



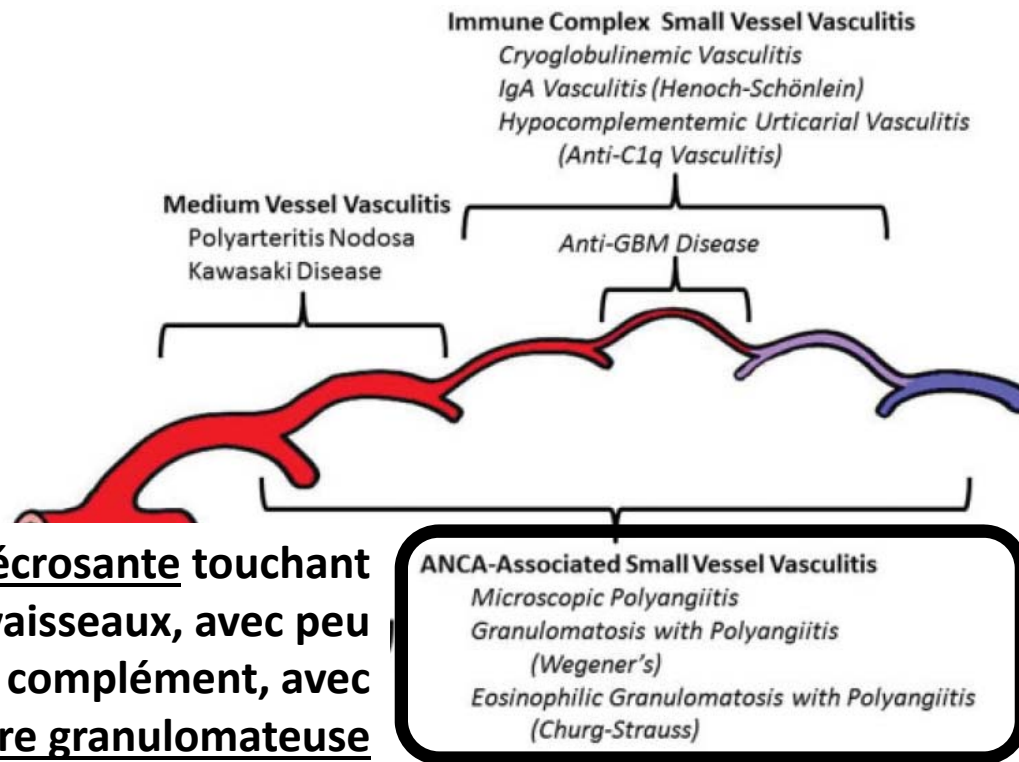
Utilisation hors-AMM des biothérapies au cours de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite réfractaire ou en rechute

Alice Canzian, Nils Venhoff, Silvia Sartorelli, Anne-Marie Ruppert, Matthieu Groh, Camille Taillé, Virginie Rieu, Perrine Smets, François Maurier, Nicolas Girszyn, Maxim Samson, Claire De Moreuil, Grégory Pugno, Xavier Delbrel, Jean-Emmanuel Kahn, Xavier Puéchal, Giacomo Emmi, Loïc Guillevin, Lorenzo Dagna, Jens Thiel, Augusto Valgio, Benjamin Terrier

Liens d'intérêt

- **Boards : Roche, Chugai, Vifor, LFB, Grifols, AstraZeneca**
- **Consultations : Roche, Chugai, LFB, Grifols, GSK, AstraZeneca**
- **Frais de déplacement/congrès : Roche, LFB, Grifols, Octapharma, GSK, Janssen**

