Efficacité à 2 ans des traitements anti-IL-5/IL-5R chez les patients atteints de Granulomatose Éosinophilique avec Polyangéite selon les antécédents de sévérité de la maladie

Bernhard Hellmich[1], Peter A. Merkel[2], David R. W. Jayne[3], Benjamin Terrier[4*], Florence Roufosse[5], Parameswaran Nair[6], Nader Khalidi[6], David J. Jackson[7], Shunsuke Furuta[8], Lena Börjesson Sjö[9], Aadarsh Lal[10], Sofia Necander[9], Anat Shavit[11], Claire Walton[12], Michael E. Wechsler[13]

[1]Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie, Pneumologie, Nephrologie und Diabetologie, Medius Kliniken, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen, Kirchheim unter Teck, Germany; [2]Division of Rheumatology, Department of Medicine, and the Division of Epidemiology, Department of Biostatistics, Epidemiology, and Informatics, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA; [3]Department of Medicine, University of Cambridge, Cambridge, UK; [4]Department of Internal Medicine, National Referral Center for Rare Systemic Autoimmune Diseases, Hospital Cochin, and Université Paris Cité, Paris, France; [5]Department of Internal Medicine, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; [6]McMaster University and St Joseph's Healthcare, Hamilton, ON, Canada; [7]Guy's Severe Asthma Centre, Guy's and St Thomas' NHS Trust; School of Immunology and Microbial Sciences, King's College London, London, UK; [8]Department of Allergy and Clinical Immunology, Chiba University Hospital, Chiba, Japan; [9]Late-Stage Respiratory and Immunology, BioPharmaceuticals R&D, AstraZeneca, Gothenburg, Sweden; [10]Respiratory & Immunology, AstraZeneca, Bengaluru, Karnataka, India; [11]BioPharmaceuticals Medical, AstraZeneca, Cambridge, UK; [12]Late-Stage Respiratory and Immunology, BioPharmaceuticals R&D, AstraZeneca, Cambridge, UK; [13]Department of Medicine, National Jewish Health, Denver, CO, USA

Numéro du poster : 316

Introduction

- La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) est une maladie rare, inflammatoire, caractérisée par une un asthme, une hyperéosinophilie et une vascularite, avec des manifestations ayant des degrés de sévérités variables
- Le traitement de la GEPA est stratifié par la présence/l'absence d'une maladie sévère, définit par des manifestations menaçant un organe ou le pronostic vital
- Les thérapies anti-interleukine-5/interleukine-5 Récepteur sont recommandées pour les GEPA non sévères, l'efficacité de ces thérapies chez les patients avec un antécédent de maladie sévère est inconnue

Objectifs

Déterminer l'efficacité et la tolérance des thérapies anti-IL-5/IL-5R chez les patients atteints de GEPA, en fonction de la sévérité des antécédents des manifestations cumulées de la maladie, pendant la période en double aveugle d'un an ainsi que durant la première année de l'extension en ouvert (OLE) de l'étude MANDARA.

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

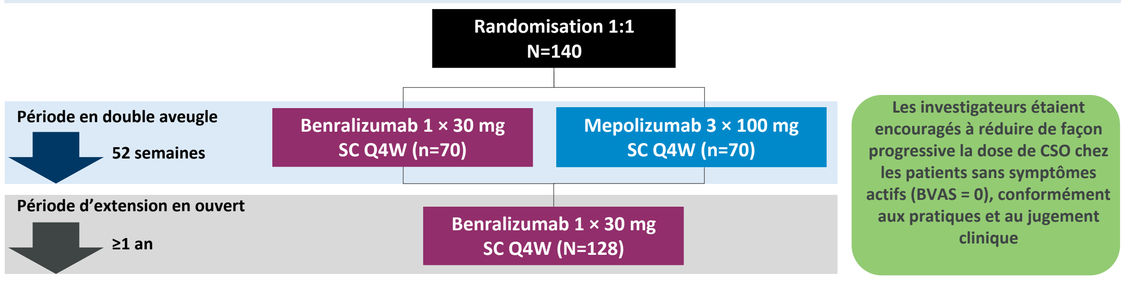
Méthodes

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



Voir **Matériel Supplémentaire** pour plus de détails sur les critères d'inclusion clés de l'étude MANDARA

- Données des deux groupes de traitement de MANDARA ont été regroupées pour l'évaluation des critères d'évaluation selon la présence ou l'absence d'antécédents de GEPA sévère au moins 3 mois avant l'inclusion

