

3^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΘΕΡΙΝΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ
ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

15-18 ΙΟΥΝΙΟΥ
HOTEL VALIS, ΒΟΛΟΣ

Η GSK σας προσκαλεί
ΣΤΟ ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ
ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΜΕ ΘΕΜΑ:

Σύγχρονη
θεραπευτική
πρόσεγγιση
με στόχο
τον έλεγχο
της νόσου

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 16 ΙΟΥΝΙΟΥ
20:00 - 20:45

Ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα

NX-GR-MPL-PPTX-230024
Preparation Date June 2023
ΙΣΧΥΣ June 2023

Χρήστος Κουτσιανάς MD, PhD

Ρευματολόγος – Ειδικός παθολόγος
Ακαδημαϊκός υπότροφος, Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας - Ρευματολογίας,
B Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

*Honorary Consultant, Research & Development Department
The Dudley Group NHS Foundation Trust*



ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ

NHS
The Dudley Group
NHS Foundation Trust

Conflict of interest

Έχω λάβει τιμητική αμοιβή από την εταιρία GSK για τη σημερινή παρουσίαση

- Honoraria for lectures:

Roche, Genesis Pharma, Abbvie, Novartis, Genesis Pharma, Eli-Lilly, Pfizer, Aenorasis, UCB

- Honoraria for advisory boards:

Genesis Pharma, Pfizer, Abbvie, Viatris, Aenorasis

- Hospitality:

Eli-Lilly, Novartis, Viatris, UCB, Genesis Pharma, Abbvie

- Research:

Sub-investigator: Roche, UCB, Eli-Lilly, Novartis, BMS, Pfizer, Genesis Pharma, AMGEN, MSD, Abbvie, Aenorasis

Case: presentation



Γυναίκα 25 ετών
Ιούλιος 2021

- Πυρετός
- Οξείας έναρξης διάχυτο κοιλιακό άλγος
- Διάρροιες με ζωηρό ερυθρό αίμα



Case: history



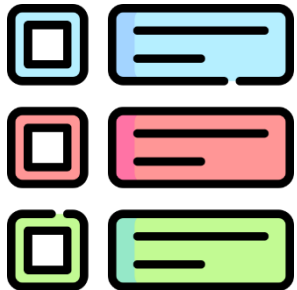
- Ιστορικό **αλλεργικής ρινίτιδας** από παιδική ηλικία

- Νοέμβριος 2020: βήχας με απόχρεμψη, δύσπνοια, συριγμός
Διάγνωση **αλλεργικού βρογχικού άσθματος**

Έναρξη αγωγής με:

x formoterol + beclomethasone, tiotropium

x montelukast



- Ιούνιος 2021:

- εύκολη κόπωση / αδυναμία

- αρθραλγίες ώμων, γονάτων και ΠΔΚ

- εξάνθημα άνω και κάτω άκρων (πομποί?)

x σημαντική ανταπόκριση σε μεθυλπρεδνιζολόνη

Case: clinical examination

ΑΠ= **90/60mmHg**, Σφύξεις=90/min,
Θ=**37.9 °C**, Αναπνοές=**18/min**, SatO₂=96% (FiO₂: 0.21)

Όψη: **πάσχουσα** - θρέψη καλή

Κεφαλή: **ευαισθησία στην ψηλάφηση των παραρρινίων περιοχών άμφω**

Αναπνευστικό: **διάχυτοι μουσικοί ρόγχοι άμφω**

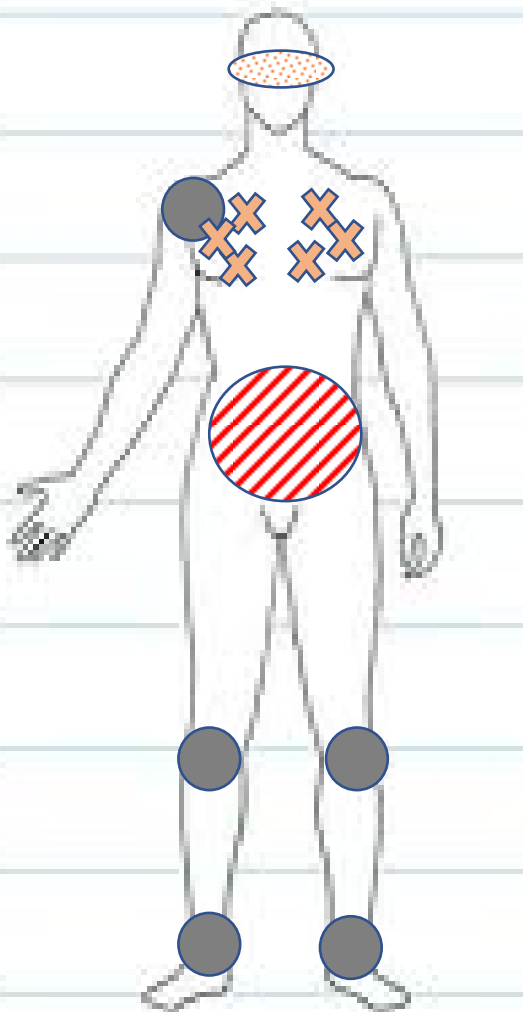
Καρδιαγγειακό: S1,S2 ρυθμικοί, ευκρινείς, χωρίς φυσήματα,