Nomenclature de Chapel Hill 2012



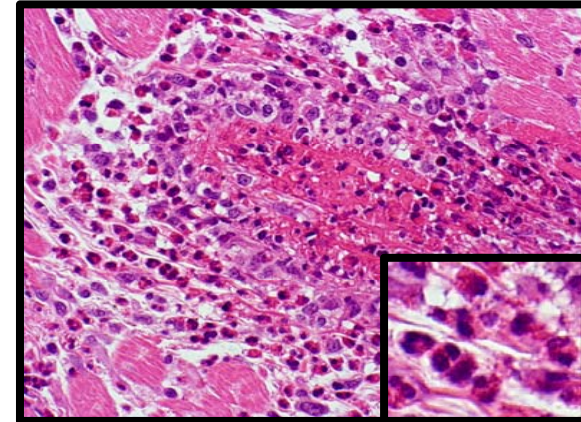
Vascularite nécrosante touchant principalement les petits vaisseaux, avec peu ou pas de dépôts d'Ig ou de complément, avec inflammation extra-vasculaire granulomateuse (GPA, GEPA) ou non (PAM)

Jennette, Arthritis Rheum, 2013

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

- **Vascularite nécrosante avec infiltrat riche en éosinophiles**

- **Manifestations cliniques :**
 - **Asthme**
 - **Eosinophilie $>1500/\text{mm}^3$ or $>10\%$**
 - **Atteinte systémique**
 - ***Sphère ORL***
 - ***Voies respiratoires basses***
 - ***Neuropathie périphérique***
 - ***Cardiomyopathie***
 - ***Atteinte cutanée***



Jennette, Arthritis Rheum, 2013
Masi, Arthritis Rheum, 1990
Churg et Strauss, Am J Pathol, 1951

Traitement de la GEPA avant l'ère des biothérapies

Prognostic Factors in Polyarteritis Nodosa and Churg-Strauss Syndrome

Traitement basé sur l'évaluation pronostic

Guill...

Fac...

glo...

Prot...

Créatinine >140 µmol/l

Atteinte digestive

Atteinte cardiaque

Atteinte SNC

Dans le cas des GEPA sans facteur de mauvais pronostic, échec de la corticothérapie dans 7% des cas mais rechute dans 35%
Faible corticothérapie au long-cours nécessaire dans 79%
Ribi, Arthritis Rheum, 2008

Entretien

GCs
18-24 mois

GCs
+ AZA ou MTX
18-24 mois

GCs 1 mg/kg/j

GCs 8 mg/j
± bolus MP
+ CYC x 6-9

Evolution et séquelles de la GEPA

Evolution habituelle

Rémission initiale dans 92%

Rechute à la décroissance des CTC dans 41%

Rémission à long-terme dans 28%

Séquelles +++

Asthme chronique 83%

Neuropathie périphérique 45%

Obstruction nasale 35%

Ostéoporose 30%

82% des patients toujours sous CTC après un suivi moyen de 81 mois

Objectifs

- **Décrire l'utilisation hors-AMM des biothérapies pour le traitement des GEPA réfractaires ou en rechute**
- **Evaluer l'efficacité et la tolérance des différentes biothérapies**

Patients et méthodes

- **Etude rétrospective, multicentrique européenne**
- **Critères d'inclusion**
 - Patients atteints de PAN répondant aux critères ACR et/ou à la définition de la Conférence de consensus de Chapel Hill
 - Traitement par biothérapies pour une maladie réfractaire et/ou en rechute
- **Analyse de l'efficacité et la tolérance**
- **Définitions**
 - **Rémission** = absence de manifestations actives de vascularite (BVAS=0) ou d'asthme symptomatique et dose de prednisone ≤ 5 mg/j
 - **Réponse** = BVAS=0, absence d'asthme symptomatique et dose de GCs >5 et ≤ 10 mg/j

