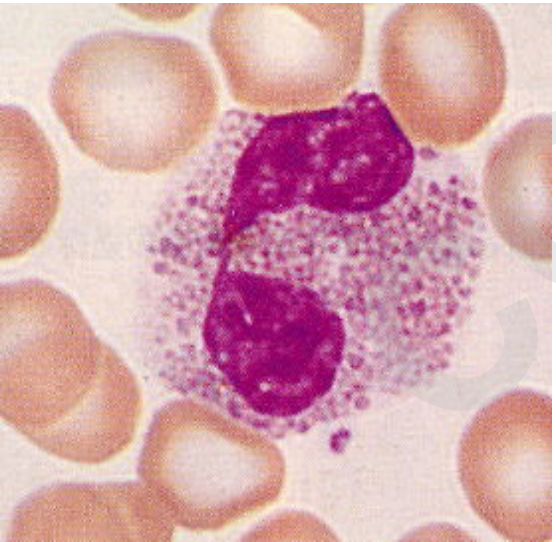
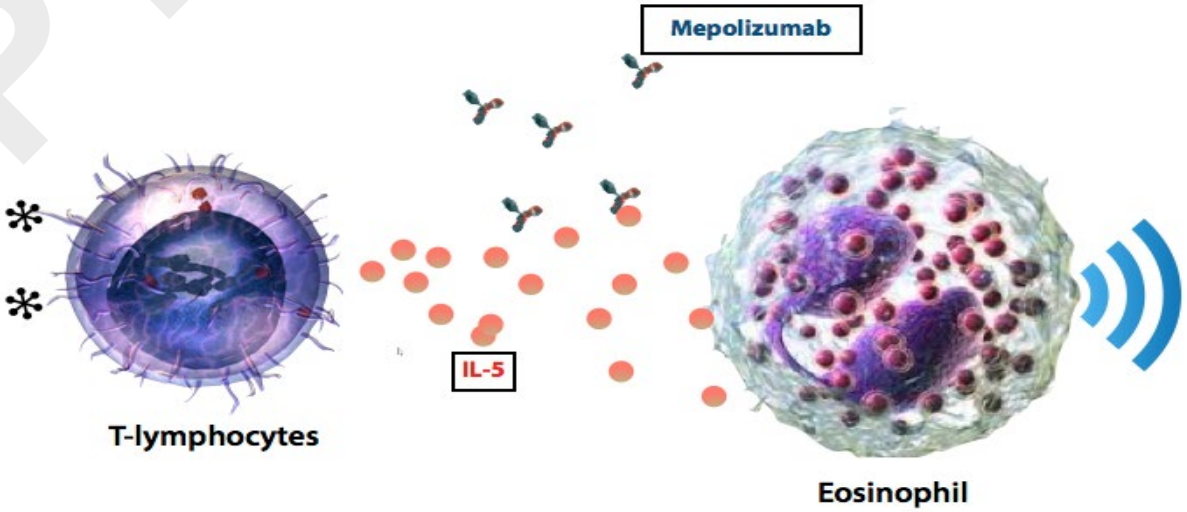
MEPOLIZUMAB ET SHE:
RESULTATS DE L'ESSAI HES200622 (GSK)

Jean Emmanuel KAHN
Médecine Interne, Hôpital Foch
CEREO: Centre de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques





COPYRIGHT©

CONFLITS D'INTERETS

- Investigateur dans 4 études pour le mepolizumab (4 dans le SHE, 1 dans la GEPA) – GSK
- Investigateur dans 1 étude avec le Benralizumab (SHE) – Astra Zenaca
- Expert pour GSK, Novartis, Astra-Zeneca
- Subventions recherches pour le CEREO: Novartis, GSK, Astra-Zeneca
- Frais de congrès (GSK)

COPYRIGHT©

LES SHE EN 2020: quels traitements?

HE inexpliquée asymptomatique → Surveillance

SHE clonal FIP1L1-PDFGRA + → Imatinib

SHE idiopathique ou lymphoïde
- → Atteinte localisée → Corticoïdes topiques
- → Atteinte systémique → Corticoïdes PO

Aspirine
AVK

2ème ligne →
- Interféron-α
- Hydroxyurée
- Autres ITK
- Ruxolitinib
- Alemtuzumab
- Allogreffe
- **Anti IL5**

