traitement par mépolizumab
- Qui sont passés au benralizumab en raison d'un échec primaire ou d'une perte de réponse secondaire au mépolizumab



At Benralizumab initiation
 Asthma 85%, ENT 38% BVAS 4 (2-4) GC 93%: 10 (7,5-15) mg/d
 Eosinophiles 130 /mm³ ANCA 10% IS 35%: MTX 16%, AZA 7%, MMF 7%

- █ Total
- █ Primary failure to mepolizumab
- █ Loss of response to mepolizumab



Le passage au benralizumab après l'échec du mépolizumab s'est avéré efficace chez 1/3 des patients, bien que les réponses varient au fil du temps

Place des anti-IL-5/IL-5R au cours de la GEPA

Recommandation	% approbation	Niveau d'accord
La prescription d'une stratégie anti-IL-5/IL-5R doit reposer sur une évaluation multi-disciplinaire impliquant en particulier un interniste, pneumologue et/ou ORL.	96,2	9,4 ± 0,9
En cas de persistance d'un asthme ou d'une polypose naso-sinusienne mal contrôlé malgré un traitement local maximal bien administré et le contrôle des comorbidités, a fortiori si le maintien de la corticothérapie orale est justifié par ce mauvais contrôle, la mise sous anti-IL-5 ou anti-IL-5R doit être envisagée.	98,0	9,6 ± 0,7

Place des anti-IL-5/IL-5R et des autres biothérapies* de l'asthme au cours de la GEPA

Recommandation	% approbation	Niveau d'accord
En cas d'échec d'un anticorps anti-IL-5/IL-5R pour asthme sévère et/ou polypose au cours de la GEPA, une prise en charge spécialisée en pneumologie et/ou en ORL est nécessaire avant d'envisager toute modification de biothérapie*.	98,1	9,5 ± 1,0
En cas d'échec d'un anticorps anti-IL-5/IL-5R au cours de la GEPA, le remplacement par un autre anticorps anti-IL-5/IL-5R est à privilégier avant d'envisager une autre biothérapie*.	97,7	8,8 ± 1,7

Place des anti-IL-5/IL-5R et des autres biothérapies* de l'asthme au cours de la GEPA

Recommandation	% approbation	Niveau d'accord
En cas de GEPA avec asthme et/ou polypose nasosinusienne mal contrôlé malgré un traitement par anti-IL-5/IL-5R et un traitement local optimal , il est recommandé de discuter de l'utilisation du dupilumab ou du tezepelumab avec un centre de référence ou de compétence.	100	9,5 ± 0,8
L' omalizumab (anti-IgE) n'est pas recommandé dans le traitement de la GEPA.	100	9,6 ± 1,0

Que faire en cas de réponse insuffisante au mepolizumab ?

Discussions possibles en pratique

- Augmenter la dose de mepolizumab à 300 mg/mois si le traitement a été initié à 100 mg/mois
- Envisager une chirurgie de la polypose sous ant-IL-5 en cas de réponse ORL dissociée
- Passer à un autre anti-IL-5 : benralizumab (anti-IL-5R)
- **Passer à une autre classe thérapeutique : dupilumab (anti-IL-4Ra), tezepelumab (anti-TSLP), combinaison de biothérapies**

