Classification des Rechutes de Granulomatose Éosinophilique avec Polyangéite après 2 ans de traitement par une thérapie anti-IL-5/IL-5 Récepteur

Christian Pagnoux[1], Arnaud Bourdin[2], Bernhard Hellmich[3], Nader Khalidi[4], David J. Jackson[5], David R. W. Jayne[6], Parameswaran Nair[4], Ulrich Specks[7], Benjamin Terrier[8*], Lena Börjesson Sjö[9], Priya Jain[10], Aadarsh Lal[11], Sofia Necander[9], Claire Walton[12], Michael E. Wechsler[13], Peter A. Merkel[14]

[1]Mount Sinai Hospital, University Health Network, Toronto, and Canadian Vasculitis Research Network (CanVasc), Toronto, ON, Canada; [2]Department of Respiratory Diseases, Montpellier University Hospitals, Arnaud de Villeneuve Hospital, Montpellier, France; [3]Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie, Pneumologie, Nephrologie und Diabetologie, Medius Kliniken, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen, Kirchheim unter Teck, Germany; [4]Department of Medicine, McMaster University and St. Joseph's Healthcare, Hamilton, ON, Canada; [5]Guy's Severe Asthma Centre, Guy's and St Thomas' NHS Trust, London, and School of Immunology and Microbial Sciences, King's College London, London, UK; [6]Department of Medicine, University of Cambridge, Cambridge, UK; [7]Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, and Thoracic Research Disease Unit, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, MN, USA; [8]Department of Internal Medicine, National Referral Center for Rare Systemic Autoimmune Diseases, Hospital Cochin, and Université Paris Cité, Paris, France; [9]Late-Stage Respiratory and Immunology, BioPharmaceuticals R&D, AstraZeneca, Gothenburg, Sweden; [10]BioPharmaceuticals Medical, AstraZeneca, Cambridge, UK; [11]Respiratory & Immunology, AstraZeneca, Bengaluru, Karnataka, India; [12]Late-Stage Respiratory and Immunology, BioPharmaceuticals R&D, AstraZeneca, Cambridge, UK; [13]Department of Medicine, National Jewish Health, Denver, CO, USA; [14]Division of Rheumatology, Department of Medicine, and the Division of Epidemiology, Department of Biostatistics, Epidemiology, and Informatics, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

Numéro de poster : 314

Introduction

- La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) est une maladie rare, inflammatoire, caractérisée par un asthme, une éosinophilie et une vascularite nécrosante des vaisseaux de petits à moyens calibres
- Les résultats de la période en double aveugle (DB) d'1 an et de la période d'extension en ouvert (OLE) de l'essai MANDARA[1] chez des patients atteints de GEPA récidivante ou réfractaires démontrent que :
  - Plus de 60% des patients avec une maladie active non-sévère à l'inclusion ont obtenu la rémission
  - Plus de 40% des patients ont arrêté la corticothérapie orale (CSO) après un traitement par thérapie anti-interleukine-5/intereuline-5 récepteur (anti-IL-5/IL-5R)

Objectif

Décrire les sous-types de rechutes survenues chez les patients au cours de la période en double aveugle (DB) et de la première année de la phase d'extension en ouvert (OLE).

Matériels supplémentaires

Scannez le QR code pour obtenir une copie des ces documents.

Les documents obtenus via ce QR code sont réservés à un usage personnel et ne peuvent pad être reproduits sans la permission des auteurs de ce poster

*Adresse email de l'auteur correspondant: benjamin.terrier@aphp.fr

Présenté au congrès de la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI)
10-12 décembre 2025, France

Méthodes

Design de l'essai MANDARA (NCT04157348)