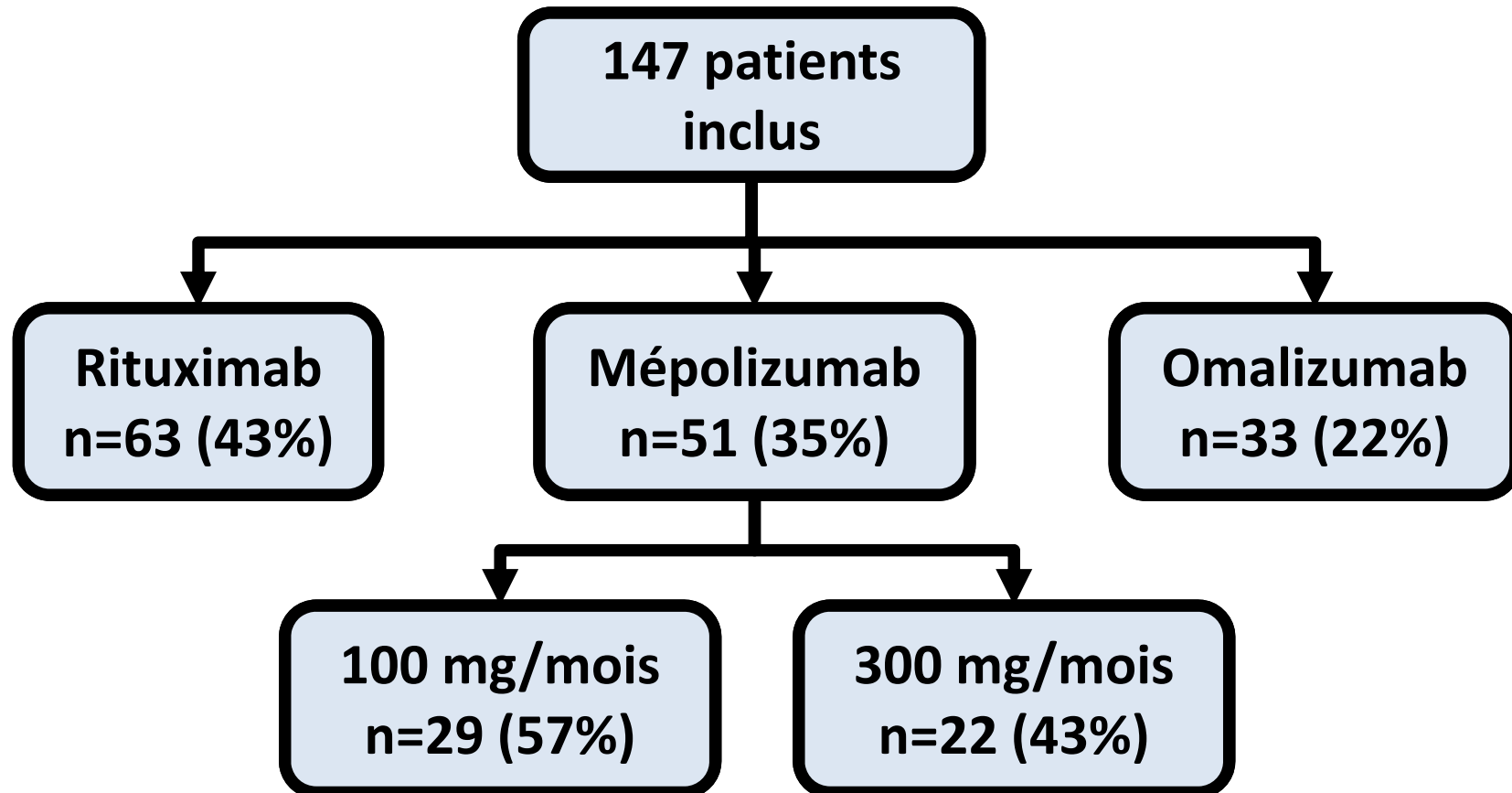
Patients et traitements antérieurs

Caractéristiques	n = 147
Femmes, n (%)	73 (50)
Age au diagnostic, médiane	52 (41-61)
Asthme	146 (99)
Hyperéosinophilie	147 (100)
Anomalies ORL	132 (90)
Infiltrats pulmonaires	88 (60)
Neuropathie	69 (47)
Infiltrats éosinophiliques	64 (44)
Atteinte cardiaque	49 (33)
Atteinte cutanée	48 (33)
Atteinte rénale	10 (7)
BVAS, médiane	14 (10-18)

