



ELLIPSE

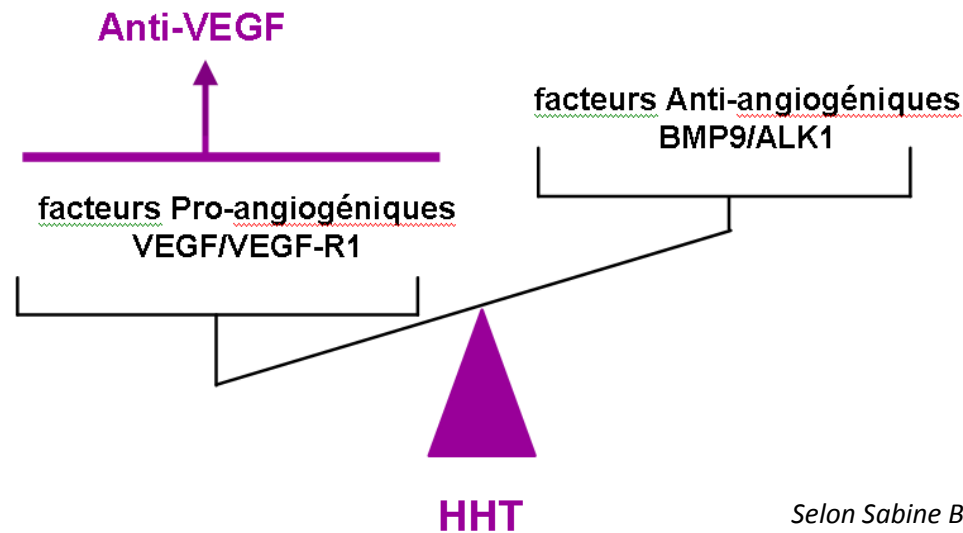
TOLERANCE DU BEVACIZUMAB EN SPRAY NASAL POUR LE TRAITEMENT DES EPISTAXIS DANS LA MALADIE DE RENDU-OSLER ETUDE DE PHASE I

**Centre de référence pour la Maladie de Rendu-Osler
Hôpital Femme-Mère-Enfants, Bron**

27 mai 2019- GIRCI Saint Etienne

La maladie de Rendu-Osler

- Maladie génétique rare (1/6000 en France) autosomique dominante
- Les gènes impliqués (*ENG*, *ALK1*, *SMAD4*) altèrent la régulation de l'angiogénèse



