



Hospices Civils de Lyon

votre santé,
notre engagement



EPICURE

Efficacité du NINTEDANIB par voie orale pour le traitement
des épistaxis dans la maladie de Rendu-Osler

Etude nationale de phase II, multicentrique, randomisée vs placebo



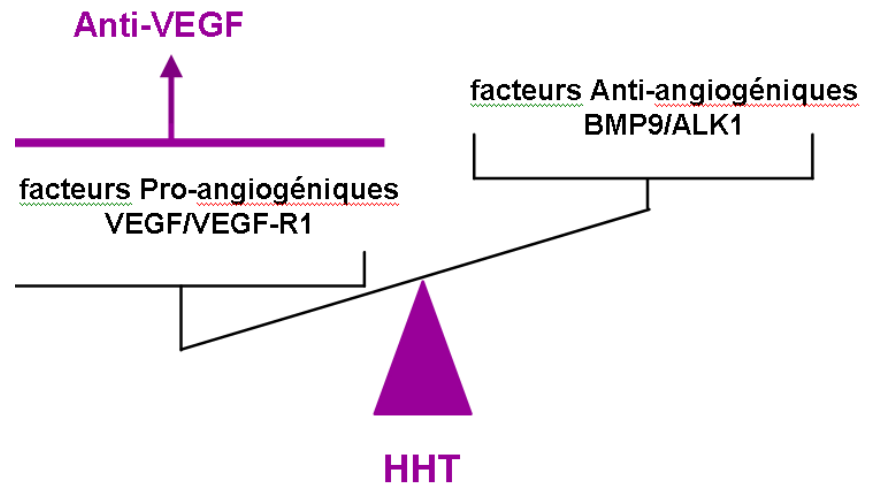
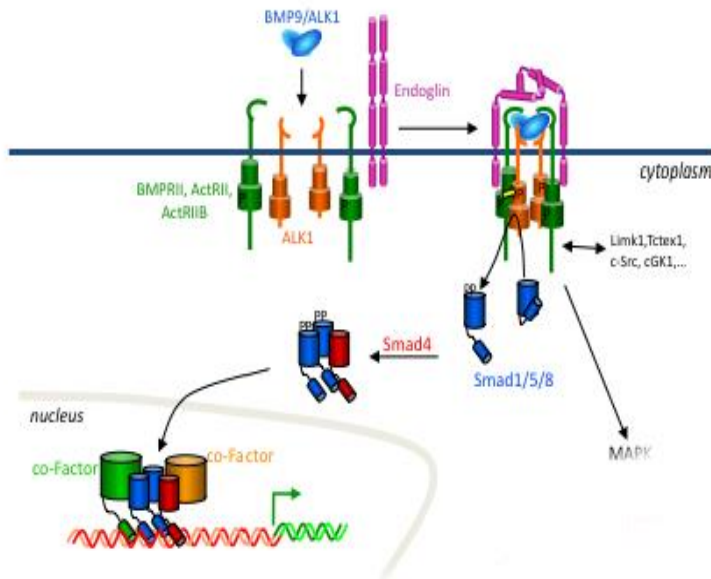
Anne-Emmanuelle FARGETON
Centre de Référence pour la Maladie de Rendu-Osler
Hospices Civils de Lyon

La maladie de Rendu-Osler - Génétique

- *ENG* 95%
- *ACVRL1 (ALK1)*
- *SMAD4* 1-2%
- autres gènes ?

ENG, ACVRL1 et *MADH4*
codent pour des protéines impliquées dans la
voie de signalisation de la famille $TGF\beta$

⇒ Leur dysfonctionnement altère la régulation de l'angiogénèse



Selon Sabine Bailly



La maladie de Rendu-Osler - Clinique

Altération de la régulation de l'angiogenèse

⇒ Télangiectasies

⇒ Malformations Artério Veineuses

Manifestations hémorragiques

MAV hépatiques

Hyperdébit cardiaque

Epistaxis

Digestives

MAV pulmonaires

MAV cérébrales

Objectif recherche



Diminuer les saignements

FICHE DE SURVEILLANCE DES EPISTAXIS DANS LA MALADIE DE RENDU-OSLER

Nom :

Prénom :

Né(e) le :

ANNEE : 20

MOIS :

Inscrire dans la colonne correspondant au jour du mois, la **durée en minutes** de chaque épistaxis.

Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Episode 1																															
Episode 2																															
Episode 3																															
Episode 4																															
Episode 5																															
Episode 6																															
Episode 7																															
Episode 8																															
Total																															

Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Transfusion (Nb CGR)																															
Perfusion Fer (mg)																															
Hémoglobine (g/L)																															
Ferritine (µg/L)																															

Noter la liste des évènements que vous jugez importants survenus pendant cette période, la date de début et de fin, la prise d'autres traitements :

Date :	Commentaire :

ESS questionnaire (Score de Sévérité des Epistaxis)



1- Fréquence

How often do you TYPICALLY have nose bleeding?

- 0 — Less than monthly
- 1 — Once per month
- 2 — Once per week
- 3 — Several per week
- 4 — Once per day
- 5 — Several each day

2- Durée

How long do your TYPICAL nose bleeds last?

- 0 — <1 minute
- 1 — 1–5 minutes
- 2 — 6–15 minutes
- 3 — 16–30 minutes
- 4 — >30 minutes

3- Intensité

How would you describe your TYPICAL nose bleeding intensity?

- 0 — Not typically gushing
- 1 — Typically gushing or pouring

4- Avis Médical

Have you every sought medical attention for nose bleeding?

- 0 — No
- 1 — Yes

5- Anémie

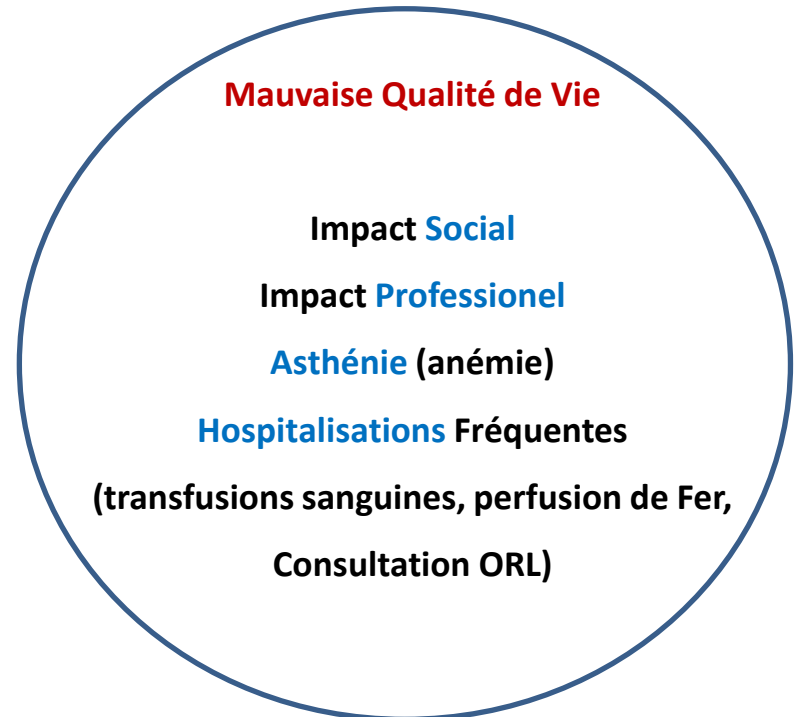
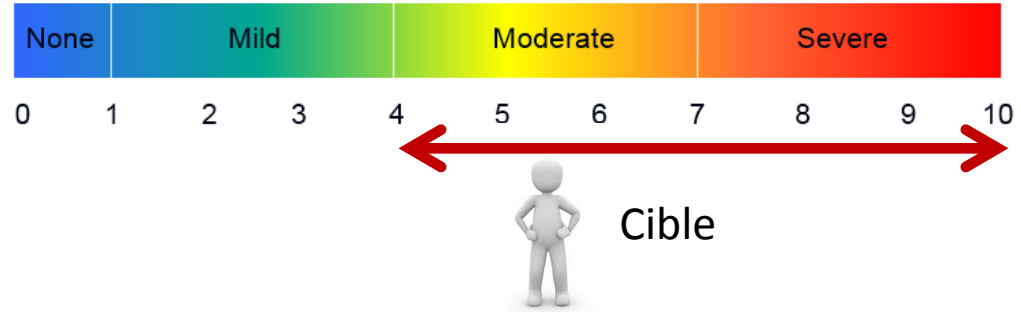
Are you anemic (low blood count) currently?