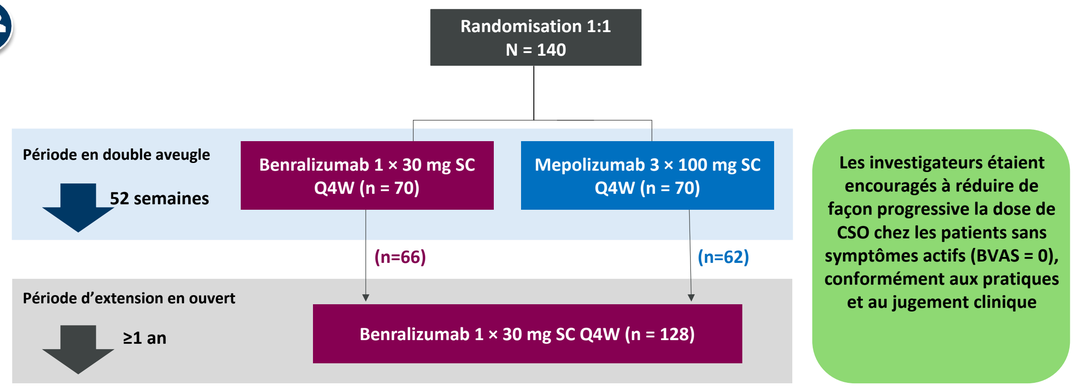
Critères d'éligibilité clés

Inclusion

- ≥18 ans
- Diagnostic de GEPA basé sur la présence d'asthme et d'éosinophilie avec ≥2 caractéristiques supplémentaires de la GEPA
- Antécédents de GEPA récidivante ou réfractaire traitée par corticothérapie orale (CSO ≥7.5 mg/jour) ± traitement stable par immunosuppresseurs pendant ≥4 semaines avant la randomisation

Exclusion

- Manifestation active menaçant un organe ou le pronostic vital dans les 3 mois avant le screening ou la randomisation



Les investigateurs étaient encouragés à réduire de façon progressive la dose de CSO chez les patients sans symptômes actifs (BVAS = 0), conformément aux pratiques et au jugement clinique

Voir le **Tableau supplémentaire S1** pour les caractéristiques démographiques et cliniques à l'entrée de la période en double aveugle

Définition des rechutes et classification

Définition

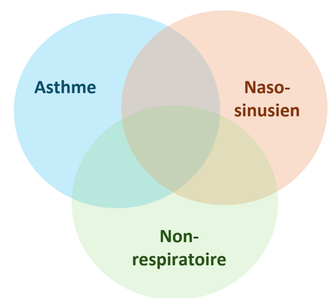
Une rechute était définie par une maladie active (BVAS >0), OU des symptômes d'asthme actif (Asthma Control Questionnaire [ACQ]-6), OU des symptômes nasaux actifs (Questionnaire sur les symptômes naso-sinusiens), plus l'un des éléments suivants :

- Augmentation de la dose de CSO >4 mg/jour
- Initiation ou augmentation d'autres immunosuppresseurs
- Hospitalisation pour une aggravation de la GEPA

Chaque rechute a été examinée par le comité de supervision de l'étude et catégorisée de manière standardisée.

Asthme	Naso-sinusien	Non-respiratoires
Sifflements selon le BVAS ou augmentation du score ACQ-6	Items du BVAS relatifs aux sinus ou au nez	Items du BVAS autres que les sifflements ou l'atteinte naso-sinusienne

Classification



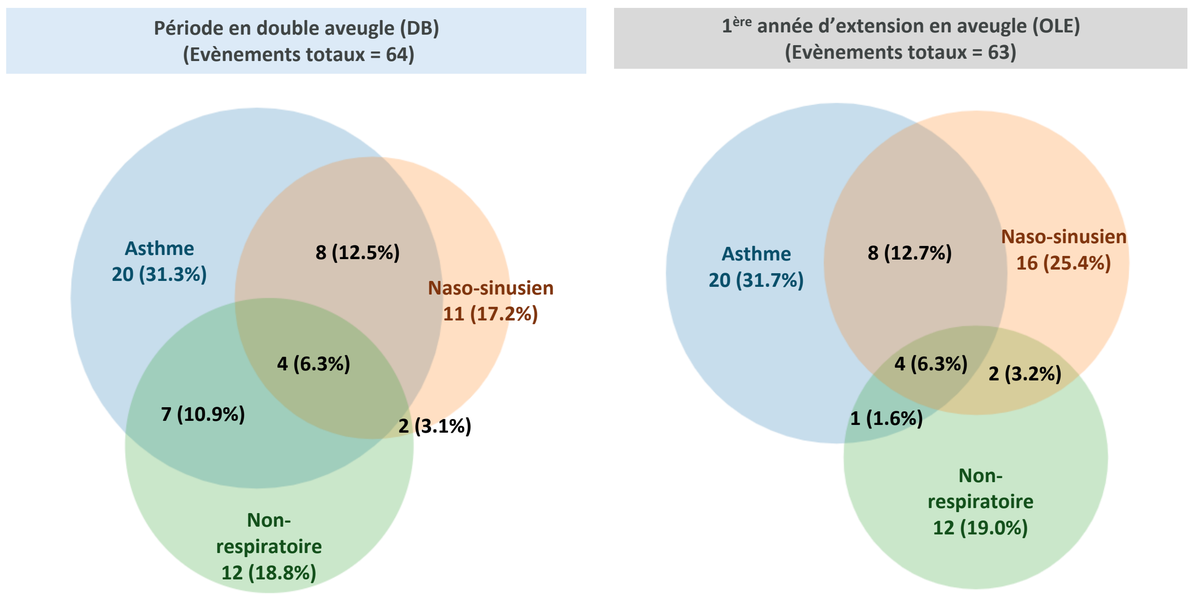
7 catégories de rechute, incluant les combinaisons