COPYRIGHT©

How I Treat . Blood. Klion and al. 2015

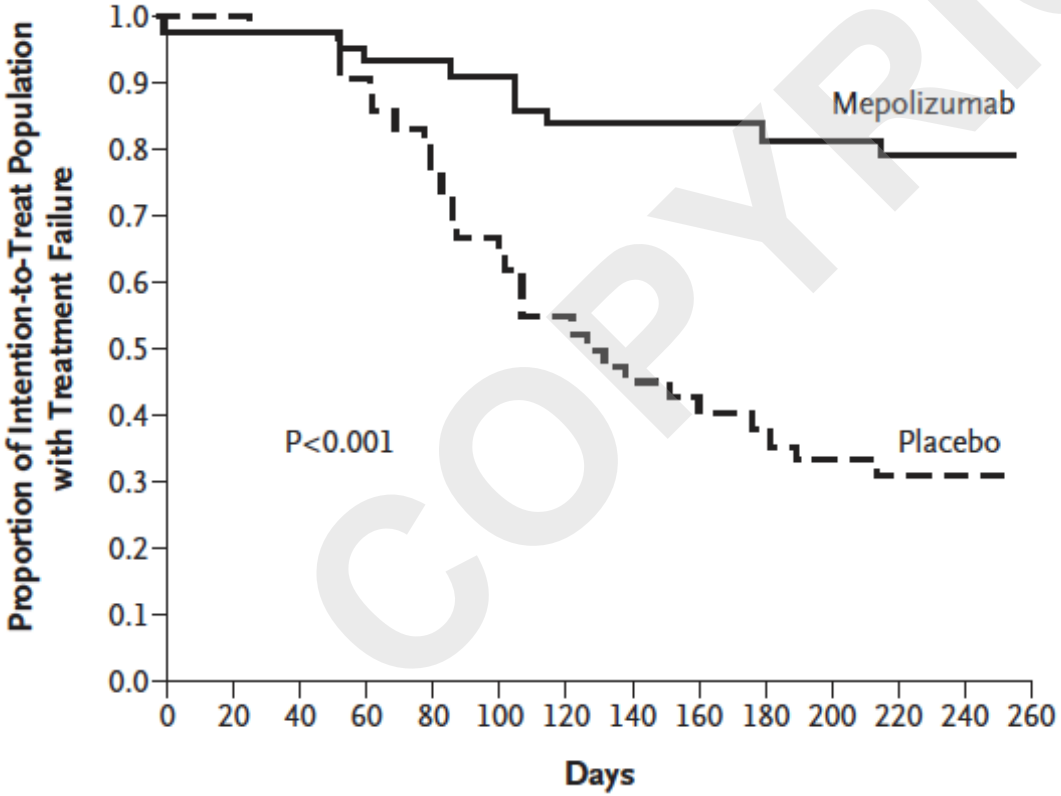
L'ERE DES THERAPIES CIBLEES DANS LES SHE: Anti IL-5

- Mepolizumab (Rothenberg NEJM 2008, Roufosse JACI 2010)
- Reslizumab,
- Benralizumab

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MARCH 20, 2008 VOL. 358 NO. 12

Treatment of Patients with the Hypereosinophilic Syndrome with Mepolizumab



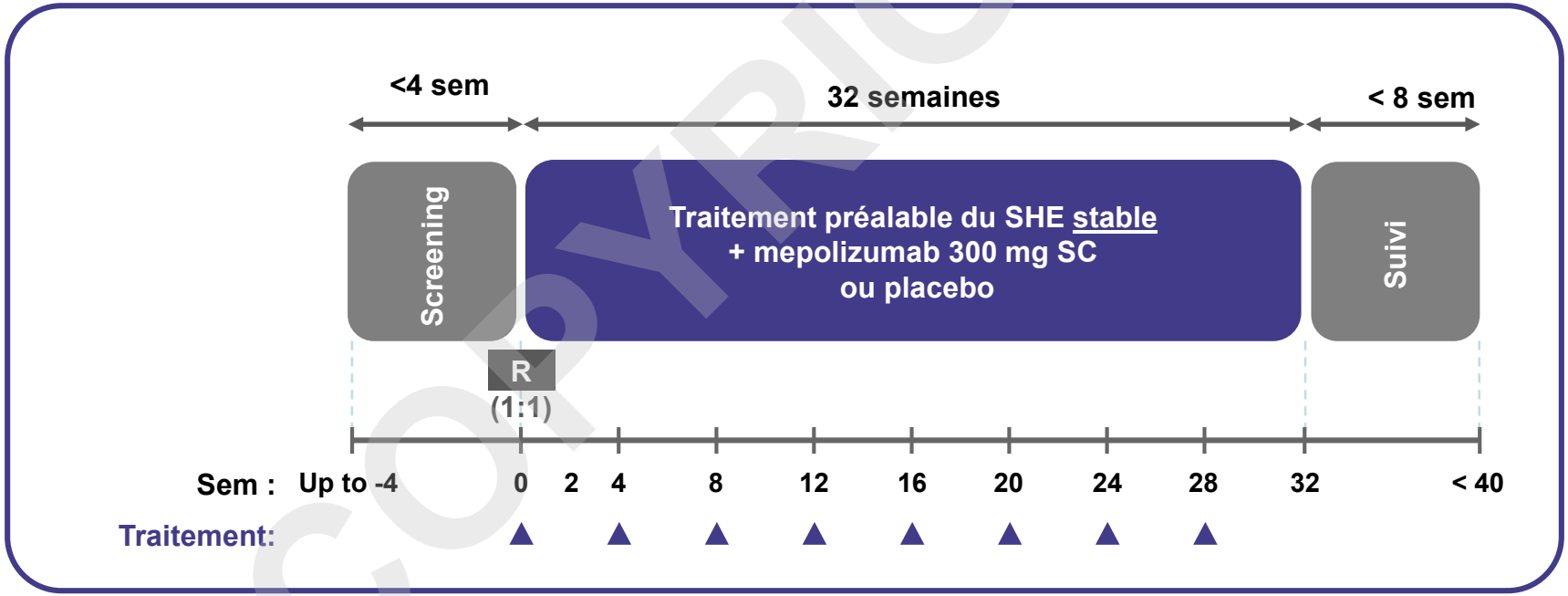
Le mepolizumab permet une épargne cortisonique significative dans les SHE corticodependants F/P-