La GEPA sévère était défini comme la présence (à tout moment) d'au moins un des éléments suivants :

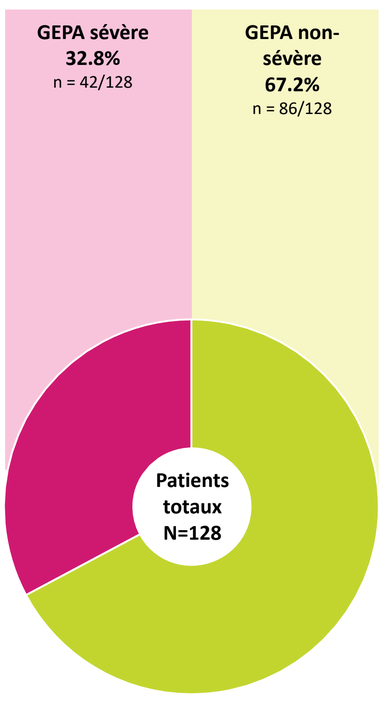
- Cardiomyopathie*
- Glomérulonéphrite*
- Hémorragie alvéolaire
- Traitement par cyclophosphamide ou rituximab

Groupe GEPA sévère = patients avec un **antécédant** de GEPA sévère

*Sélectionnés dans la définition de la GEPA sévère car ils figurent dans les Five Factor Score (FFS) de 1996 et 2009 pour la GEPA; le FFS est un outil pronostique qui prédit la mortalité chez les patients atteints de GEPA et qui a été développé à partir de cinq facteurs associés à une mortalité plus élevée

Résultats

Proportion de patients avec des antécédents de GEPA sévère



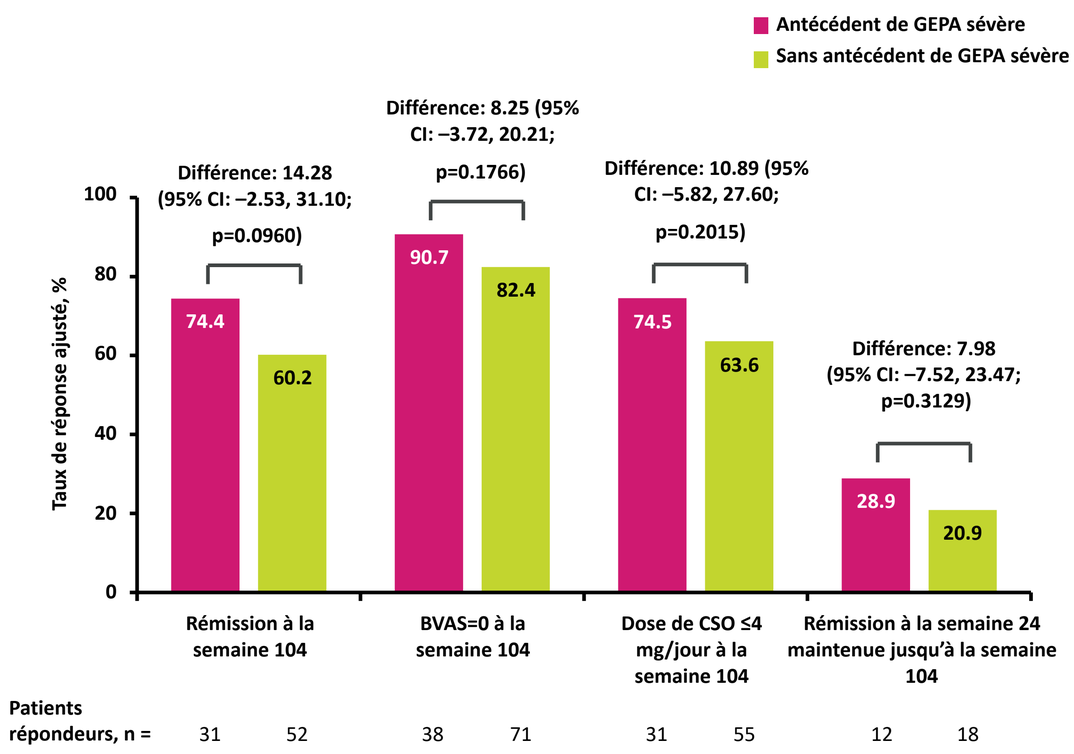
Caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion (Population d'analyse sur la période OLE)