- 0 — No
- 1 — Yes

6- Transfusion

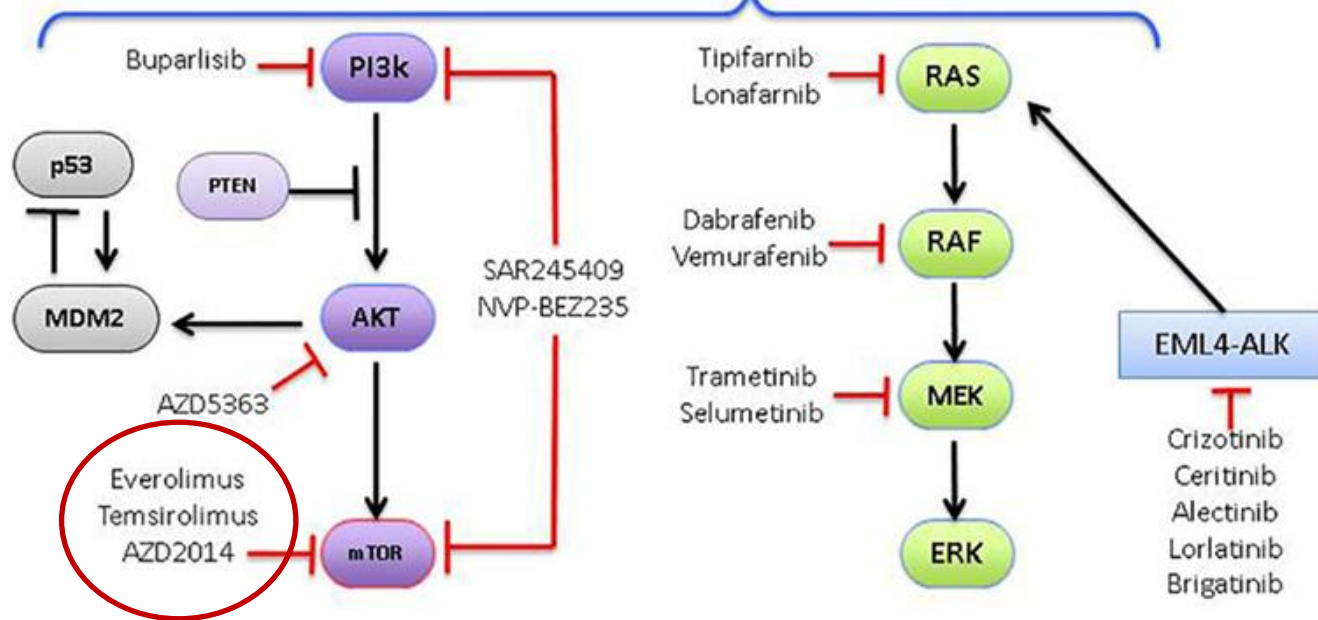
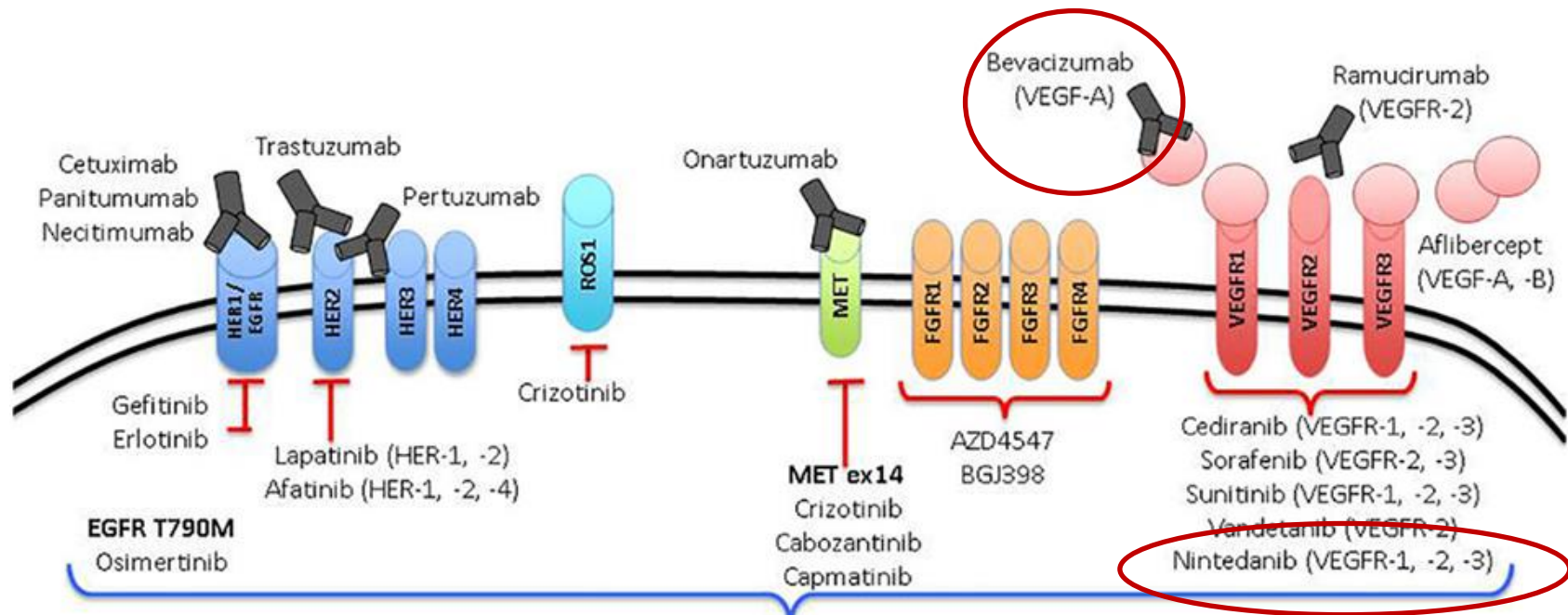
Have you ever received a red blood cell transfusion specifically because of nose bleeding?