Mais pas de critères cliniques

COPYRIGHT©

Critères d'inclusions et schéma de l'étude

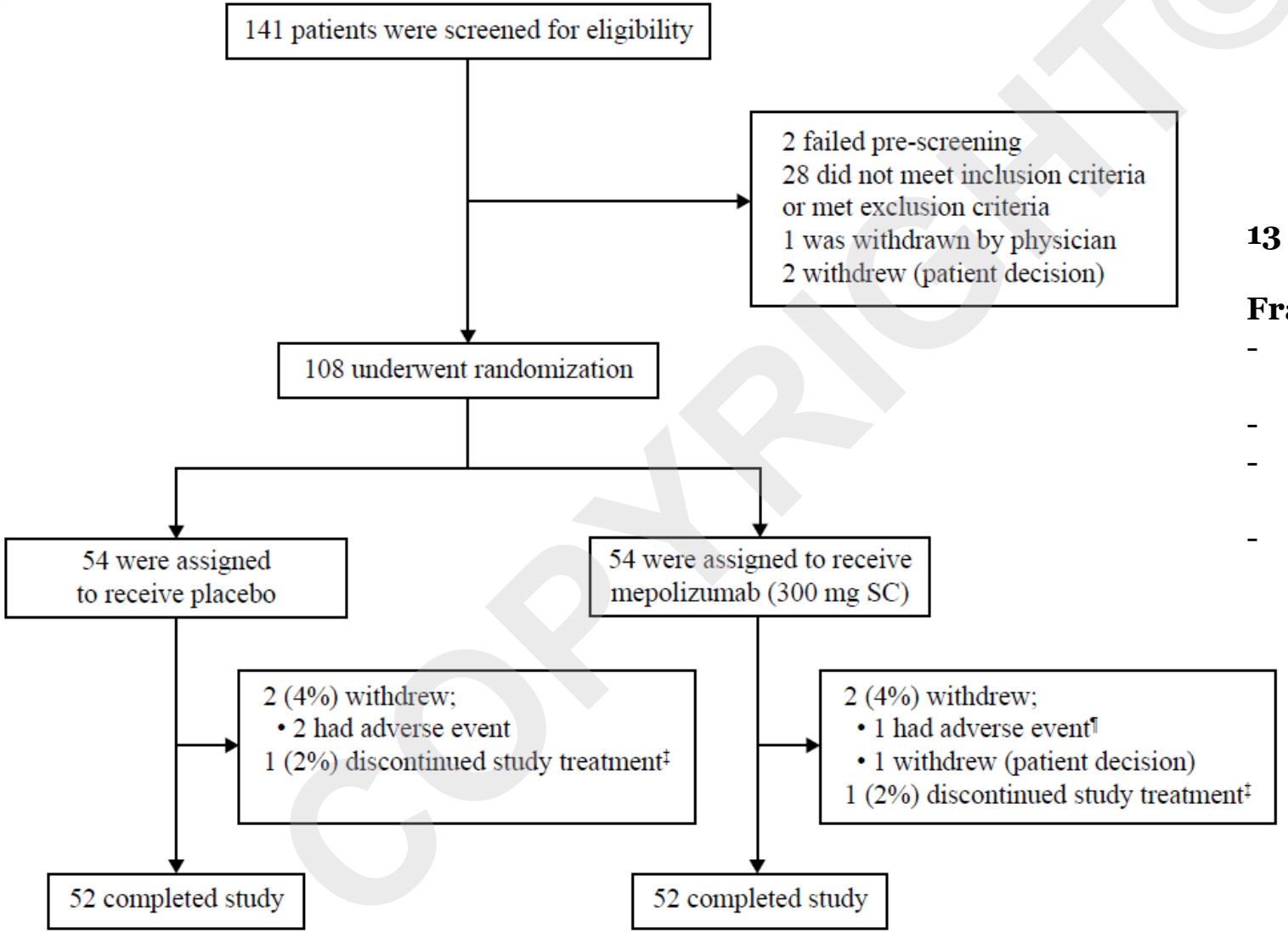
- SHE FIP1L1-PDGFRA négatif
- ≥ 2 rechutes dans les 12 mois
- PNE > 1 G/L à l'inclusion