Résultats

Proportion de patients ayant présenté une rechute de la GEPA et nombre de rechute par groupe de traitement

	Proportion de patients ayant présenté une rechute de GEPA, n/N (%)		Nombre de rechute, n		
	DB	OLE	DB	OLE	DB + OLE
Benralizumab/benralizumab	21/70 (30.0)	15/66 (22.7)	34	26	60
Mepolizumab/benralizumab	21/70 (30.0)	20/62 (32.3)	30	37	67

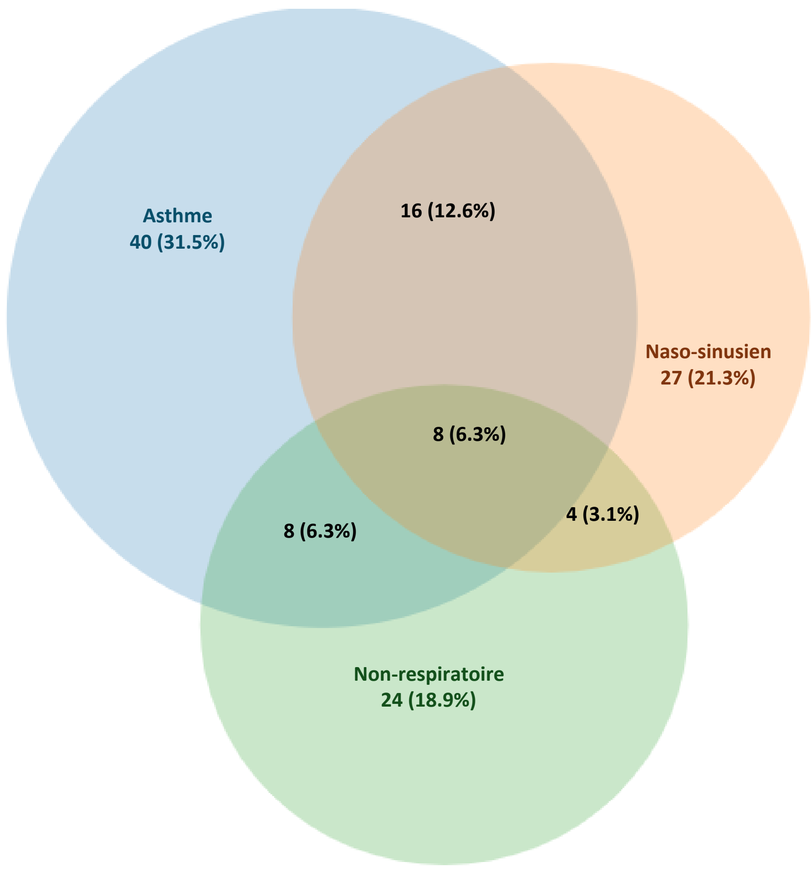
Proportion (%) des sous types de rechutes chez les patients atteints de GEPA



Les sous-types de rechutes étaient similaires entre les périodes en double aveugle (DB) et en ouvert (OLE), bien qu'il y ait eu 6 rechutes de moins concernant l'asthme et non liées aux voies respiratoires, et 5 rechutes naso-sinusiennes de plus, durant la première année de l'OLE.

