

THÈME GÉNÉRAL

EFFETS D'ÉPARGNE DES CORTICOSTÉROÏDES ORAUX DU MÉPOLIZUMAB DANS LA GRANULOMATOSE ÉOSINOPHIQUE AVEC POLYANGÉITE (GEPA) : RÉSULTATS JUSQU'À 7,4 ANS DU PROGRAMME D'ACCÈS À LONG TERME

- Khoury P, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, États-Unis
- Silver J, US Medical Affairs-Respiratory, GSK, Durham, Caroline du Nord, États-Unis
- Wolff G, Clinical Development-Respiratory, GSK, Collegeville, Pennsylvanie, États-Unis
- Price RG, Biostatistics, GSK, Stevenage, Hertfordshire, Royaume-Uni
- Verghis R, Biostatistics, GSK, Brentford, Middlesex, Royaume-Uni
- Wechsler ME, Department of Medicine, National Jewish Health, Denver, Colorado, États-Unis

Ce ENCORE poster est présenté par Shulong HU (employé GSK France, Rueil Malmaison France) avec l'accord des auteurs.

Objectifs

- Rapporter les effets de sécurité et de limitation des CSO de l'exposition à long terme au mépolizumab chez les patients atteints de GEPA en évaluant :
 - Les taux d'achèvement de l'étude
 - Le temps d'exposition
 - La survenue d'événements indésirables et d'événements indésirables graves*
 - Post hoc : évolution de l'utilisation des CSO au cours de l'étude et à la sortie de l'étude par rapport à l'inclusion dans l'étude MIRRA et au début du PAL
- *Pourcentage et taux ajustés en fonction de l'exposition

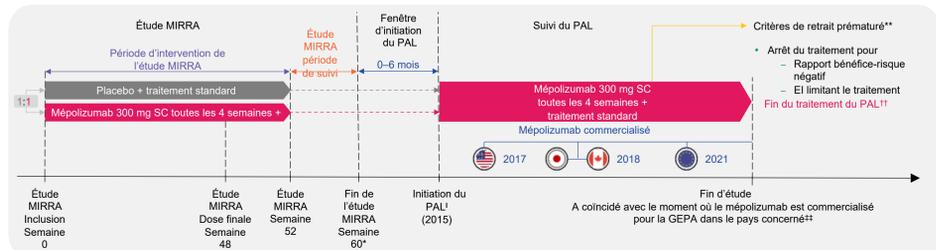
Contexte

- La GEPA est une maladie inflammatoire grave, rare, induite par l'IL-5, caractérisée par une éosinophilie et une inflammation granulomateuse riche en éosinophiles, une vasculite nécrosante des petits/moyens vaisseaux, de l'asthme et une atteinte ORL^{1,2}
- Le traitement repose sur les CSO pour induire et maintenir la rémission ou gérer les rechutes^{1,3,4}. Le risque d'effets indésirables associés aux CSO augmente avec l'utilisation chronique et des doses plus élevées, ce qui ajoute à la charge associée à la maladie⁵⁻⁷. L'utilisation de traitements permettant de limiter les stéroïdes tels que le mépolizumab, un agent biologique anti-IL-5, est donc recommandée pour réduire la toxicité.
- La sécurité et l'efficacité du mépolizumab, en ce qui concerne l'augmentation du temps en rémission, la réduction des rechutes, l'amélioration du contrôle de la maladie et la réduction des CSO chez les patients atteints de GEPA par rapport au placebo sur 52 semaines de traitement, ont été démontrées dans l'essai pivot de phase III MIRRA⁶⁻¹⁰
- Le programme d'accès à long terme (PAL) a fourni un accès continu au mépolizumab aux patients atteints de GEPA qui avaient précédemment participé à l'étude MIRRA avant la mise sur le marché du mépolizumab pour la GEPA¹¹⁻¹³. Le PAL fournit la preuve la plus longue à ce jour de l'extension de la sécurité et des avantages du mépolizumab pour limiter les CSO.