Phase d'extension en ouvert après S32: mepolizumab 300 mg/ mois SC

COPYRIGHT©

HES 200622



13 pays, 39 centres

France

- **S Faguer (Toulouse)**
- **G Lefèvre (Lille)**
- **M Hamidou (Nantes)**
- **M Groh JE Kahn (Suresnes)**

COPYRIGHT©

Population

	Placebo	Mepolizumab
Age	45 (15-80)	47 (12-82)
Femme n(%)	27 (50%)	30(56%)
Ancienneté du SHE Moyenne en années (SD)	5,7 (8,0)	5,5 (5,1)
Eosino inclusion (G/L)	**1,35 (0,7)**	**1,46 (0,95)**
Prednisone mediane mg/j Tous Patient avec CS	 5,6 (0-25) **10,0 (3-25)**	 5,6 (0-50) **10,0 (3-50)**
Rechutes dans les 12 mois n(SD)	**2,7 (1,02)**	**2,7 (1,28)**
Symptômes respiratoires n(%)	30 (56%)	30 (56%)
Symptômes cutanés n(%)	28 (52%)	25 (46%)
Symptômes digestifs n(%)	24 (44%)	16 (30%)

TRAITEMENTS

Groupe placebo

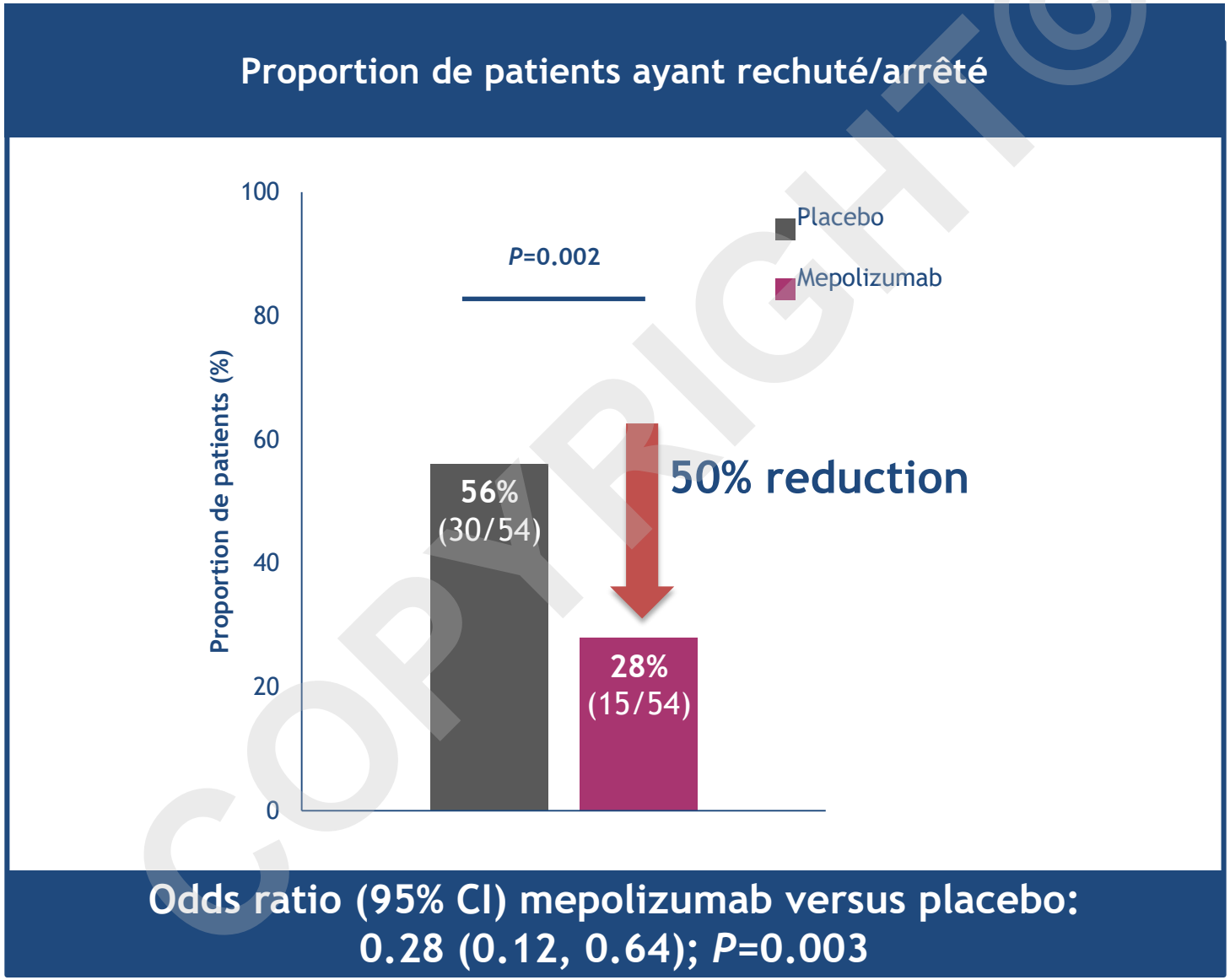
- **91% traités**
- 70% sous CS
- 17% cytotoxique/IS
- **Pas d'IS/CS : 26%**