Κοιλία: μαλακή, ευπίεστη,
διάχυτη ευαισθησία, μειωμένοι εντερικοί ήχοι – DRE (+) για αίμα

MSK: **ευαισθησία στην ψηλάφηση του ΔΕ ώμου, των κατά γόνα και ποδοκνημικών αρθρώσεων άμφω**

Νευρικό: χωρίς παθολογικά ευρήματα

Αγγεία: χωρίς φυσήματα



Case: initial workup

Hb: 14.6 g/dl Ht: 44.5%, MCV/MCH: 86/24

WBC: 25,300 (N 40%, L 14%)

Eos: 10,370 (41%)

PLTs: 311,000

CRP: **17** (<5 mg/dl), TKE 18 mm/h

BUN: 9 mg/dL, Cr:0.6 mg/dl

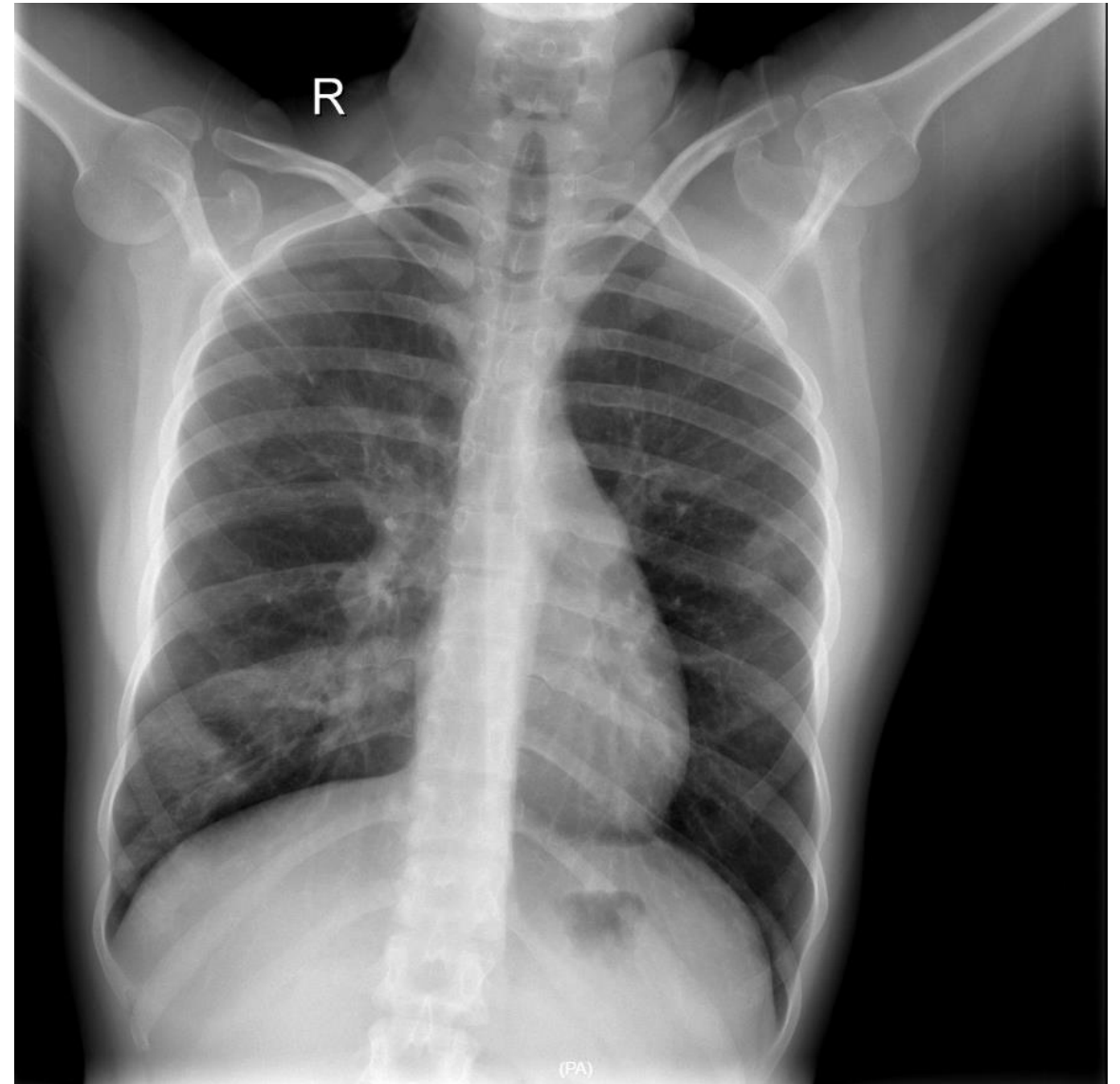
Glu: 74 mg/dl

AST/ALT: 39/20 U/L (<34/<55)