Caractéristiques	n = 147
Nombre d'IS, n	3 (2-4)
Glucocorticoïdes	147 (100)
Méthylprednisolone	75 (51)
Azathioprine	100 (68)
Cyclophosphamide IV	59 (40)
Méthotrexate	43 (29)
Mycophénolate mofétil	22 (15)
IgIV	15 (10)
Cyclophosphamide oral	9 (6)
Ciclosporine	9 (6)

ANCA positifs 48/142 (34%)

Biothérapies reçues



Indications des biothérapies

	Rituximab n=63	Mépolizumab n=51	Omalizumab n=33
Rechute	38%	33%	18%
Réfractaire	41%	39%	70%
Cortico-dépendance	59%	67%	88%
Asthme	82%	96%	93%
Neuropathie	52%	22%	6%
BVAS, médiane (IQR)	8.5 (5-13)	2 (2-6)	2 (2-5)
Eosinophiles, médiane (IQR)	701 (169-1415)	770 (341-1135)	765 (310-1950)
ANCA positifs	49%	22%	23%

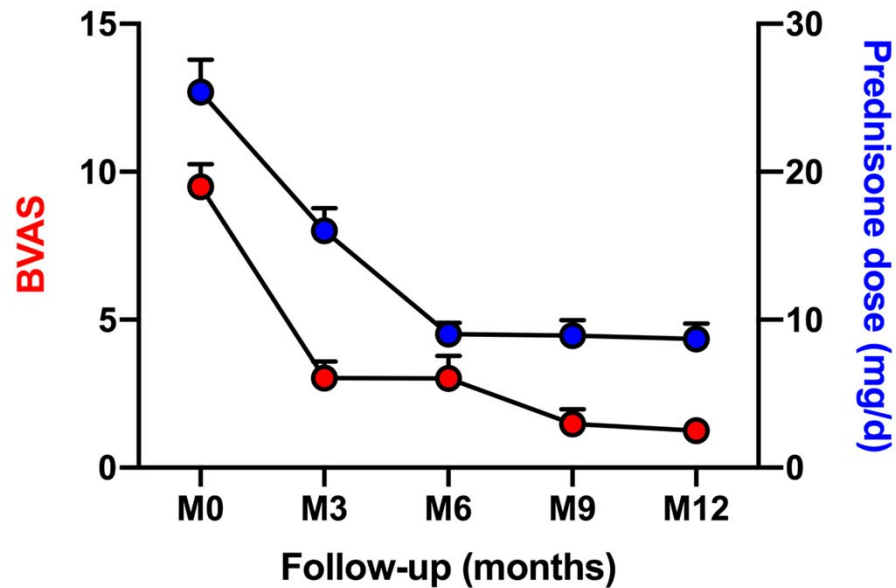
Indications des biothérapies

	Rituximab n=63	Mépolizumab n=51	Omalizumab n=33
Rechute	38%	33%	18%
Réfractaire	41%	39%	70%
Cortico-dépendance	59%	67%	88%
Asthme	82%	96%	93%
Neuropathie	52%	22%	6%
BVAS, médiane (IQR)	8.5 (5-13)	2 (2-6)	2 (2-5)
Eosinophiles, médiane (IQR)	701 (169-1415)	770 (341-1135)	765 (310-1950)
ANCA positifs	49%	22%	23%

Indications des biothérapies

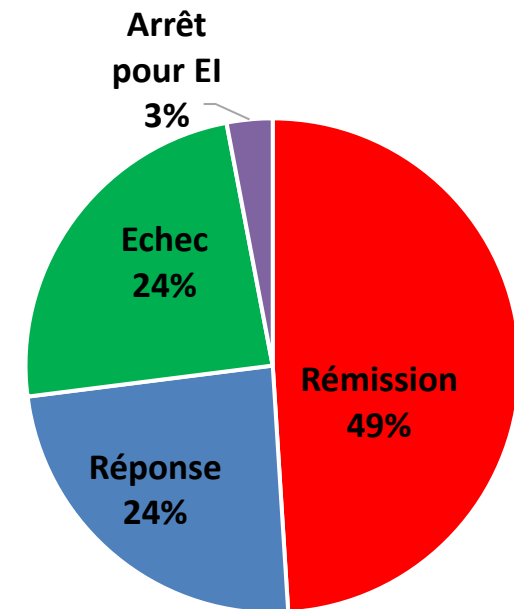
	Rituximab n=63	Mépolizumab n=51	Omalizumab n=33
Rechute	38%	33%	18%
Réfractaire	41%	39%	70%
Cortico-dépendance	59%	67%	88%
Asthme	82%	96%	93%
Neuropathie	52%	22%	6%
BVAS, médiane (IQR)	8.5 (5-13)	2 (2-6)	2 (2-5)
Eosinophiles, médiane (IQR)	701 (169-1415)	770 (341-1135)	765 (310-1950)
ANCA positifs	49%	22%	23%