Groupe Mepolizumab

- **93% traités**
- 70% sous CS
- 17% cytotoxique/IS
- **Pas d'IS/CS :20%**

COPYRIGHT©

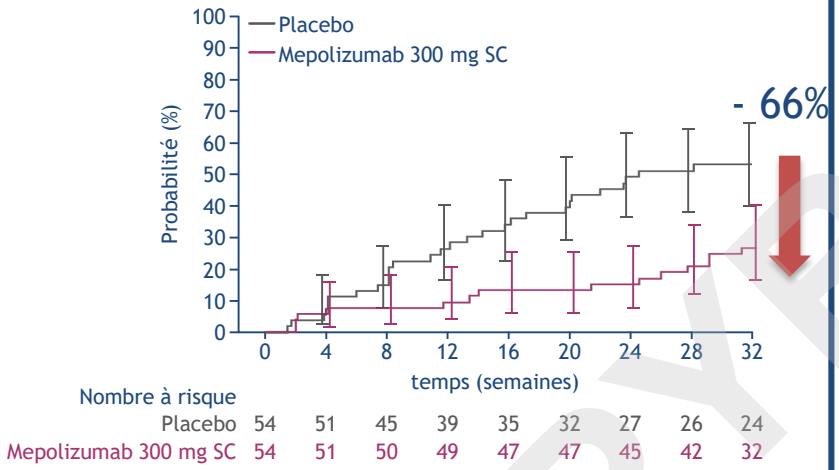
CRITERE PRIMAIRE: % de patients en rechute



COPYRIGHT©

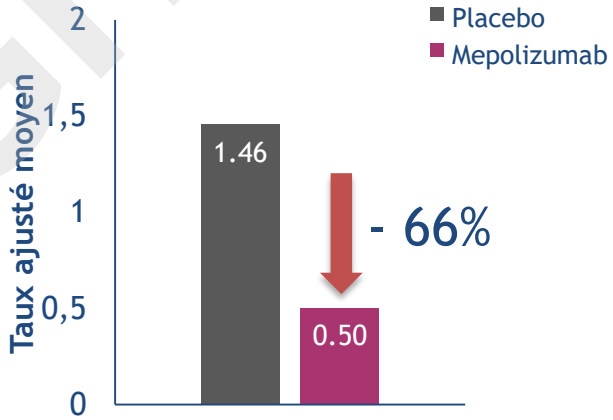
CRITERES SECONDAIRES : nombre et délai de rechutes