Proportion (%) de sous types de rechute chez les patients avec une GEPA

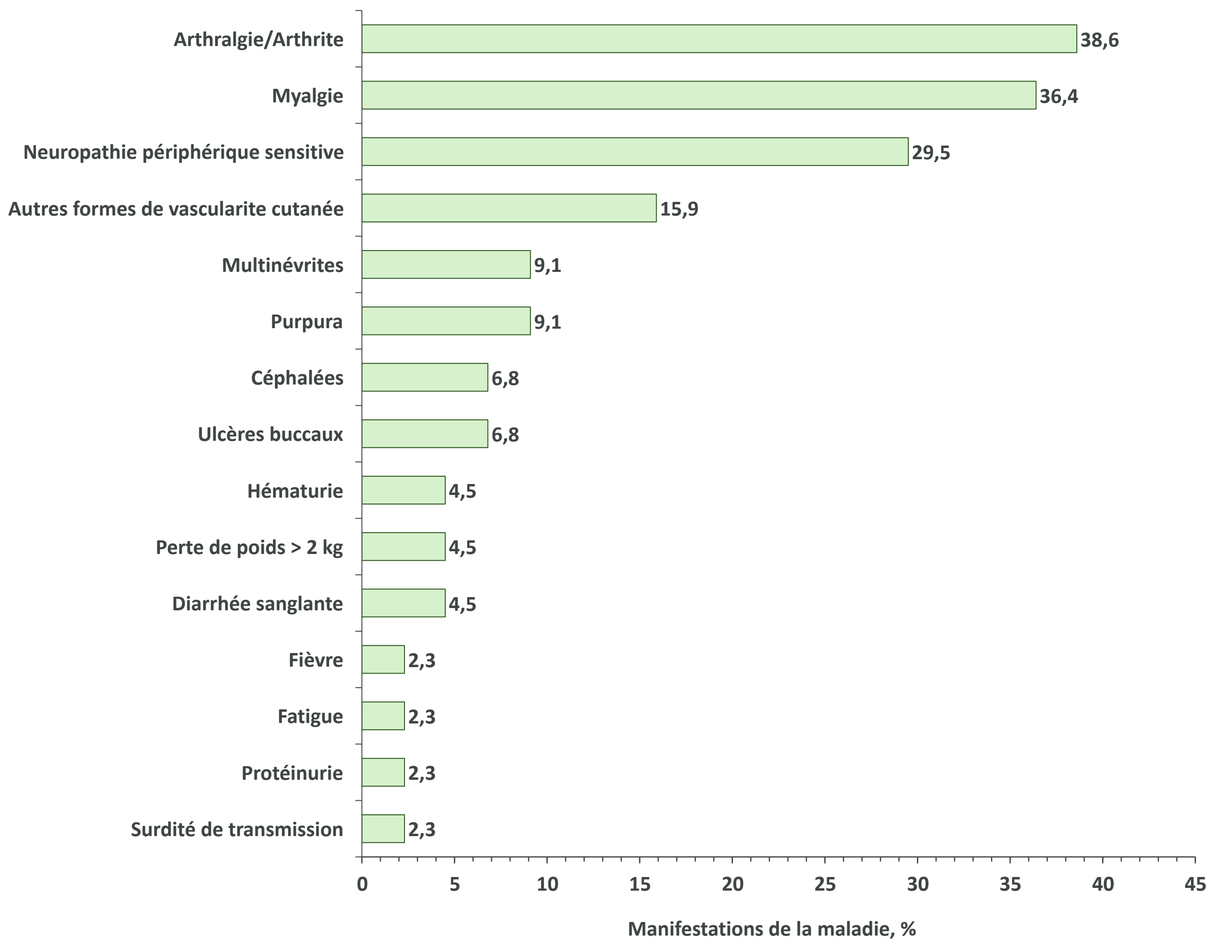
Période en double aveugle + 1ère année de l'extension en ouvert (évènements totaux = 127)



Sur les 2 années de traitement, 103 (81.1%) rechutes impliquaient l'asthme et/ou une atteinte naso-sinusienne

Voir **Figure Supplémentaire S1** pour le résumé des caractéristiques des rechutes, sous forme de heatmap

Manifestation de la maladie lors des rechutes non liées aux voies respiratoires [a] sur une période de 2 ans



[a] Les rechutes peuvent être associées à plus d'une manifestation de la maladie. Nombre total d'épisodes de rechute dans la catégorie « rechutes non liées aux voies aériennes » N = 44.

Voir **Figure Supplémentaire S2** pour les manifestations de la maladie lors des rechutes non liées aux voies respiratoires, par groupe de traitement

Conclusions

- Chez les patients atteints de GEPA traités par des thérapies anti-IL-5/IL-5R, la majorité des rechutes sont liées aux voies respiratoires, incluant des rechutes d'asthme et/ou naso-sinusiennes
- Les rechutes les plus fréquentes non liées aux voies respiratoires étaient les arthralgies/arthrites, les myalgies et les neuropathies périphériques sensitives
- Les mécanismes sous-jacents des rechutes liées et non liées aux voies respiratoires chez les patients recevant des thérapies anti-IL-5/IL-5R sont mal élucidés et nécessitent des investigations supplémentaires
- Ces résultats apportent un éclairage sur les caractéristiques des rechutes chez les patients atteints de GEPA sous thérapies anti-IL-5/R