METHODES

- Multicentrique
- Extension en ouvert de MIRRA (MEA115921, NCT02020889)
- Critères d'inclusion des patients principaux
 - ≥ 18 ans
 - Avait participé à l'étude MIRRA (adultes atteints de GEPA récidivante ou réfractaire)
 - A eu besoin de CSO ≥ 5 mg/jour à ou jusqu'à
 - 6 mois après le repère temporel de la semaine 60 de l'étude MIRRA (ou ce qui aurait été ce repère)
 - Le médecin a considéré que le rapport bénéfice-risque du traitement par mépolizumab était positif pour le patient
- Critères d'exclusion des patients principaux
 - Présentait une allergie ou une intolérance connue à un antioxydant monoclonal ou à un traitement biologique, y compris le mépolizumab ; le patient a présenté tout EI considéré comme lié au mépolizumab pendant l'étude MIRRA ayant entraîné l'arrêt définitif du médicament à l'étude
 - Tumeur maligne actuelle ou antécédents de cancer ≤ 12 mois¹
 - Enceinte ou allaitante, ou prévoyait une grossesse
 - Reçevait un traitement par un autre traitement biologique² ; participait à une autre étude clinique interventionnelle ; ou au cours des 30 derniers jours³ avait reçu un traitement par un médicament expérimental

Programme d'accès à long terme MEA116841, NCT03298061



Les évaluations de la sécurité et de la dose de CSO ont été recueillies via un cahier d'observation électronique tout au long de l'étude. Aucun test formel de signification n'a été réalisé. Les variations de la dose de CSO ont été analysées post hoc : "Les patients avaient soit terminé l'étude MIRRA et atteint le repère temporel de la semaine 60, soit ont été retirés prématurément de l'étude MIRRA et avaient atteint la date qui aurait été la semaine 60 s'ils avaient terminé l'étude." "Les patients présentant un événement indésirable temporaire associé à l'utilisation d'un traitement de l'étude, qui n'est pas ou non considéré comme lié au traitement de l'étude." "La relation des EI avec le traitement a été évaluée par l'investigateur." "Les EI étaient ceux qui ont entraîné le décès, ont engagé le pronostic vital, ont nécessité une hospitalisation prolongée de l'hospitalisation existante, ont entraîné une invalidité incapacitante, ont entraîné une anomalie/malformation congénitale ou ont été associés à une lésion hépatique ou à une altération de la fonction hépatique." "Les patients marqués comme « traitement terminé » sont restés dans l'étude et ont reçu du mépolizumab jusqu'à la fin de l'étude dans leur centre local." "Les patients peuvent n'avoir qu'une seule raison principale d'arrêt." "Les EI entraînant un arrêt définitif du mépolizumab chez 3 patients étaient les suivants : 1. cancer du côlon (EIG modéré, résolu ; lié au médicament) ; 2. asthme, arthralgie, myalgie et paresthésie (EI modérés, en cours de guérison/résolus ; non liés au médicament) ; 3. arrêt cardiaque, dyspnée et hypoxie (EIG sévères, fatals ; non liés au médicament)

Résultats

Figure 1 : Le nombre de patients dans le PAL a diminué avec le temps lorsque les patients ont terminé le traitement (ont atteint la fin de l'étude/la commercialisation du mépolizumab ; 71 %) ou ont arrêté le traitement prématurément (29 %). Le mépolizumab à long terme a été bien toléré, avec seulement 3 patients ayant arrêté le traitement en raison d'événements indésirables