Probabilité d'une 1ère rechute



Hazard ratio (95% CI): 0.34 (0.18, 0.67); *P*=0.002

Taux annualisé de rechutes

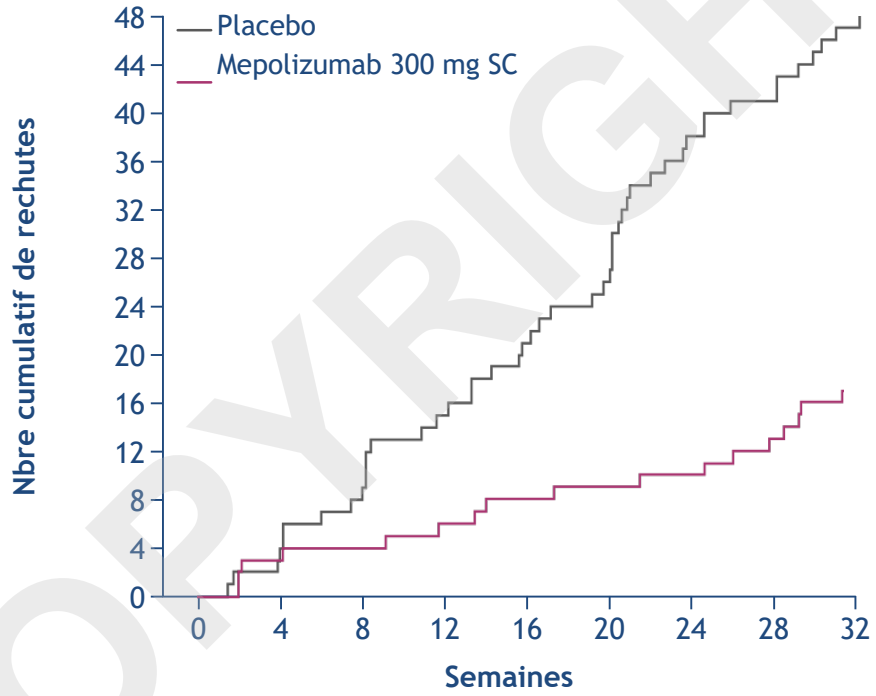


Odds ratio (95% CI) mepolizumab versus placebo: 0.34 (0.19, 0.63); *P*<0.001

COPYRIGHT©

CRITERES SECONDAIRES : nombre et délai de rechutes

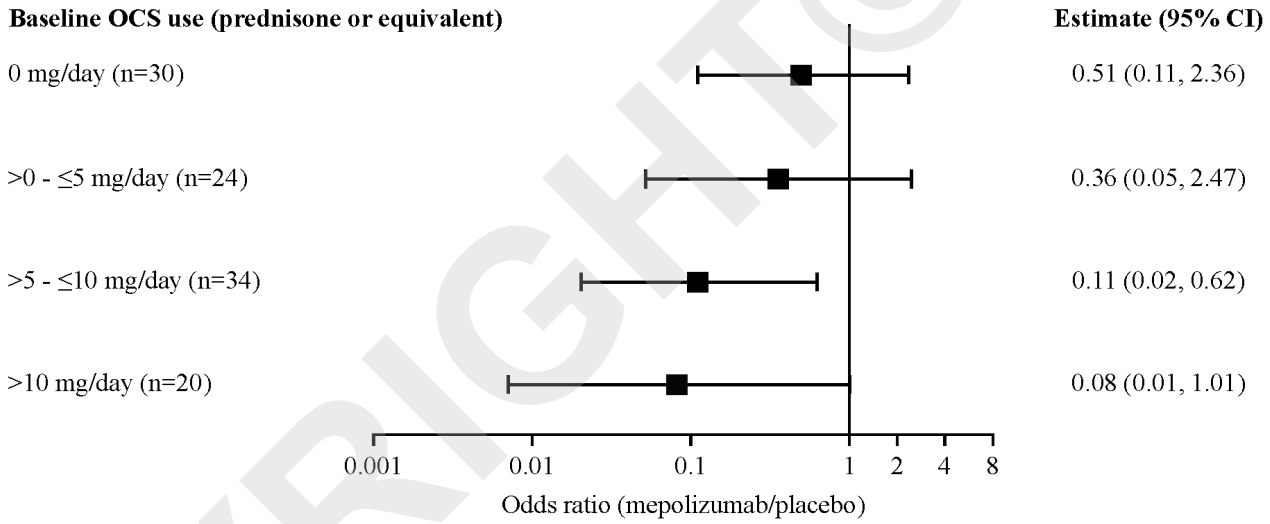
Nombre cumulatif de rechutes



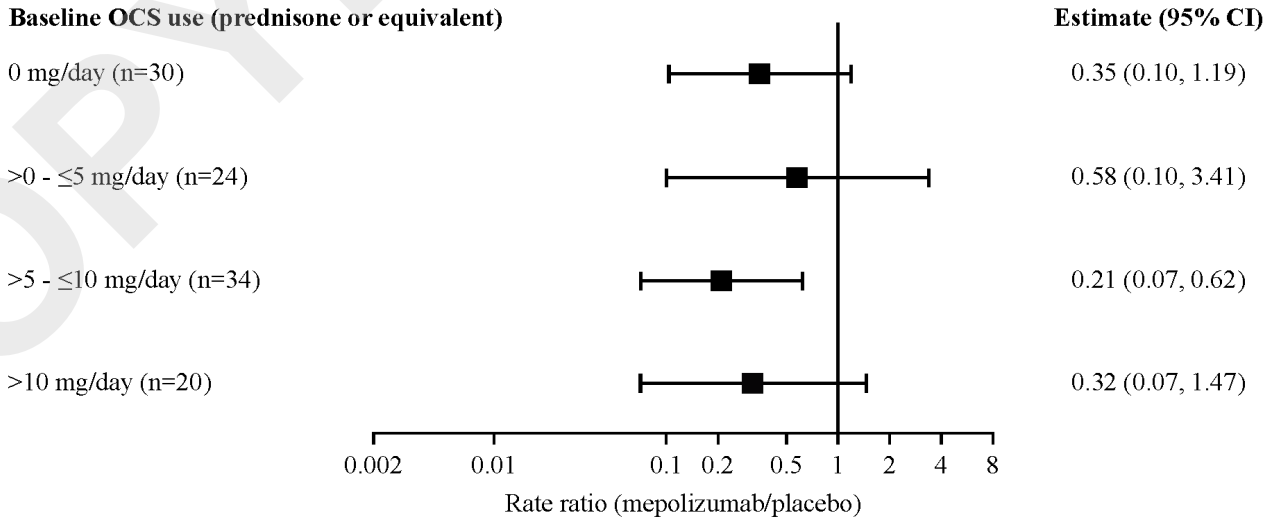
COPYRIGHT©

CRITERES SECONDAIRES post-hoc : rechutes selon dose de CS

OR pour la proportion de patients rechuteurs

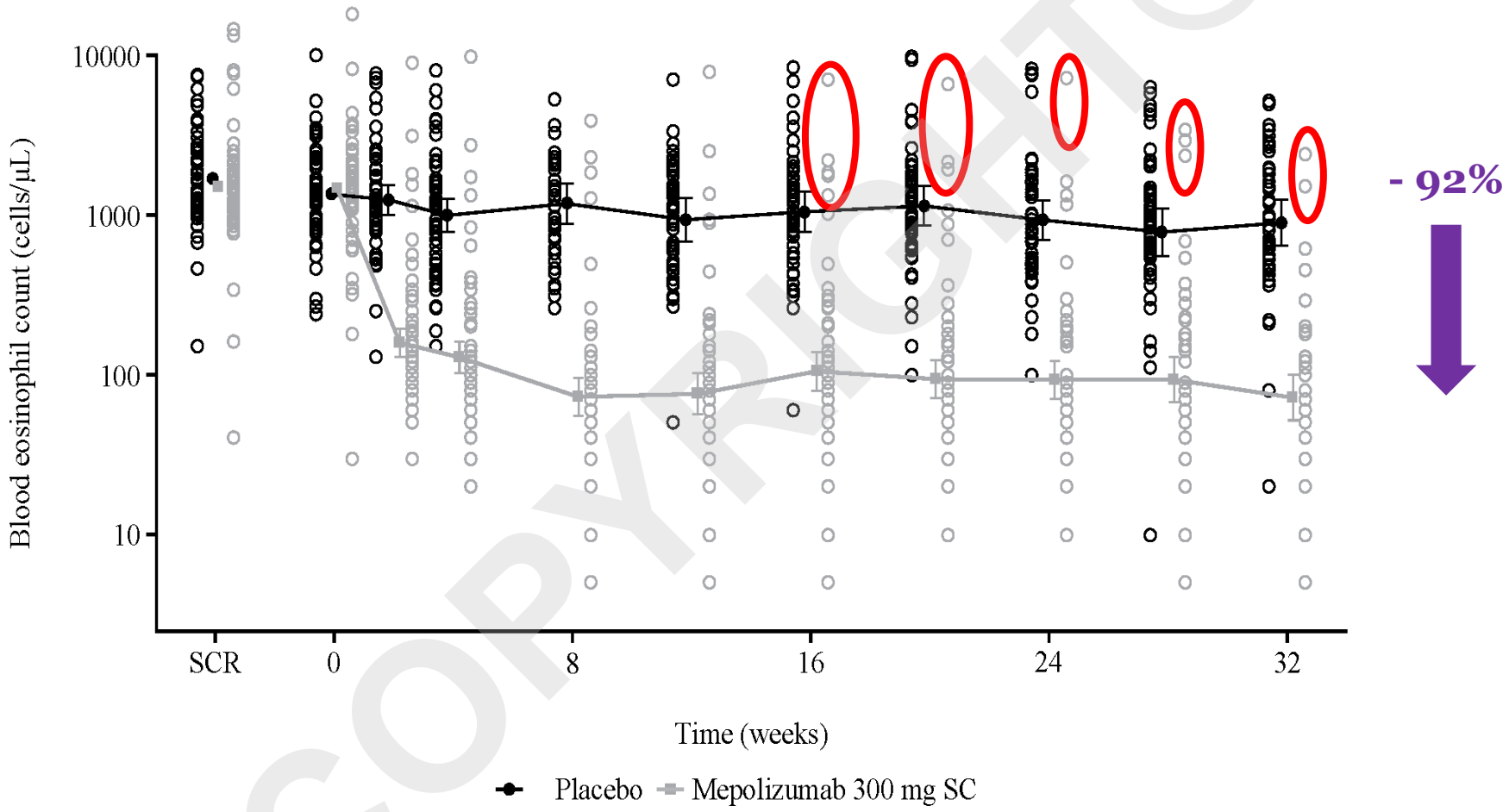


Rate Ratio pour le taux de rechute



COPYRIGHT©

Evolution des éosinophiles



COPYRIGHT©

Tolérance et EI/EIG

EI/EIG, n (%)	Placebo (N=54)	Mepolizumab (N=54)
Tous les EIs	**47 (87)**	**48 (89)**
Attribué au traitement	7 (13)	12 (22)
Conduisant à l'arrêt du traitement	2 (4)	0
Conduisant au retrait de l'étude	2 (4)	1 (2)
Tous les EIGs	**9 (17)**	**10 (19)**
Attribué au traitement	0	0
Décès	0	1 (2)
Anaphylaxis	1 (2)	0

COPYRIGHT©

EI non graves

EI, n (%)	Placebo (N=54)	Mepolizumab (N=54)
EI les plus fréquent (≥10% des patients)		