Caractéristiques à l'entrée dans la période en DB		Antécédent de GEPA sévère (n=42)	Sans antécédent de GEPA sévère (n=86)
Age, moyenne (SD), années		53.6 (14.06)	52.3 (13.99)
Sexe, féminin, n (%)		27 (64.3)	50 (58.1)
BVAS	moyenne (SD)	2.2 (3.54)	1.8 (2.91)
	>0, n (%)	20 (47.6)	39 (45.3)
Durée depuis le diagnostic de GEPA, médiane (min, max), années		2.25 (0.6, 13.1)	3.02 (0.6, 38.0)
GEPA récidivante et réfractaire, n (%)		13 (31.0)	21 (24.4)
Nombre de rechutes les 2 dernières années, n (%)	0	4 (9.5)	18 (20.9)
	1	16 (38.1)	25 (29.1)
	>1	21 (50.0)	39 (45.3)
Antécédents de la GEPA, n (%)	Cardiomyopathie (ECG/MRI)	29 (69.0)	0 (0.0)
	Glomérulonéphrite	4 (9.5)	0 (0.0)
	Hémorragie alvéolaire	3 (7.1)	0 (0.0)
Dose de CSO, médiane (min, max), mg/jour		10.0 (7.5, 40.0)	10.0 (5.0, 35.0)
Traitement par immunothérapie depuis le diagnostic, n (%)	Tous	32 (76.2)	45 (52.3)
	Cyclophosphamide	11 (26.2)	0 (0.0)
	Rituximab	4 (9.5)	0 (0.0)

- Dans les 3 mois avant l'inclusion dans MANDARA, aucun patient ne présentait de signe de maladie active sévère, ni n'avait reçu de cyclophosphamide ou de rituximab
- Une proportion plus élevée de patients ayant des antécédents de GEPA **sévère** a présenté **≥1 rechute** au cours des 2 années précédant l'entrée dans l'étude.
- Une proportion plus élevée de patients sans antécédents de GEPA sévère n'a **pas eu de rechute** au cours des 2 années précédant l'entrée dans l'étude

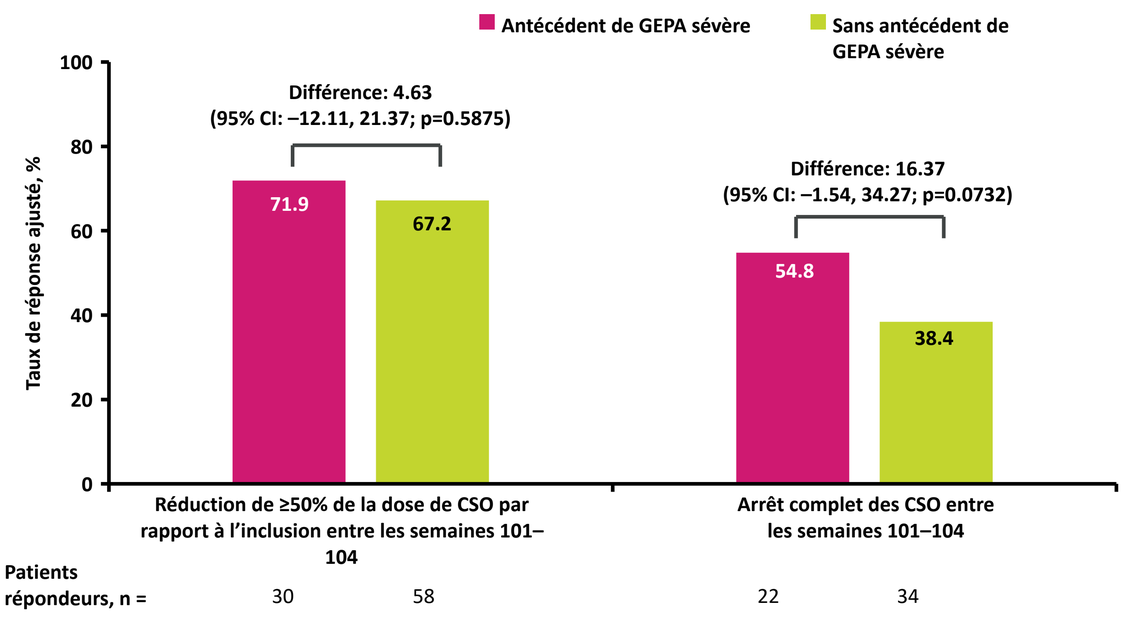
Voir **Table S1 Supplémentaire** pour les détails concernant les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion

Les taux de rémission ajustés (BVAS=0, dose de CSO ≤4 mg/jour) étaient similaires dans les groupes GEPA sévère ou non-sévère



- Les taux ajustés de rémission à la semaines 104 et ceux pour la rémission à la semaine 24 maintenue jusqu'à la semaine 104 étaient similaires indépendamment des antécédents de sévérité de la maladie

Les proportions de patients avec une épargne en CSO étaient similaires dans les groupes GEPA sévère et GEPA non sévère



Evènements indésirables

Evènement indésirable, n (%)	Antécédent de GEPA sévère: Benralizumab/ benralizumab (n=24)	Antécédent de GEPA sévère: Mepolizumab/ benralizumab (n=18)	Sans antécédent de GEPA sévère: Benralizumab/ benralizumab (n=42)	Sans antécédent de GEPA sévère: Mepolizumab/ benralizumab (n=44)
Tous EI	24 (100.0)	18 (100.0)	40 (95.2)	43 (97.7)
Tous EIG	4 (16.7)	5 (27.8)	9 (21.4)	11 (25.0)
Tous EI menant à l'arrêt du traitement	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.3)
Evènements indésirables les plus fréquents (>15% des patients dans tous les groupes; termes préférés MedDRA)				
COVID-19	15 (62.5)	12 (66.7)	17 (40.5)	30 (68.2)
Rhinopharyngite	4 (16.7)	5 (27.8)	4 (9.5)	11 (25.0)
Céphalée	3 (12.5)	2 (11.1)	9 (21.4)	12 (27.3)
Sinusite	6 (25.0)	2 (11.1)	9 (21.4)	6 (13.6)
Arthralgie	4 (16.7)	2 (11.1)	10 (23.8)	8 (18.2)
Bronchite	2 (8.3)	1 (5.6)	9 (21.4)	5 (11.4)
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (8.3)	3 (16.7)	4 (9.5)	3 (6.8)
Nausée	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (15.9)
Urticaire	4 (16.7)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

Les évènements indésirables étaient codés selon MedDRA version 26.0

Limites de l'étude

- Parmi les limites de cette analyse, l'information concernant la multinévrite n'a pas été recueillie et n'a donc pas été intégrée dans la définition de la maladie sévère
- En raison de la collecte limitée des antécédents médicaux, la proportion de patients avec des antécédents de maladie sévère a peut-être été sous-estimée

Conclusions

- Les thérapies anti-IL-5/IL-5R ont montré une efficacité similaire sur deux ans (période en double aveugle d'un an et année 1 de l'OLE) concernant la rémission, l'utilisation des glucocorticoïdes oraux (CSO) et les profils de sécurité, chez les patients atteints de GEPA, quel que soit les antécédents de sévérité de la maladie
- Ces données suggèrent un rôle des thérapies anti-IL-5/IL-5R, y compris chez des patients ayant des antécédents de manifestations sévères de GEPA
- Le rôle des thérapies anti-IL-5/IL-5R dans le traitement des manifestations sévères actives de la GEPA nécessite des études supplémentaires

Conflits d'intérêt

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. **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 Bio, Lifordi et Sparrow Pharmaceuticals; et des droits d'auteur provenant d'UpToDate.**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. **BT** déclare avoir reçu des honoraires de conseil de AstraZeneca, GSK, Novartis et Vifor Pharma. **FR** déclare avoir reçu des honoraires de conseil de AstraZeneca, GSK et Merck, ainsi que des droits d'auteur provenant d'UpToDate. **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. **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. **SF** déclare avoir reçu des honoraires de conférencier de Asahi Kasei Pharma, Chugai Pharmaceutical, Daiichi Sankyo, Eisai, Kissei Pharmaceutical et Otsuka Pharmaceutical; et des honoraires de conseil de Asahi Kasei Pharma. **LBS**, **AL**, **SN**, **AS** et **CW** sont ou ont été employés par AstraZeneca et peuvent détenir des actions/des options d'achatd'actions. **AS** est actuellement employé par Boehringer Ingelheim. **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

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 Caroline Ridley et Amy Evans de Springer Healthcare Ltd., UK, et dont le financement a été assuré par AstraZeneca conformément aux recommandations Good Publication Practice 2022.

Ce poster a été présenté précédemment au congrèsannuel de l'European Congress of Rheumatology (EULAR) 2025, 11–14 juin, Barcelona, Espagne.

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