Rituximab pour le traitement des rechutes de vascularites



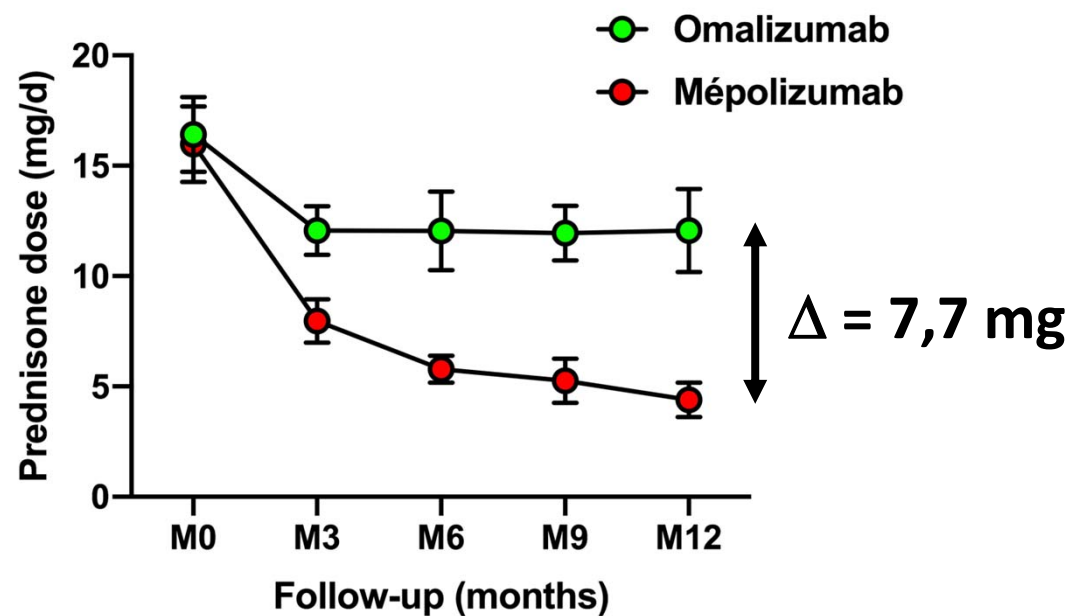
	M0	M3	M6	M9	M12
BVAS	9,5±6,0	3,0±3,4	3,0±5,1	1,5±2,6	1,3±2,3
Prednisone	25,4±17,2	16,0±10,1	9,0±5,4	8,9±5,8	8,7±6,8