Bronchite	10 (19)	8 (15)
Diarrhée	7 (13)	5 (9)
Céphalée	7 (13)	7 (13)
Naso-pharyngite	7 (13)	7 (13)
Douleurs des extrémités	2 (4)	6 (11)
Prurit	7 (13)	4 (7)
Rhinite	6 (11)	5 (9)
Infection VAS	2 (4)	8 (15)

COPYRIGHT©

EI graves

	Placebo (N=54)	Mepolizumab 300 mg SC (N=54)
Evènements	9 (17)	10 (19)
SHE	1 (2)	1 (2)
Douleur abdominale	2 (4)	0
Réaction anaphylactique	1 (2)	0
Arythmie	0	1 (2)
Bronchite	0	1 (2)
Bursite infectieuse	0	1 (2)
Contusion	0	1 (2)
Sterno-chondrite	0	1 (2)
Deshydration	0	1 (2)
Diverticulite	0	1 (2)
Erysipèle	0	1 (2)
Fécalome	0	1 (2)

COPYRIGHT©

EI graves

	Placebo (N=54)	Mepolizumab 300 mg SC (N=54)
Gastroenterite	0	1 (2)
HTA	0	1 (2)
Abcès hépatique	0	1 (2)
Cancer du poumon	1 (2)	0
AOMI	1 (2)	0
Pneumonie	0	1 (2)
Insuffisance respiratoire	0	1 (2)
Cardiomyopathie restrictive	1 (2)	0
Choc septique	0	1 (2)
Lymphome T	1 (2)	0
Infection dentaire	0	1 (2)
Leiomyome utérin	1 (2)	0
Hemorragie vaginale	0	1 (2)

COPYRIGHT©

DISCUSSION

- Efficacité sur le critère clinique de rechutes
- Baisse attendu des PNE
- S'ajoute à l'épargne cortisonique importante déjà démontrée (Rothenberg, NEJM 2013)