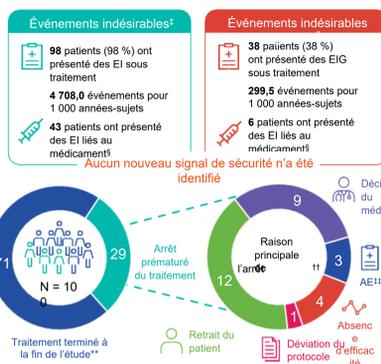
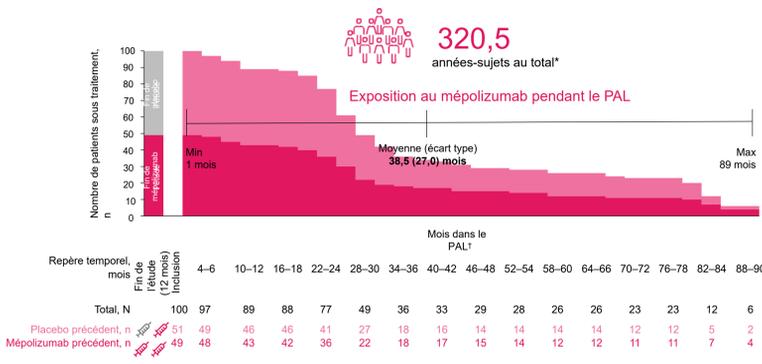


Figure 2 : La dose médiane de CSO a diminué régulièrement jusqu'à 10-12 mois par rapport à l'inclusion dans le PAL. Aux mois 16 à 18, 68 % des patients recevaient ≤ 7,5 mg de CSO. Ces tendances à la diminution des CSO se sont maintenues jusqu'à la fin de l'étude

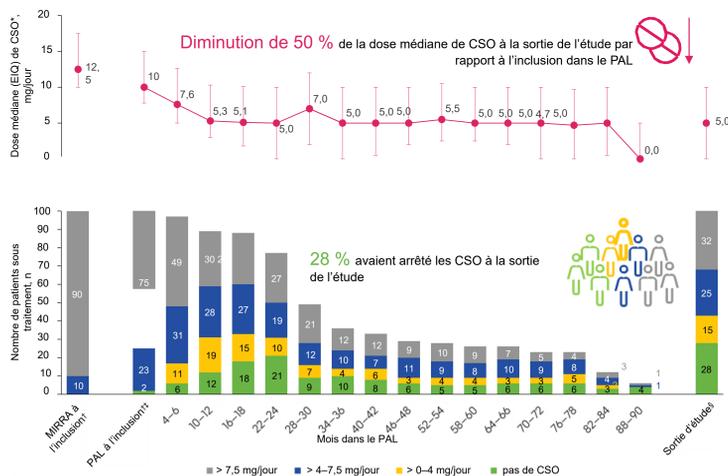
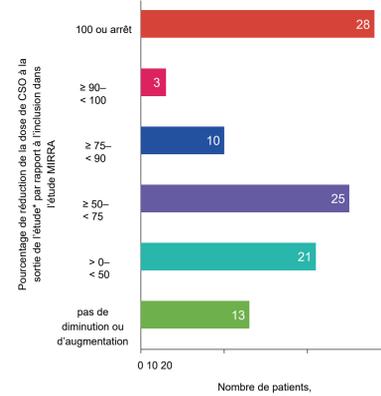


Figure 3 : À la sortie de l'étude par rapport à l'inclusion dans l'étude MIRRA, 28 % des patients ont arrêté complètement les CSO, 66 % des patients ont obtenu une réduction ≥ 50 % de la dose de CSO et 13 % n'ont présenté aucune modification ou augmentation de la dose de CSO à la sortie de l'étude



Conclusions

- L'utilisation à long terme de mépolizumab jusqu'à 7,4 ans (38,5 mois en moyenne) a été bien tolérée chez les patients atteints de GEPA, avec un profil bénéfice-risque positif et aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié
- La plupart des patients ont choisi de poursuivre le mépolizumab jusqu'à la fin du suivi en raison de la commercialisation, ce qui indique un bénéfice continu du mépolizumab

- Le traitement par mépolizumab a entraîné une réduction précoce et durable de l'utilisation de CSO
- La proportion de patients diminuant progressivement les doses de CSO (≤ 7,5 et ≤ 4 mg/jour) ou arrêtant les CSO a augmenté dès 4 à 6 mois et s'est maintenue et améliorée au cours de l'étude