- 0 — No
- 1 — Yes



La maladie de Rendu-Osler – Traitements anti-angiogéniques

Type	Nom	Cible	resultats
Anticorps Monoclonaux	Bevacizumab	VEGF	<p>Désignation Médicament Orphelin</p> <ul style="list-style-type: none"> Voie Systémique (IV) : <ul style="list-style-type: none"> - Amélioration clinique significative (JAMA 2012 Dupuis-Girod) - Plusieurs cas publiés - Etude en cours BABH Voie nasale : Pas d'efficacité prouvée (JAMA 2016, Dupuis-Girod & Whitehead)
	Infliximab	Anti-TNFalpha	Cas publié dans le Rendu-Osler (Am J of gastr 2010, Papa) → Amélioration des épistaxis
Beta bloquants	Propranolol Timolol	VEGF	Voie Orale : étude en cours (Bordeaux) Voie nasale : pas d'efficacité prouvée (en cours de publication)
Immuno Modulateur	Thalidomide	VEGF	Amélioration des épistaxis (F Lebrin, Nature genetics 2010) Plusieurs cas publiés dans le Rendu-Osler : Réduction des saignements
Immuno Suppresseur	Tacrolimus	mTOR AKT	Essais en cours (Voie nasale et voie orale)
Pan-class I PI3K inhibiteur	Buparlisib	PI3K AKT	Cas publié dans le Rendu-Osler (Ann hemato 2014, Geisthoff) → Amélioration des épistaxis
Tyrosine Kinase Inhibiteur	Pazopanib	VEGFR PDGFR c-KIT	Etude au Canada sur 7 patients Rendu-Osler → Résultats prometteurs sur les épistaxis Cas publié dans le Rendu-Osler (Laryngoscope 2018, Joseph G) → Amélioration des épistaxis
	Nintedanib	VEGFR FGFR PDGFR	Cas publié dans le Rendu-Osler (BMJ 2017, Kovacs) → Amélioration des épistaxis



La maladie de Rendu-Osler – Inhibiteurs de tyrosine kinase

Etude Préclinique

Selective effects of oral anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors on an animal model of hereditary hemorrhagic telangiectasia

KIM, J Thromb Haemost, 2017

Objectif: Evaluer l'effet thérapeutique potentiel de 4 inhibiteurs de tyrosine kinase, délivrés par voie orale, dans le développement des malformations artério-veineuses sur un modèle murin Rendu-Osler (déficiency ALK1)

Sorafenib – Sunitinib – Erlotinib – GW7711806 (analogue du Pazopanib)

Administrations 2x/j

40 mg/kg

40 mg/kg

20 mg/kg

40 mg/kg

Pendant 7 jours, comparaison avec groupe témoin

Conclusion:

- **Sorafenib & GW771806** améliorent les saignements digestifs et les taux d'hémoglobine
- **Sunitinib** ont tendance à améliorer les saignements digestifs et les taux d'hémoglobine (statistiquement non significatif)
- **Erlotinib** aggrave les saignements digestifs et l'anémie