Blocage de la voie de signalisation IL-4/IL-13

51 patients inclus

Symptômes ORL invalidants chez 92%

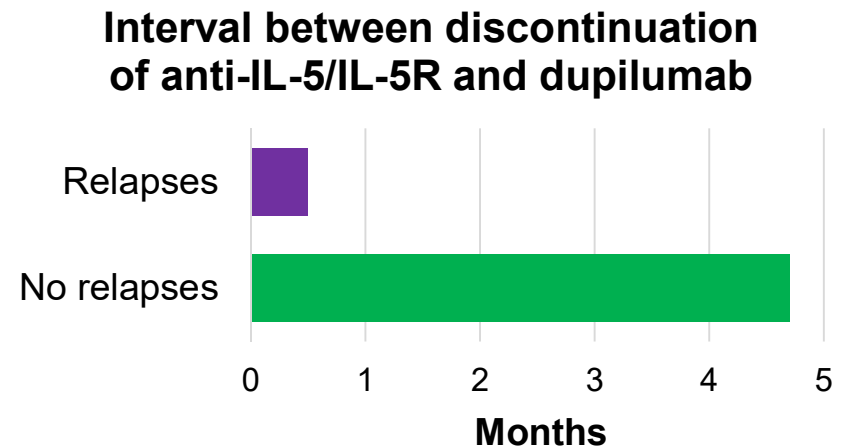
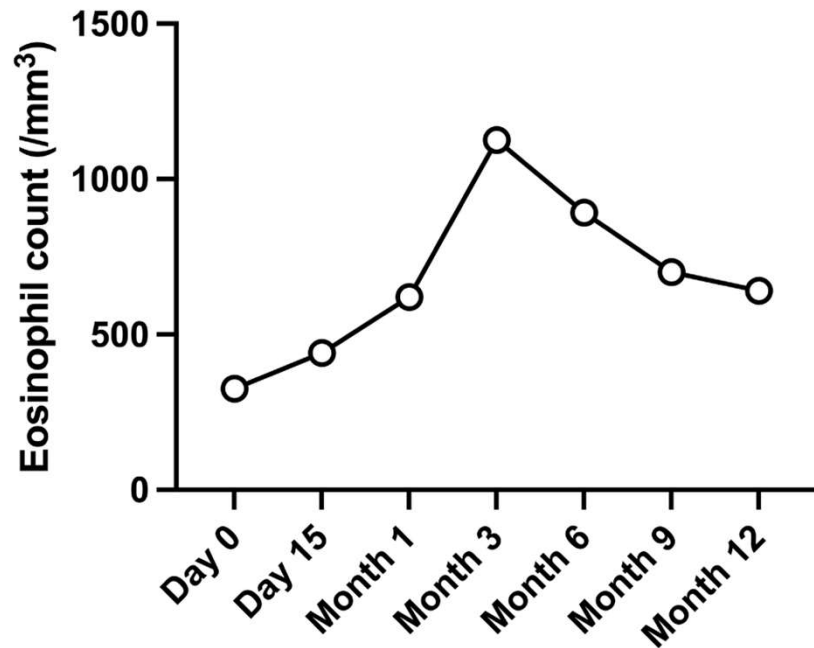
35% ont eu des effets indésirables, dont deux effets secondaires graves

Eosinophilie sous dupilumab chez 67%, pic à 13 (IQR 4-36) semaines et associée à une rechute chez 41%

Réponse complète dans 41% et réponse partielle dans 24%

Rechute de la GEPA sous dupilumab dans 31%, associée à une éosinophilie sanguine dans 88% des cas

Temps 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

Anticorps monoclonal anti-TSLP

Étude rétrospective multicentrique européenne incluant des patients GEPA réfractaires ou en rechute

20 patients analysés, après échec d'un anti-IL-5/IL-5R dans 90% et du dupilumab dans 30%

Indication : asthme mal contrôlé (90%), polypose nasosinusienne mal contrôlée (65%)

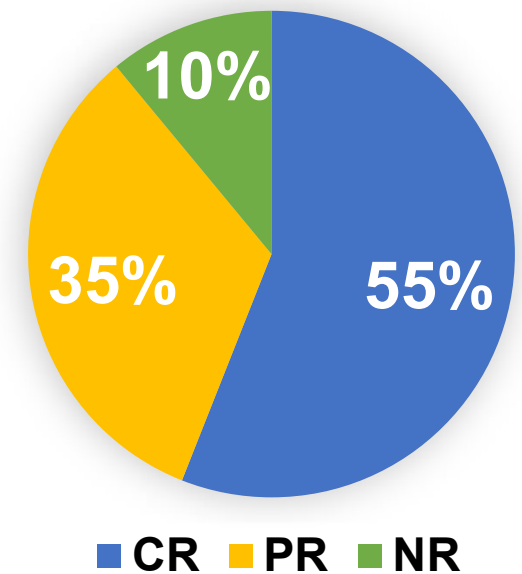
Amélioration clinique : BVAS médian de 3,5 → 0

Gain fonctionnel respiratoire : FEV₁ de 77 → 85% (+10%)

Réduction de la corticothérapie : 10 → 1,9 mg/j (-81%)

Tolérance : 35% d'effets indésirables mineurs, 15% de rechutes (asthme/ORL)

Signal modéré d'éosinophilie médicamenteuse à explorer



Poux, ACR Convergence, 2024

Combinaison de biothérapies

Étude rétrospective multicentrique européenne

16 patients GEPA traités par **dupilumab + anti-IL-5/IL-5R** (mépilizumab ou benralizumab) pour une maladie **réfractaire ou en rechute**

Efficacité : BVAS médian 0 atteint à 6 mois

Réponse complète dans 62,5%, partielle dans 12,5%, pas de réponse dans 25%

Réduction de la corticothérapie : 10 → 2,5 mg/j, mais sevrage complet chez 1/10

Tolérance satisfaisante : aucun événement grave, 2 EI légers

Éosinophilie sous dupilumab contrôlée par ajout d'anti-IL-5/IL-5R

Combinaison semblant bien tolérée et potentiellement efficace dans la GEPA réfractaire, en cas de manifestations persistantes sous anti-IL-5/IL-5R seuls

Amélioration clinique plus marquée **après 6 mois de traitement**