Aucune donnée n'a été enregistrée sur l'utilisation concomitante de médicaments au-delà des CSO, tels que les immunosuppresseurs, ni sur les séquelles, qui pourraient avoir influencé l'utilisation des CSO ; cette limitation doit être prise en compte lors de l'interprétation des données

Outre les bénéfices cliniques précédemment démontrés du mépolizumab jusqu'à 52 semaines et les preuves de bénéfices à long terme dans les études en situation réelle, les données 8-10,14,15 du PAL soutiennent également l'utilisation du mépolizumab comme option thérapeutique efficace à long terme limitant les CSO avec un profil bénéfice-risque favorable

Références

- Emmi G et al. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19:378-93
- Grayson PC et al. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:309-314
- Hellmich B et al. *Ann Rheum Dis.* 2024;83:30-47
- Chung SA et al. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73:1366-83
- Robson et al. *Rheumatol.* 2015;54:471-81
- Strehl C et al. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:952-7
- Volmer et al. *Eur Respir J.* 2018;52:1900703
- Wechsler M et al. *N Engl J Med.* 2017;376:1921-32
- Steinfeld J et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:2170-7
- Jayne DRW et al. *ERJ Open Res.* 2024;10:00509-2023
- Informations de prescription du mépolizumab (Nucala) (FDA), mars 2023. Disponible à l'adresse : https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/en_US/Prescribing_Information/Nucala/pdf/NUCALA-PI-PIL-IFU-COMBINED.PDF [dernière consultation le 29 novembre 2023]
- Informations de prescription du mépolizumab (NUCALA) (EMA), août 2020. Disponible à l'adresse : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf [dernière consultation le 29 novembre 2023]
- Informations de prescription du mépolizumab (Nucala), Japon, mars 2020. Disponible à l'adresse : https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/ja_JP/products-info/nucala/nucala.pdf [dernière consultation le 29 novembre 2023]
- Ishii T et al. *Mod Rheumatol.* 2023; in press (<https://doi.org/10.1093/mr/road109>)
- Bettini A et al. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74:295-306

Abréviations

EI, événement indésirable ; eCRF, cahier d'observation électronique ; ORL, otorhinolaryngologie ; GEPA, granulomatose éosinophile avec polyangéite ; IL, interleukine ; EIQ, écart interquartile ; IV, intraveineux ; PAL, programme d'accès à long terme ; CSO, corticostéroïdes oraux ; EIG, événement indésirable grave ; SC, sous-cutané

Remerciements

Cette étude et l'analyse post hoc ont été financées par GSK (ID GSK : MEA116841, NCT03298061). Cette étude a été financée en partie par la Division of Intramural Research, NIAID/NIH (PK). Au nom de tous les auteurs, un enregistrement audio de ce poster a été préparé par Paneez Khoury, qui n'a reçu aucun financement pour cet enregistrement. Soutien rédactionnel (sous forme d'aide à la rédaction, y compris la préparation du projet de poster sous la direction et les conseils des auteurs, la compilation et l'intégration des commentaires des auteurs par Alice Rees, PhD, chez Fishawack India Ltd., Royaume-Uni, au sein d'Avaleer Health, et a été financé par GSK.

Divulgations

PK a reçu un financement de recherche de l'American Partnership for Eosinophilic Disorders. MEW a perçu des financements de recherche avec le National Institute of Allergy and Infectious Diseases, le National Heart, Lung, and Blood Institute, GSK, Sanofi, Regeneron, AstraZeneca, Upstream Bio et Rapt Therapeutics, est consultant pour GSK, Genentech, Sanofi, Regeneron, Allakos, Amgen, AstraZeneca, Teva, Novartis, Boehringer Ingelheim, Pulmatrix, Sentin, Tethys, Upstream Bio, Rapt Therapeutics et Equillum, et a perçu des honoraires d'intervention de la part d'AstraZeneca, GSK, Amgen, Sanofi et Regeneron. JS, GW, RGP et RV sont des employés de GSK et possèdent des actions/parts chez GSK. SH est un employé de GSK et détient des actions