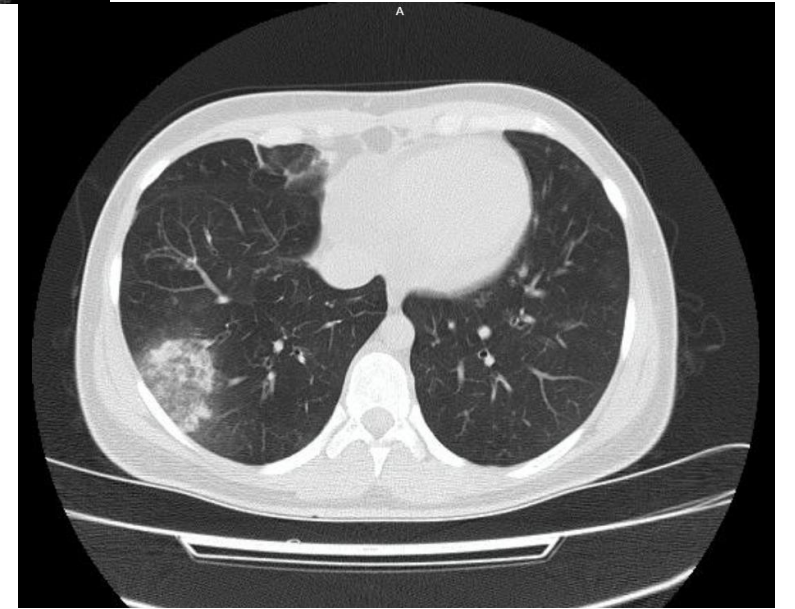
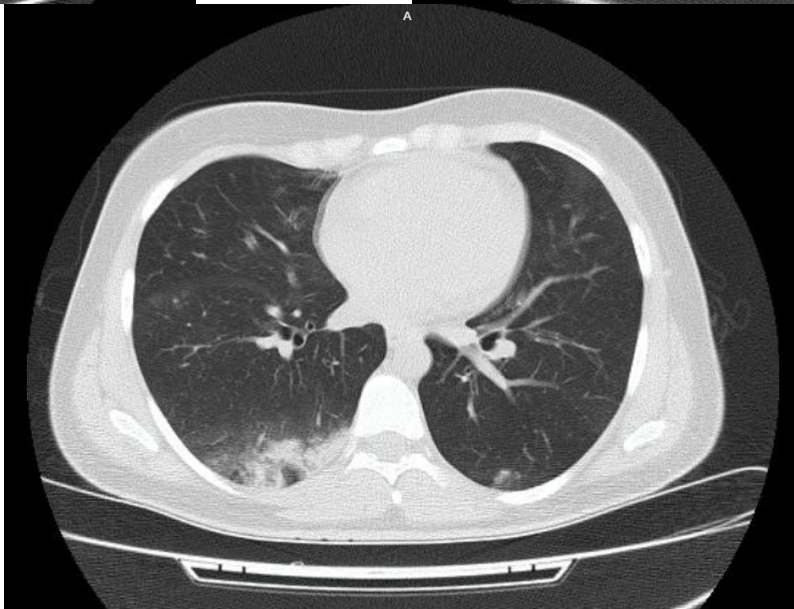
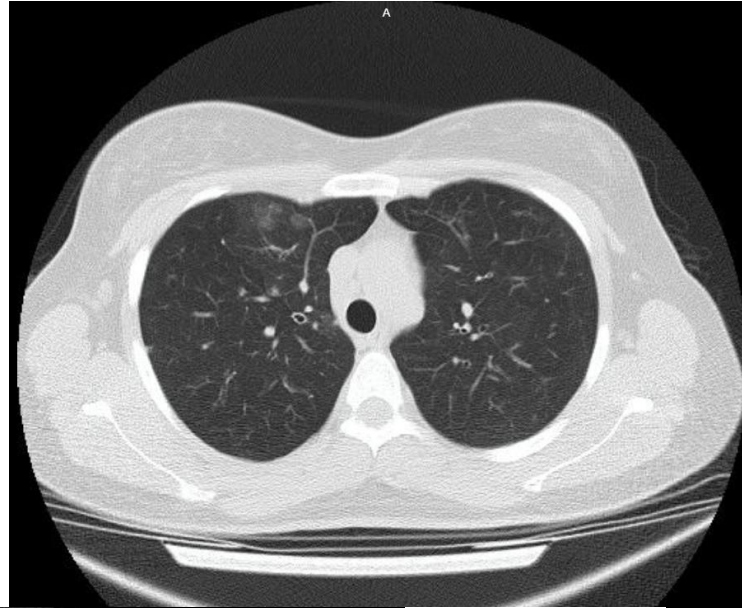
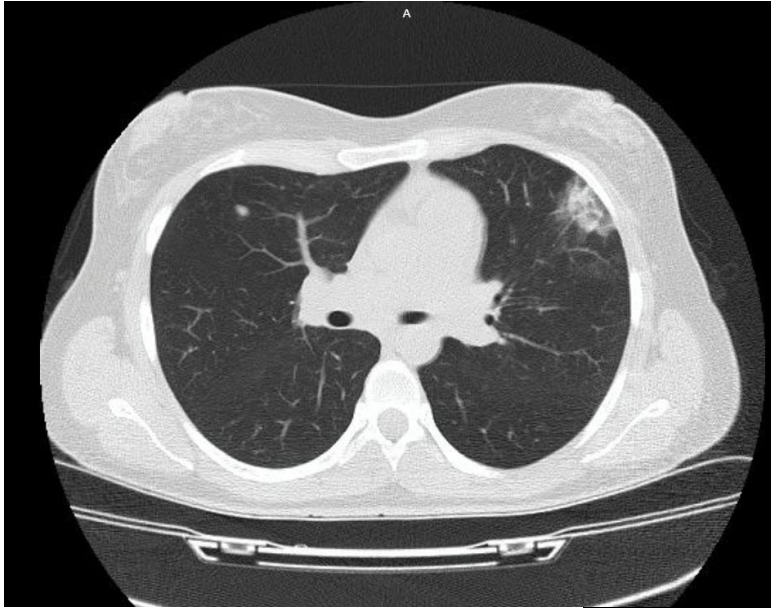
LDH **424** IU/I CPK 64 IU/I