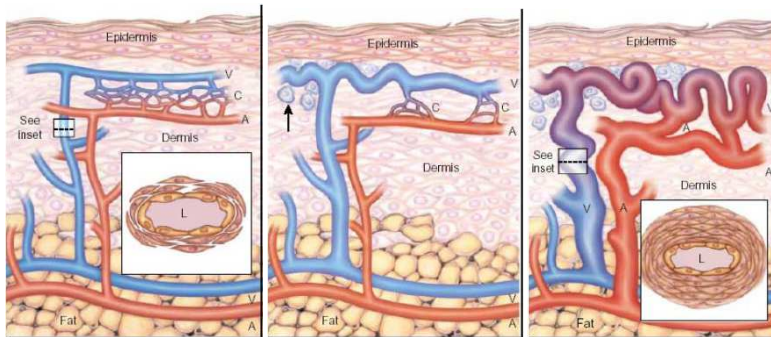
Selon Sabine Bailly

La maladie de Rendu-Osler

■ Deux types de lésions

Télangiectasies

Dilatations des veinules de la peau, des muqueuses ORL, buccales et digestives



Guttmacher AE et al. NEJM 1995

➡ Manifestations Hémorragiques
ORL = épistaxis

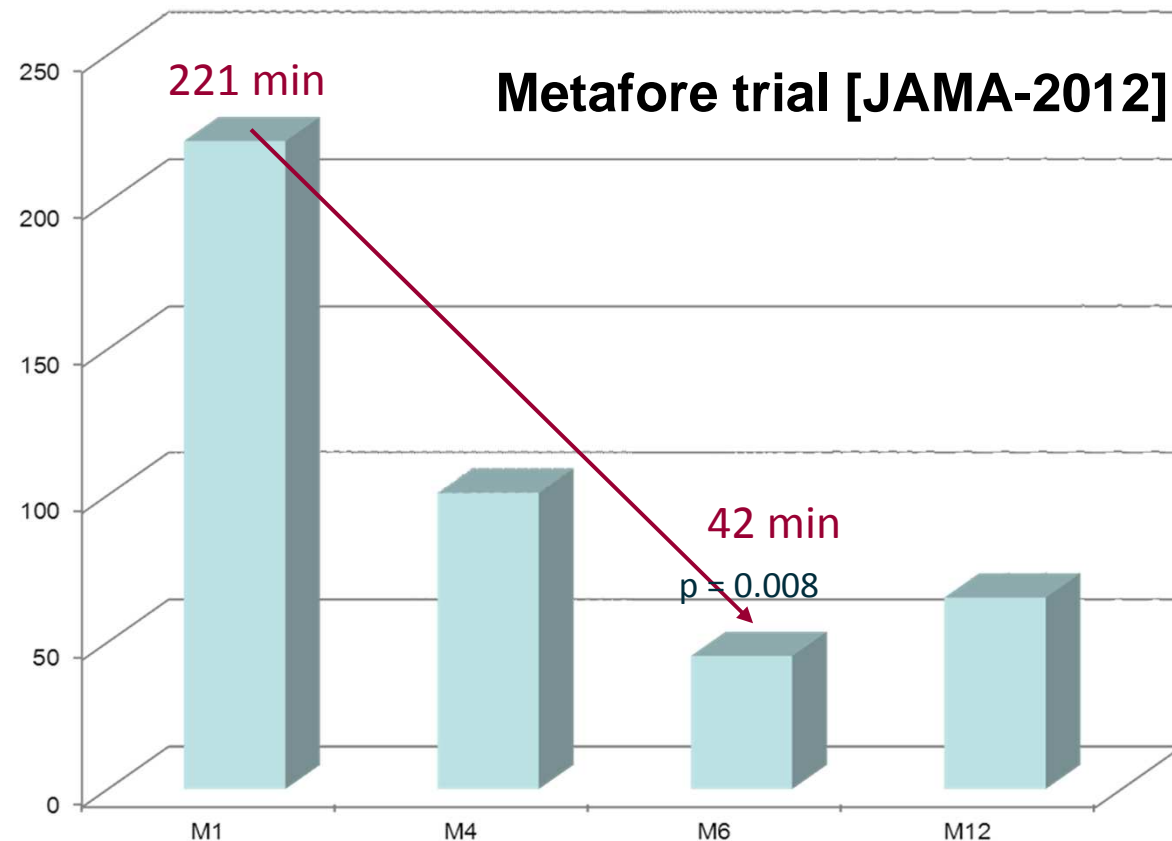
↓
Diminuer les saignements



Rationnel de l'étude

- **Bevacizumab** : anticorps monoclonal, antiangiogénique
- Administré par voie **IV** améliore les épistaxis de manière significative dans la maladie de Rendu-Osler

Epistaxis :
durée
mensuelle
moyenne (min)



Rationnel de l'étude

- Etude **Ex vivo** du transport de bevacizumab au travers de la muqueuse nasale porcine [Eur J Pharm Biopharm – 2012]
- Plusieurs études publiées avec des **traitements locaux** bevacizumab (injection locale, pulvérisation nasale ou les deux)

 Encourageant pour une utilisation topique nasale

Objectifs

■ Objectif principal

Evaluer la **tolérance** du bevacizumab administré en spray nasal chez les patients atteints de maladie de Rendu-Osler présentant des épistaxis.

■ Objectifs secondaires

- Évaluer l'**efficacité** du bevacizumab en spray nasal sur les épistaxis (durée et fréquence)
- Étudier le passage systémique et la **pharmacocinétique** du bevacizumab (2 H, 4 H, 6 H et 24 H).

Méthodologie

- Étude de phase I , prospective , monocentrique
- Randomisée en double insu contre placebo
- Escalade de doses séquentielle
 - 5 doses: 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg & 100 mg
 - 8 patients par palier (6 bevacizumab + 2 placebo)