Réponse globale



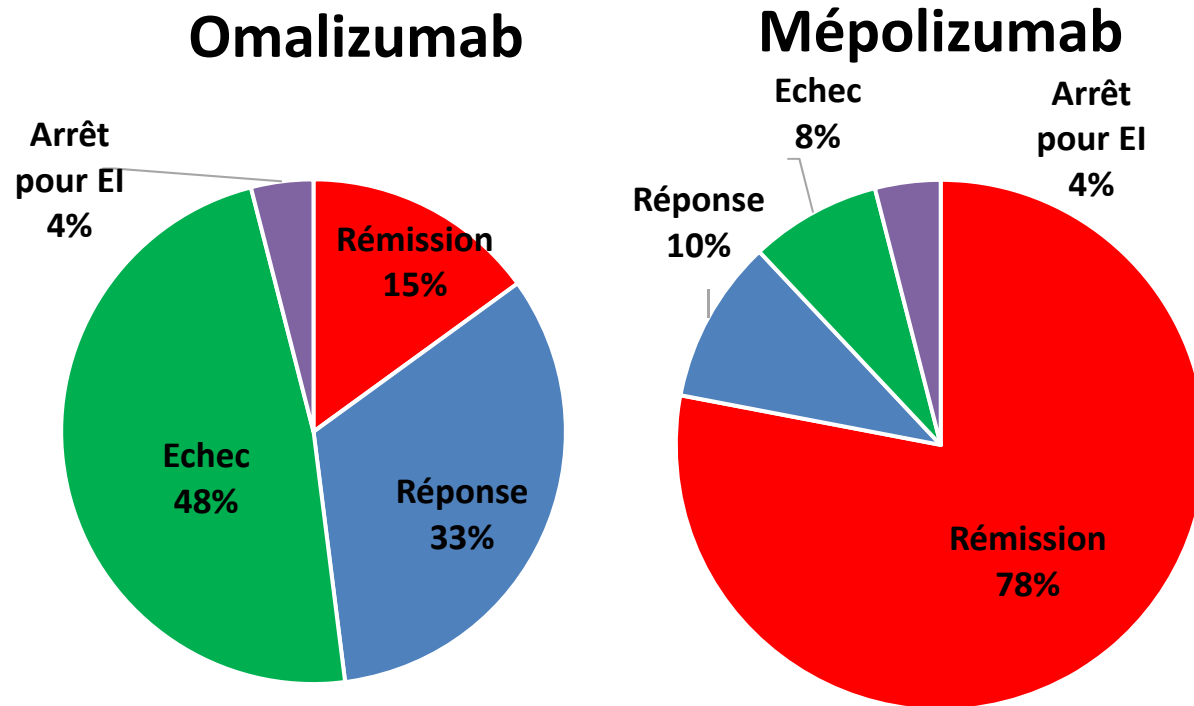
Rémission : 57% chez ANCA+ et 42% chez ANCA-

Omalizumab et mépolizumab: épargne cortisonique



Prednisone (mg/j)	M0	M3	M6	M9	M12
Omalizumab	16,4±9,8	12,1±5,5	12,1±8,3	11,9±3,7	12,1±7,9
Mépolizumab	16,0±12,0	8,0±5,9	5,8±3,6	5,3±4,5	4,4±3,5

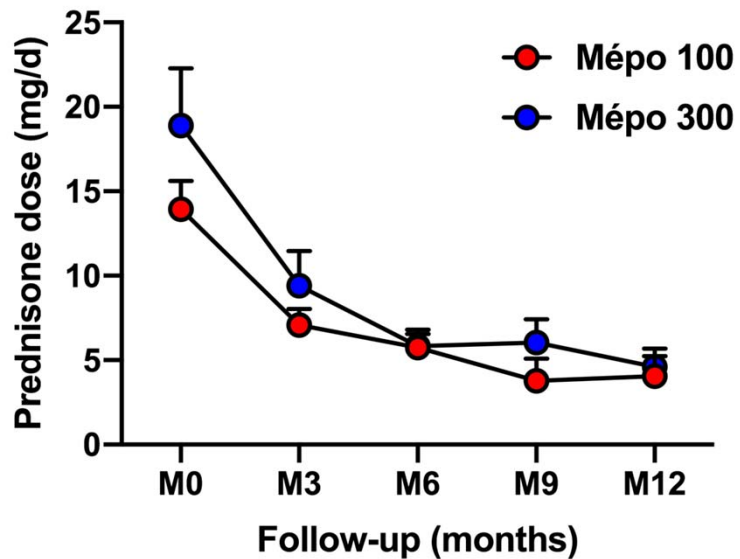
Omalizumab et mépolizumab: réponse globale