Γενική ούρων: WBC 0-1, RBC: 0-1

Hb (-) Pro: (-)



Case: initial workup, CT Thorax



Case: summary – 25 yo female with



Πυρετός – φλεγμονώδες
σύνδρομο



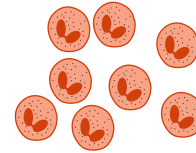
Προσβολή εντέρου (κολίτιδα)



Άσθμα – διηθήματα πνεύμονα



Ευαισθησία παραρρινίων



Εκσεσημασμένη περιφερική
ηωσινοφιλία



Αρθραλγίες



Κνιδωτικό εξάνθημα

Ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση
με πολυαγγειίτιδα (σύνδρομο
Churg Strauss)

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis



Incidence 0.6 – 3.4 cases / million¹



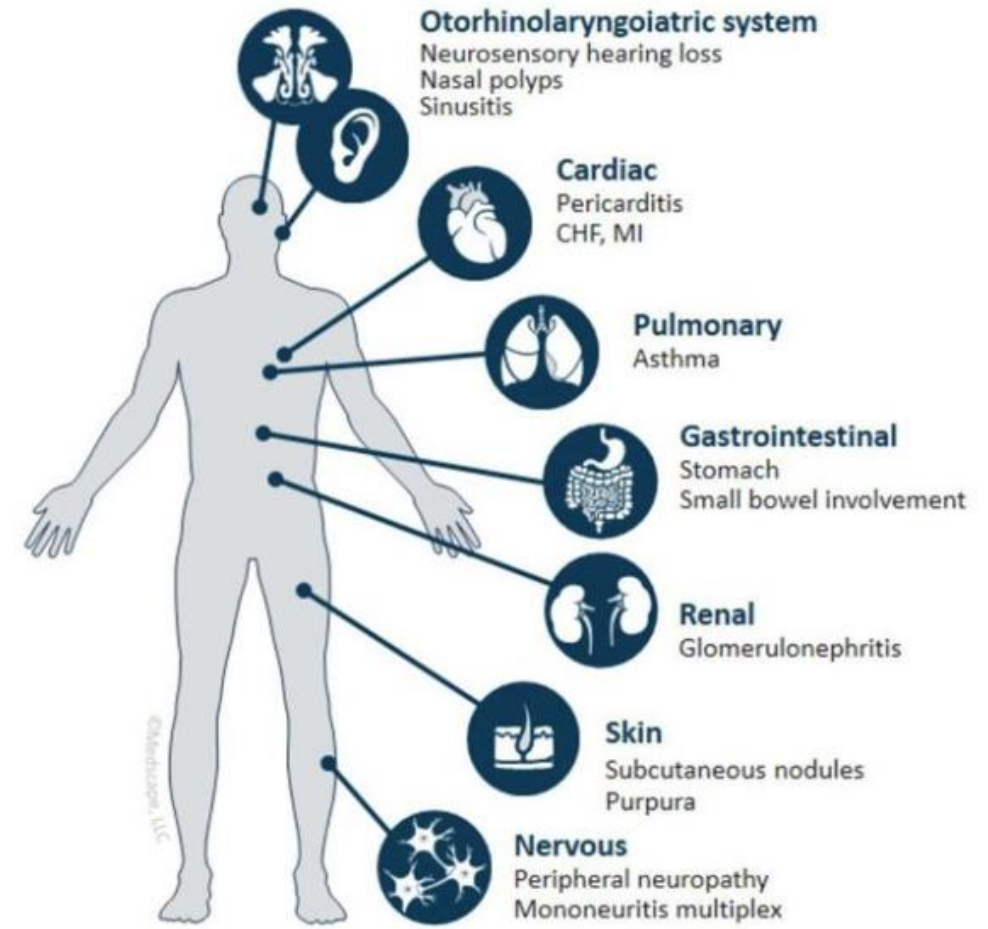
Males : Females equally affected²



Median age at onset 49-59 years old²



Often delay in diagnosis for several years¹



Delay in diagnosis: “When will the penny drop?”