■ Financement

- PHRCI 2011 : 131 k€uros
- AMRO (association patients) pour appareil endoscopie

Schéma de l'étude – Escalade de dose

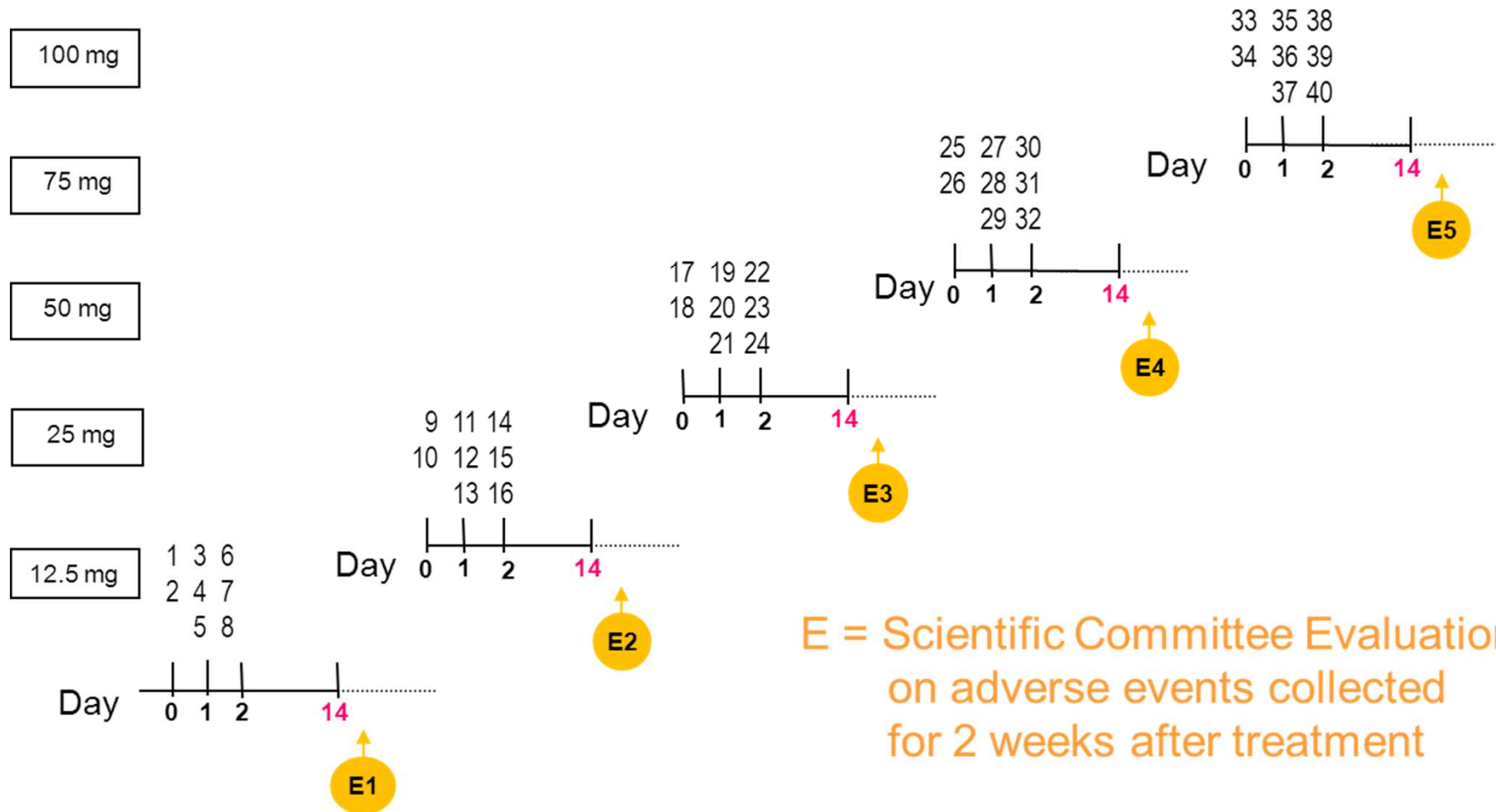
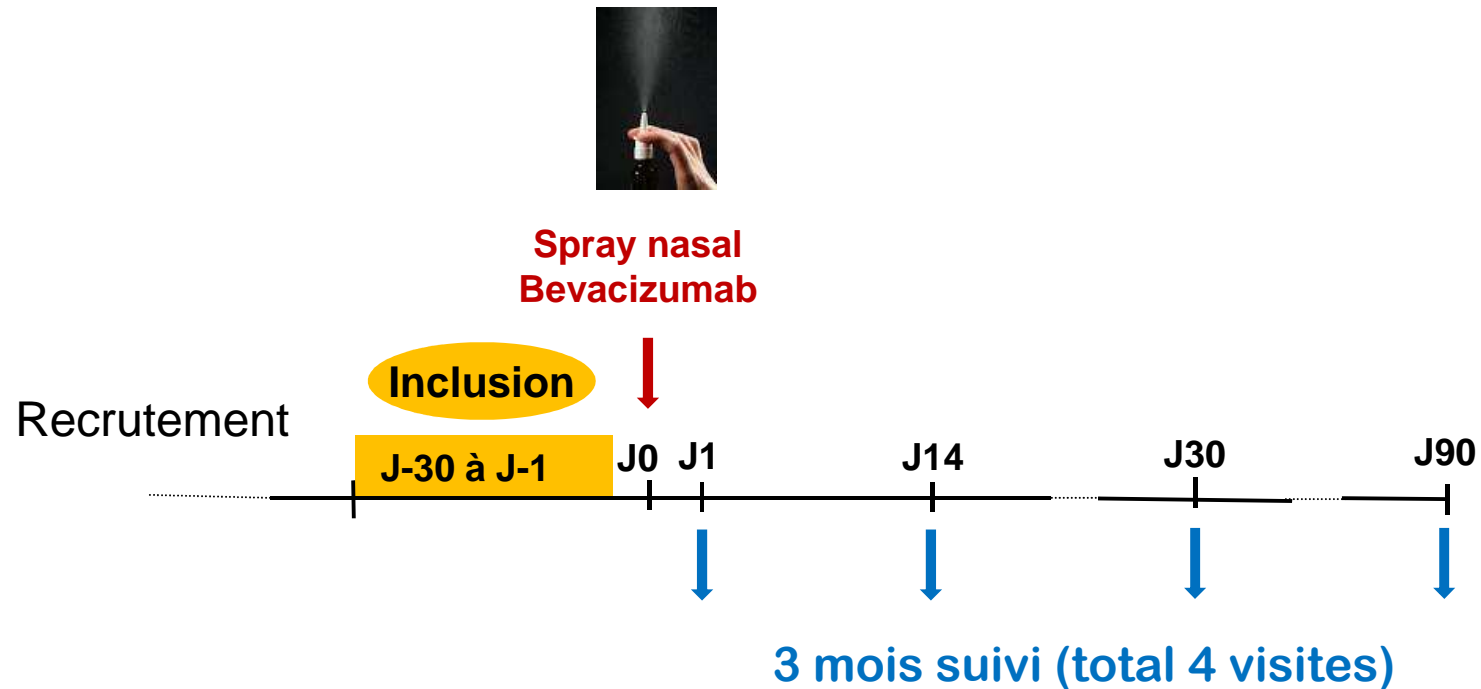