⇒ Les inhibiteurs des récepteurs de VEGF semblent donc à privilégier par rapport aux inhibiteurs du récepteur EGF dans la maladie de Rendu-Osler

La maladie de Rendu-Osler – Inhibiteurs de tyrosine kinase

CASE REPORT

Nintedanib as a novel treatment option in hereditary haemorrhagic telangiectasia

BMJ Case Rep 2017

Evelin Kovacs-Sipos,¹ David Holzmann,¹ Thomas Scherer,² Michael B Soyka¹

SUMMARY

A 70-year-old patient with known hereditary haemorrhagictelangiectasia (HHT) was seen regularly in our outpatient clinic. He underwent multiple therapeutical interventions, including both surgical and medical, for the treatment of recurrent epistaxis without sustained success. Due to a concurrent diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis, treatment with the tyrosine kinase inhibitor nintedanib was initiated, after which point the patient reported a dramatic and unanticipated improvement in his epistaxis and skin telangiectasia. On the basis of this case report, we propose that nintedanib may be a potential treatment option for refractory epistaxis in HHT.

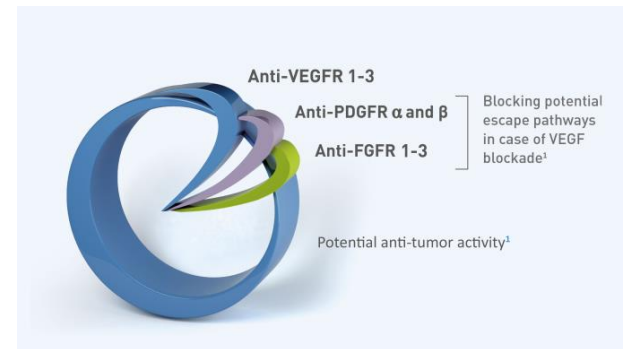
Résultat :

Amélioration des épistaxis après 3 semaines de traitement et pendant les 12 mois de suivi du patient

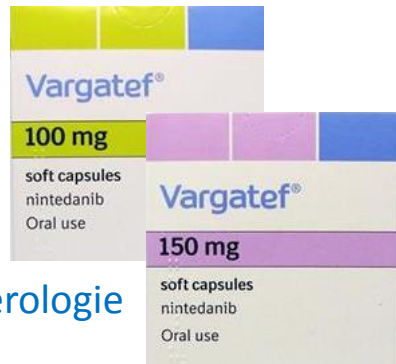
- Avant traitement: 6 à 15 minutes par jour (ESS: 5,53)
- Après traitement: un seul épisode par mois <1 min (ESS: 0,51)

Inhibiteur de tyrosine kinase : Le Nintedanib = BIBF1120

Cible en particulier les récepteurs PDGFR, FGFR et VEGFR



Capsules molles



Cancérologie



Fibrose
Pulmonaire
Idiopathique



Avantages :

- Administration par voie orale
- Profil de tolérance acceptable

EPIPURE

Efficacité du NINTEDANIB par voie orale
pour le traitement des épistaxis dans la maladie de Rendu-Osler

Objectif principal

Evaluer l'**efficacité** du traitement par nintedanib (300 mg/j pendant 12 semaines)
sur la **durée des épistaxis**

Traitement jugé efficace si une diminution de 50% des saignements est observée

Objectifs secondaires

- Tolérance
- Efficacité sur les épistaxis (ESS, fréquence)
- Efficacité clinique (qualité de vie, nb de transfusion, nb de perfusions de Fer)
- Efficacité biologique (hémoglobine et Ferritine)

EPIPURE

Efficacité du NINTEDANIB par voie orale
pour le traitement des épistaxis dans la maladie de Rendu-Osler

Critères d'inclusion

Patient Rendu-Osler majeur avec **épistaxis** modérées à sévère **ESS>4** et grilles épistaxis complétés pendant minimum 12 semaines avant inclusion