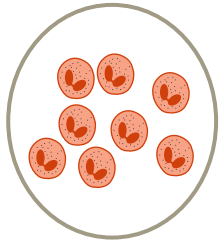
Πνευμονολόγος: άσθμα,
πνευμονικά διηθήματα

Αιματολόγος: περιφερική
ηωσινοφιλία

Δερματολόγος: αγγειιτιδικό
εξάνθημα

ΩΡΛ: ανθεκτική αλλεργική
ρινίτιδα, ρινικοί πολύποδες

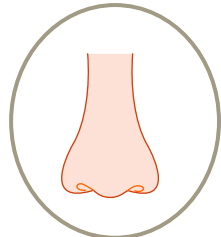
Clinical syndrome: when should I think about EGPA?



Περιφερική ηωσινοφιλία



Άσθμα (**late onset)



Ρινοί πολύποδες / αλλεργική ρινίτιδα / παραρρινοκολπίτιδα



Πνευμονικά διηθήματα



Προσβολή καρδιάς



Ανεξήγητες θρομβώσεις



Περιφερική νευροπάθεια



Παρουσία ηωσινοφίλων σε βιοπτικό υλικό



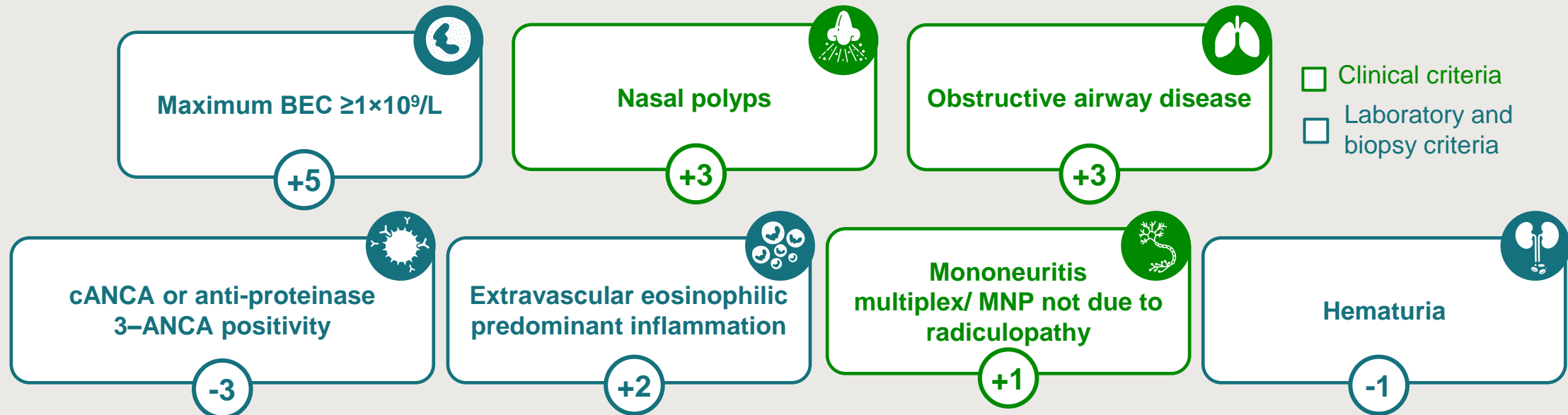
Παρουσία ANCA αντισωμάτων

ANCA (+) 30-40%
Usually p-ANCA (MPO)

2022 ACR/EULAR final classification criteria for EGPA

The final classification criteria for EGPA (and their weights*/risk score)