Schéma de l'étude par patient



Critères

- Critères d'inclusion
 - Maladie de Rendu-Osler confirmée
 - Patients avec épistaxis: > 30 min / mois

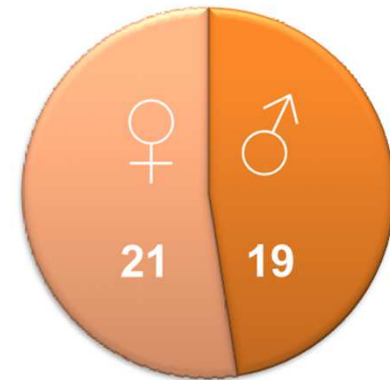
- Critères d'exclusion
 - Perforation de la cloison nasale
 - Traitement bevacizumab par voie IV

Résultats

◆ 40 patients inclus (oct 2011 → oct 2012)

◆ Caractéristiques des patients (n=40)

- ◆ Age = 58 ans [38-75]
- ◆ Hb (g/L) = 122 [72-161]
- ◆ Ferritine (µg/L) = 35 [1-171]
- ◆ Patients transfusés : n=3
- ◆ Epistaxis
 - Durée moyenne (min/mois) : 166 (26-490)
 - Nombre (/mois) : 23 (5-62)



Résultats critère principal

■ Tolérance

TOXICITE (NCI-CTC)	Degré de causalité	
	Douteux ou Possible	Probable ou certain
Grade 3 & 4 (n=0)	0	0
Grade 2 (n=3)	Rhinopharyngitis (1) Cephalgia (1) Hypertension (1)	0
Grade 1 (n=8)	Nausea (1) Vomiting (1) Asthenia (1) Erythemia (1) Cephalgia (4)	0