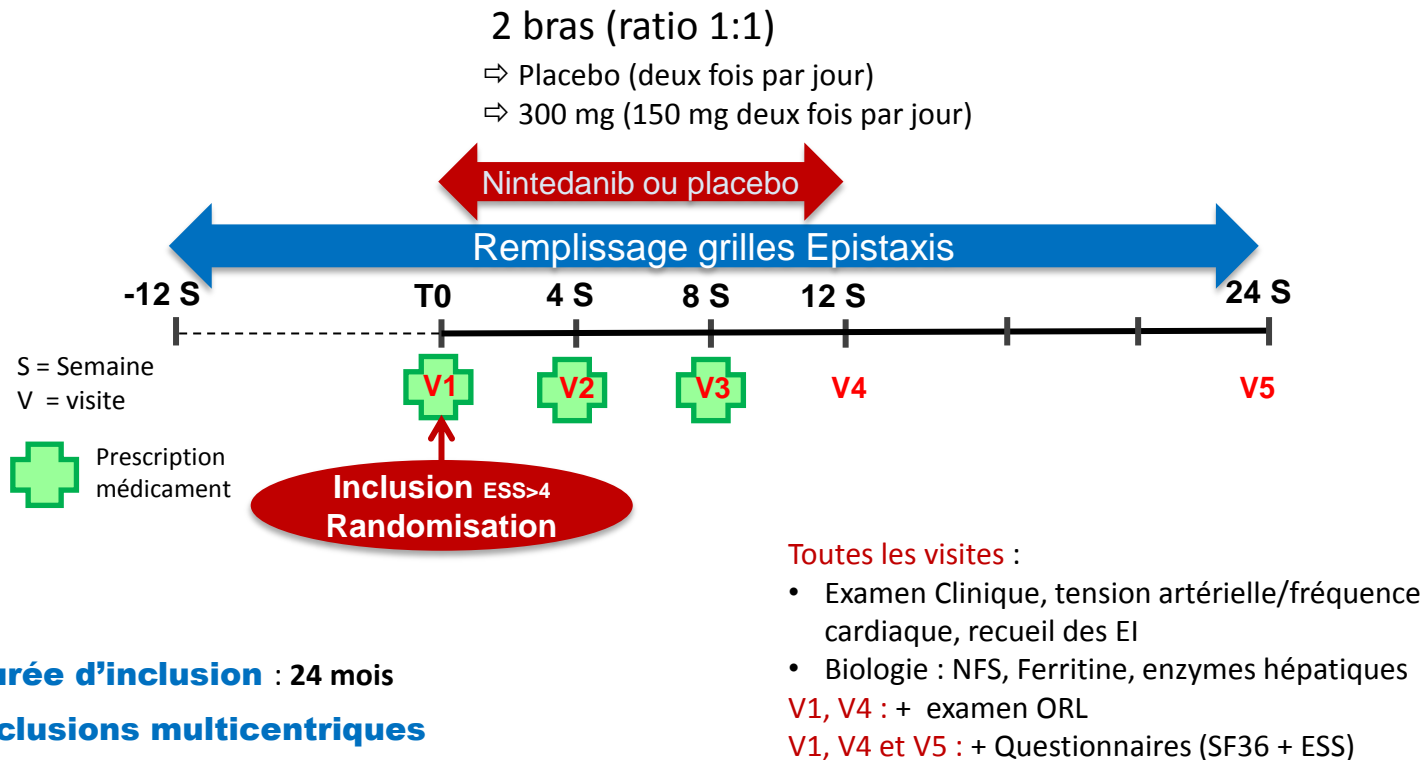
Critères d'exclusion

- Femme enceinte ou femme sans contraception efficace
- Episode infectieux en cours
- MAV cérébrale
- MAV pulmonaires no traitées
- Enzymes hépatiques augmentées
- Antécédents de thrombose
- Traitement par anticoagulant ou par agent thrombolytique
- Chirurgie récente ou planifiée
- Traitement bevacizumab dans les 6 mois précédents

EPIPURE

Efficacité du NINTEDANIB par voie orale
pour le traitement des épistaxis dans la maladie de Rendu-Osler

SCHEMA DE L'ETUDE



Durée d'inclusion : 24 mois

Inclusions multicentriques

Nombre de patients : 60

EPICURE - CALENDRIER



Promotion par les Hospices Civils de Lyon

Financement:

PHRC national (2018)

Médicament BI (en cours)

Mars 2018

Dépôt lettre intention PHRCN

Juin 2018

Info lauréats

Septembre 2018

Dépôt dossiers complets

Décembre 2018

Info dossiers retenus

T1 2019

Démarches réglementaires

T2 2019

Début de l'étude



Hospices Civils de Lyon



votre santé,
notre engagement

Merci de votre attention