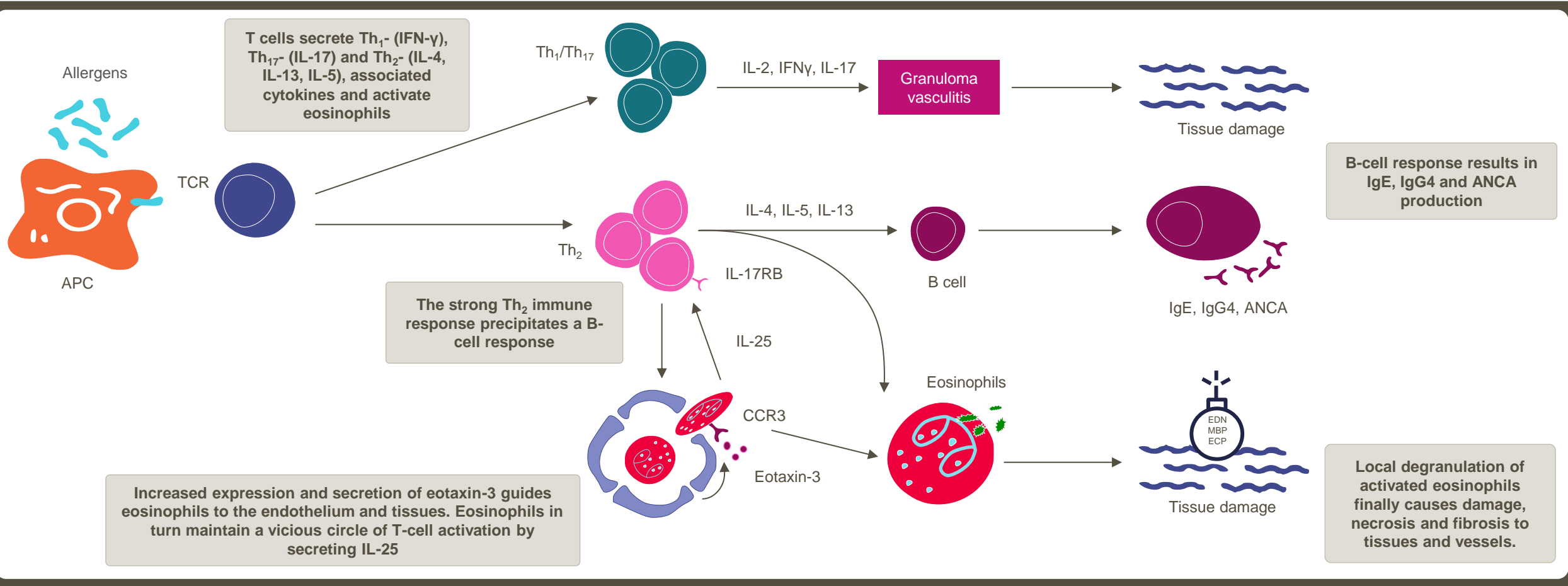
- Patients could be classified as having EGPA after excluding mimics of vasculitis and having small- or medium-vessel vasculitis, with a **cumulative score of ≥ 6 points** for the 7 final items



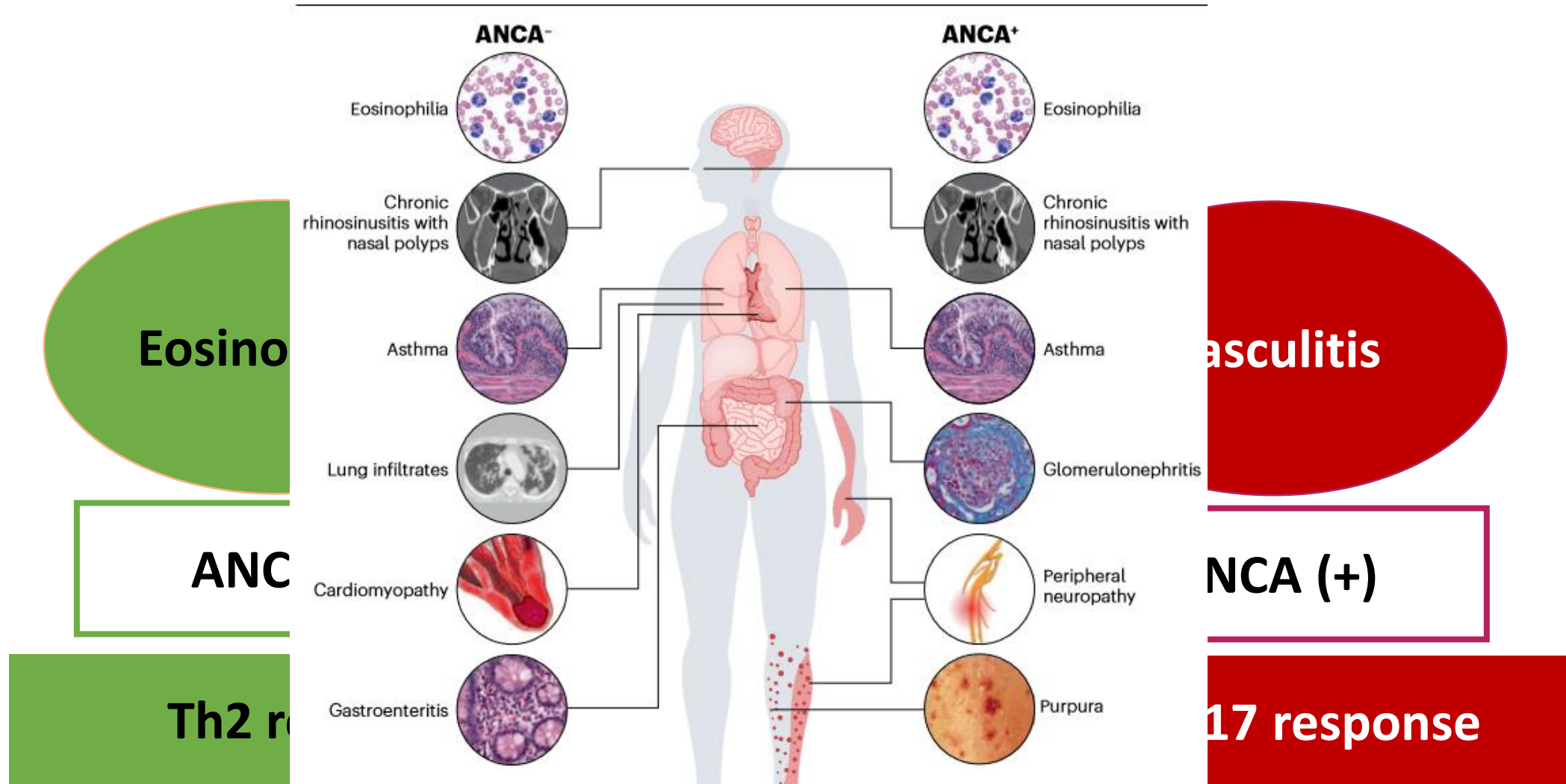
*Weighting of an individual criterion was based on logistic regression fitted to the 7 selected items. ANCA: Antineutrophil Cytoplasmic Antibody; BEC: Blood Eosinophil Count; MNP: Motor Neuropathy.