- Confirmation de la bonne tolérance (asthme, GEPA, SHE)

COPYRIGHT©

LIMITES

- Absence de score d'activité (à construire …) ⇒ critère « rechutes » dans cette étude
  - Simple impression « subjective » de l'investigateur (PNE non connu) ⇒ cure de CS ou ajout IS/cytotoxique
  - Critères sur l'augmentation des PNE (x2 ou +2,5 G/L) ⇒ cure de CS décidée par sponsor; 2 cures =rechute
- Nbre élevé de patients non ou peu traités et la possible « efficacité moindre » si CS < 5 mg/j
- Encore 28% de rechuteurs sous mepolizumab
  - Quelles caractéristiques ? Réponse aux CS ?
  - Et pourtant PNE normaux chez presque tous les patients sous mepo….
  - Absence de clairance tissulaire des éosino ?

COPYRIGHT©

CONCLUSION

- Comme dans l'asthme et la GEPA, cette étude apporte des données nouvelles en terme d'**efficacité du mepolizumab sur la diminution des rechutes dans les SHE « non contrôlés »**

- Cela conforte «l'impression clinique » de la plupart des utilisateurs de mepolizumab
  - Efficacité clinique, biologique, et l'épargne corticonique
  - Bonne tolérance

- Perspectives: étude compasionnelle ….. Et l'AMM ?

COPYRIGHT©