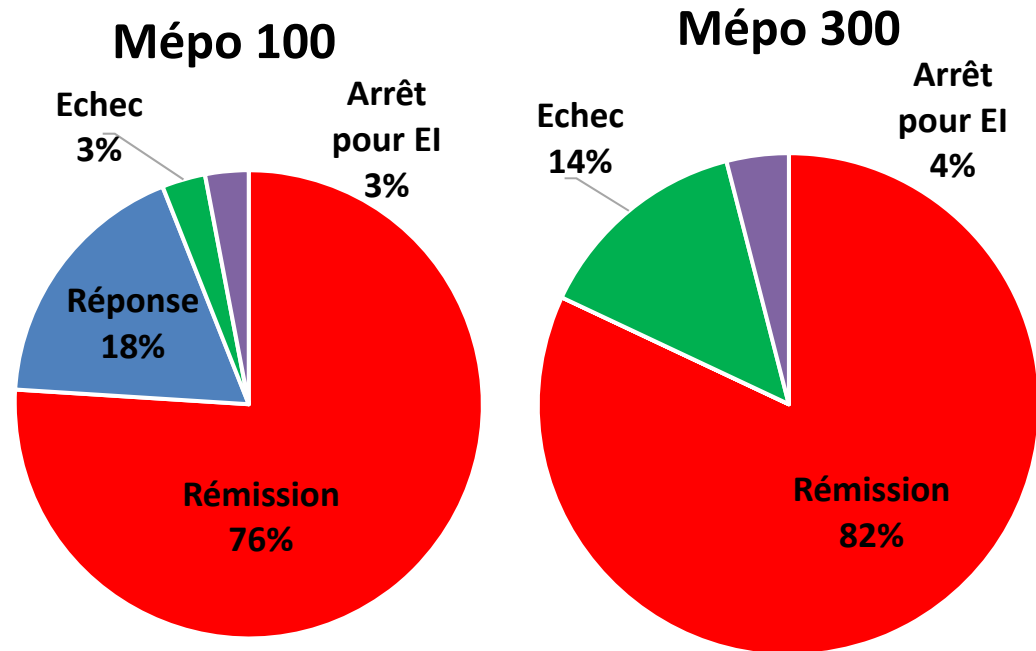
Meilleure réponse et effet d'épargne cortisonique sous mépolizumab que sous omalizumab

Mépolizumab 100 versus mépolizumab 300

Evolution de la dose de prednisone



Réponse globale



Arrêt pour échecs ou intolérances

Rituximab

Arrêt chez 16 (25%) en raison en raison d'EI (n=2) ou d'un échec (n=14)

EI chez 17 (27%) patients, le plus souvent modérés à sévères (infections)

Omalizumab

Arrêt chez 17 (52%) en raison en raison d'EI (n=1) ou d'un échec (n=16)

EI chez 4 (12%) patients, le plus souvent faibles à modérés

Mépolizumab

Arrêt chez 3 (6%) en raison en raison d'EI (n=2) ou d'une grossesse (n=1)

EI chez 11 (22%) patients, le plus souvent faibles à modérés (asthénie, céphalées)

Messages clés

- Etude illustrant l'utilisation des biothérapies hors-AMM au cours des GEPA réfractaires et/ou en rechute
- **Rituximab** apportant un bénéfice chez environ 50% des patients en **rechute de la vascularite**, avec un profil de tolérance moyen
- **Mépolizumab** semblant être supérieure à l'omalizumab en termes d'épargne cortisonique et de réponse globale, avec un très bon profil de tolérance bonne tolérance
- Mépolizumab à la dose de 100 mg semblant suffisant en première intention

Remerciements



Alice Canzian
Pr Loïc Guillevin
Dr Xavier Puéchal
Pr Luc Mouthon

**France : Anne-Marie Ruppert, Matthieu Groh, Camille
Taillé, Virginie Rieu, Perrine Smets, François Maurier,
Nicolas Girszyn, Maxim Samson, Claire De Moreuil,
Grégory Pugnet, Xavier Delbrel, Jean-Emmanuel Kahn**

**Europe : Nils Venhoff, Silvia Sartorelli, Giacomo Emmi,
Lorenzo Dagna, Jens Thiel, Augusto Valgio**