Déclaration de conflits d'intérêts

CP déclare avoir reçu des honoraires de conseil et de conférencier de Amgen, GSK, Otsuka et Pfizer; avoir siégé à des comités consultatifs pour Amgen, AstraZeneca, CSL Vifor, GSK, Novartis, NS Pharma et Otsuka; et avoir reçu des subventions éducatives de GSK, Otsuka et Pfizer. **AB** déclare avoir reçu des honoraires de consultance et de conférencier de Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Novartis, Sanofi Regeneron; et des subventions de recherche de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim et GSK. **BH** déclare avoir reçu des honoraires de conférencier et/ou de conseil de AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Chugai, GSK, InflaRx, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Phadia, Roche et CSL Vifor. **NK** déclare avoir reçu des honoraires de conseil et des financements de recherche de AbbVie, Bristol Myers Squibb et Sanofi; des honoraires de conseil uniquement de GSK, Mallinckrodt Pharmaceuticals, Otsuka Pharmaceuticals et Roche. **DJJ** déclare avoir reçu des honoraires de consultance et de conférencier de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK et Sanofi Regeneron; et des subventions de recherche de AstraZeneca. **DRWJ** déclare avoir reçu des honoraires de conférencier et/ou de conseil de Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, ChemoCentryx, Chugai, GSK, Novartis, Roche, Takeda et Vifor Pharma; et être membre de comités consultatifs pour Aurinia, Chinook, GSK et Takeda. **PN** déclare que son institution a reçu des financements (grants) de AstraZeneca, Cyclomedica, Equillium, Foresee, Genentech, Sanofi et Teva; il a également reçu des honoraires de Arrowhead Pharmaceuticals, AstraZeneca, CSL Behring, GSK et Sanofi. **US** déclare avoir reçu des honoraires de conseil de Amgen, argenx, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim et CSL Vifor; et des subventions de recherche de Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Genentech, GSK, NorthStar Medical Radioisotopes, Novartis et NS Pharma. **BT** déclare avoir reçu des honoraires de conseil de AstraZeneca, GSK, Novartis et Vifor Pharma. **LBS**, **PJ**, **AL**, **SN** et **CW** sont employés par AstraZeneca et peuvent détenir des actions ou des options d'achat d'actions. **MEW** déclare avoir reçu des honoraires de conseil, de participation à des comités consultatifs ou de conférencier des organismes suivants : Allakos, Amgen, Areteia Therapeutics, Arrowhead Pharmaceuticals, AstraZeneca, Avalo Therapeutics, Celldex, Connect Biopharma, Eli Lilly,Equilium,GSK, Incyte, Kinaset, Kymera, Merck, Phylaxis, Pulmatrix, Rapt Therapeutics, Recludix Pharma, Regeneron Pharmaceuticals, Roche/Genentech, Sanofi/Genzyme, Sentien, Sound Biologics, Tetherex Pharmaceuticals, Uniquity Bio, Upstream Bio, Verona Pharma et Zurabio. **PAM** déclare avoir reçu des honoraires de conseil de AbbVie, Alpine Pharmaceuticals, Amgen, argenx, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, CSL Behring, GSK, iCell, Interius BioTherapeutics, Kinevant Sciences, Kyverna,Metagenomi, Neutrolis, Novartis, NS Pharma, Q32 Bio, Quell Therapeutics, Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi, Sparrow Pharmaceuticals, Takeda Pharmaceuticals et Visterra; des financements de recherche de AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Eicos, Electra, GSK, Neutrolis et Takeda; des options d'achat d'actions de Kyverna, Q32, Lifordi et Sparrow Pharmaceuticals; et des droits d'auteur provenant d'UpToDate

Remerciements

L'étude MANDARA a été sponsorisée et financée par AstraZeneca. Nous remercions les patients et leurs aidants, ainsi que les investigateurs et les équipes des centres, qui ont participé à cette étude. Le soutien à la rédaction médicale a été assuré par Graziella Greco et Ella Palmer (Springer Health+, Springer Healthcare Ltd., Royaume-Uni), financement assuré par AstraZeneca conformément aux recommandations Good Publication Practice 2022.

Ce poster a été présenté précédemment au congrès de l'American College of Rheumatology (ACR) Convergence 2025, 24–29 octobre
Chicago, IL, USA.

10.11.12. DÉCEMBRE 2025 SNFMI TOURS #SNFMI 91e CONGRÈS | PALAIS DES CONGRÈS