Excellente tolérance



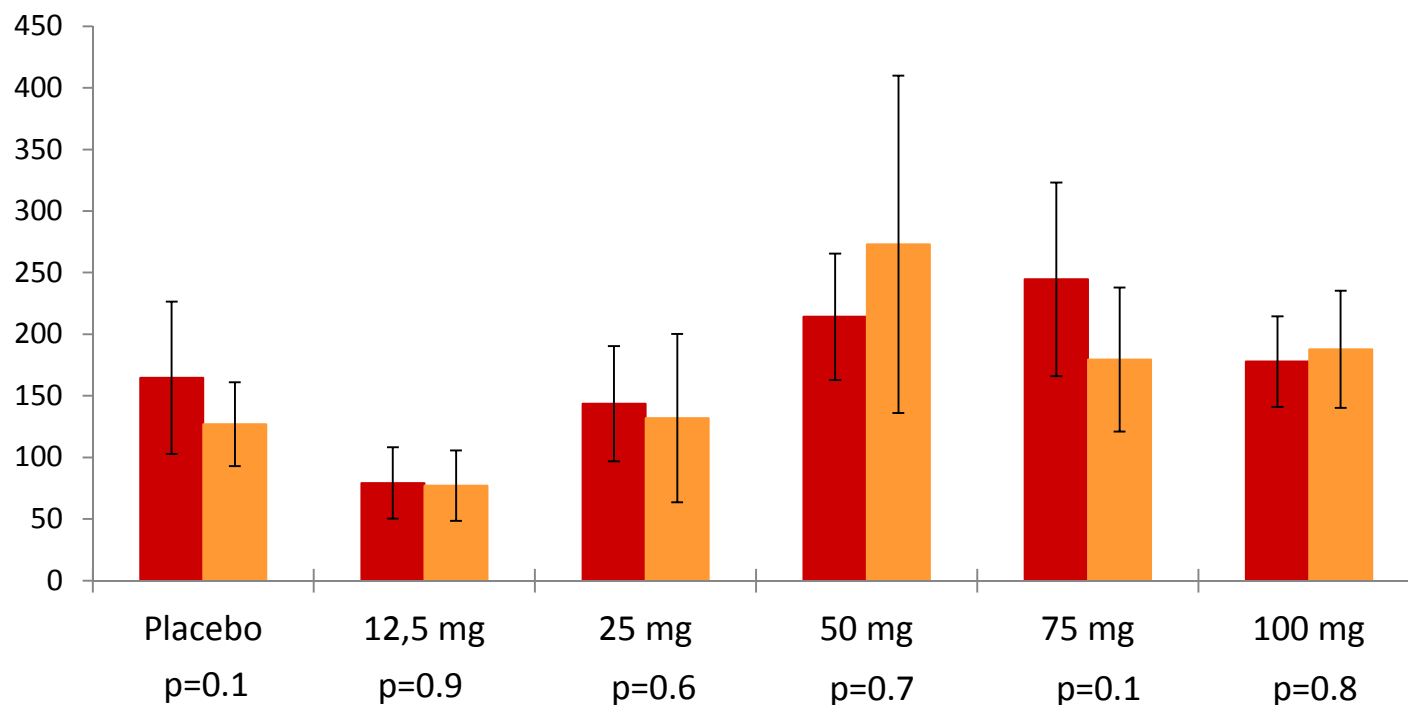
Résultats: efficacité sur les épistaxis

■ Comparaison de la durée des saignements

■ avant traitement

■ après traitement

min



Conclusion

- Le spray nasal de bevacizumab est **bien toléré**
- **Aucune absorption systémique** n'a été mesurée
- **Pas d'efficacité** observée sur les épistaxis après une administration d'un jour, quelle que soit la dose

[mAbs – June 2014]

Suites ...

- Etude de phase 2 ALEGORI [JAMA 2016],
80 patients, 3 doses (25, 50 et 75 mg) + placebo, 3 administrations (tous les 14 j)
- Etude NOSE [JAMA 2016],
Spray nasal 2x par jour pendant 12 semaines, bevacizumab / estriol / acide tranexamic / placebo
 - ➡ Aucune efficacité du bevacizumab en spray nasal
n'a pu être démontrée
- Le Bevacizumab en administration IV est toujours en cours d'essai, protocole BABH
- D'autres anti-angiogéniques sont à l'étude:
 - Tacrolimus (immunosuppresseur) en pommade pour la voie locale
 - Nintedanib (inhibiteur de tyrosine kinase) en capsules orales pour la voie générale



Hospices Civils de Lyon



votre santé,
notre engagement

MERCI DE VOTRE ATTENTION