Sensitivity 85%
Specificity of 99%

EGPA: pathophysiology



EGPA: ??? two distinct disease phenotypes



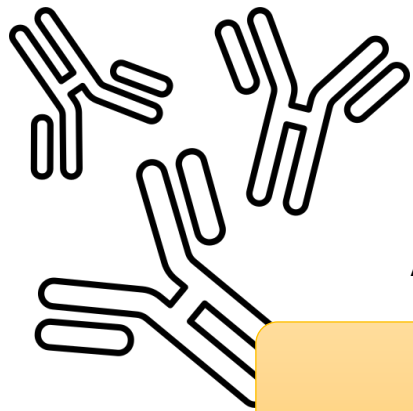
Back to our case...



Ώσεις
μεθυλπρεδνιζολόνης
1g x 3 ημέρες



Μεθυλπρεδνιζολόνης
per os 48mg και
tapering



ANCA αντισώματα

Αρνητικά



Σημαντική βελτίωση σε μικρό
χρονικό διάστημα

- Υποχώρηση των διαρροιών
- Βελτίωση της κοιλίας
- Εξαφάνιση ηωσινοφίλων
- Βελτίωση του αναπνευστικού

Further follow up...

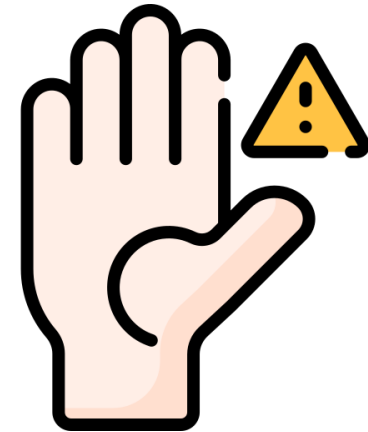


Μεθυλπρεδνιζολόνης per os
48mg και tapering



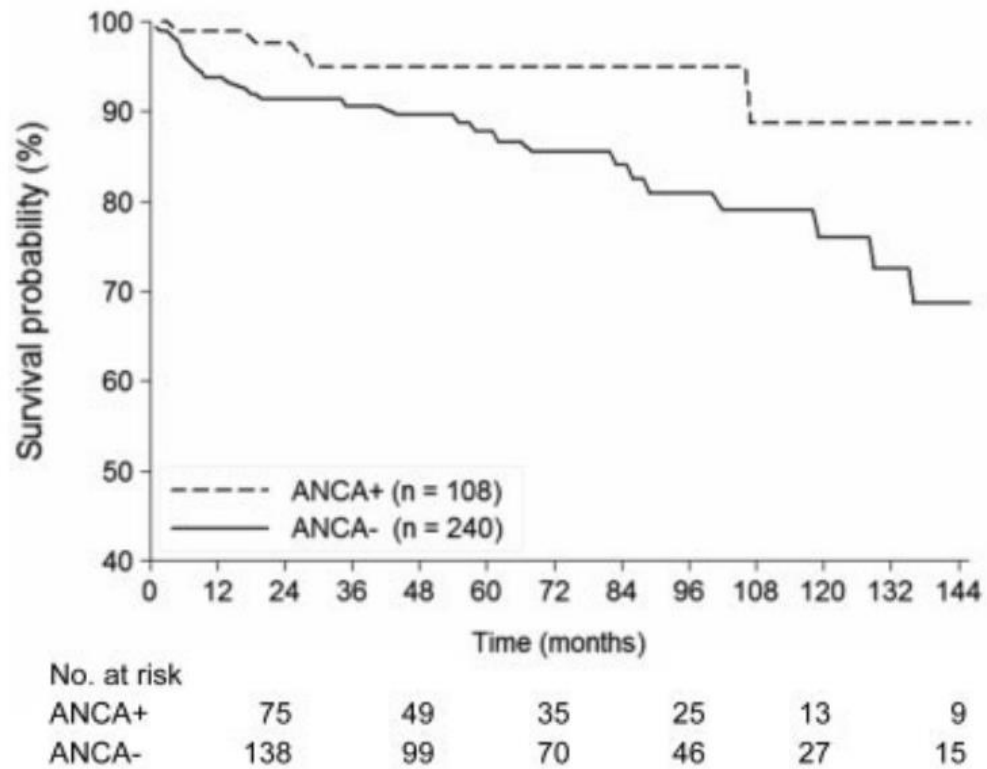
Οκτώβριος 2021: Υπό Methylprednisolone 12mg OD

- Δεκατική πυρετική κίνηση
- Δύσπνοια
- Υποξυγοναιμία
- Μουσικοί ρόγχοι άμφω
- Χωρίς περιφερική ηωσινοφιλία
- Φλεγμονώδες σύνδρομο

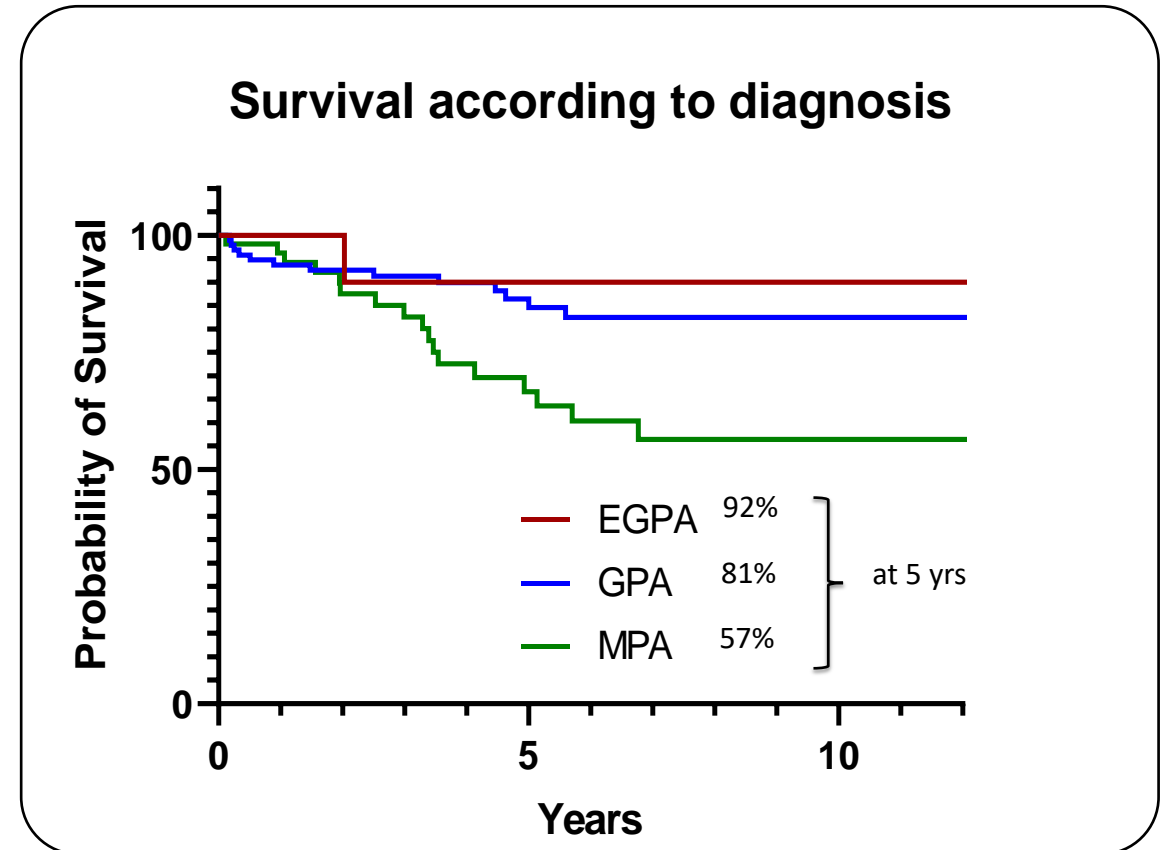


Relapsing disease

EGPA: management considerations



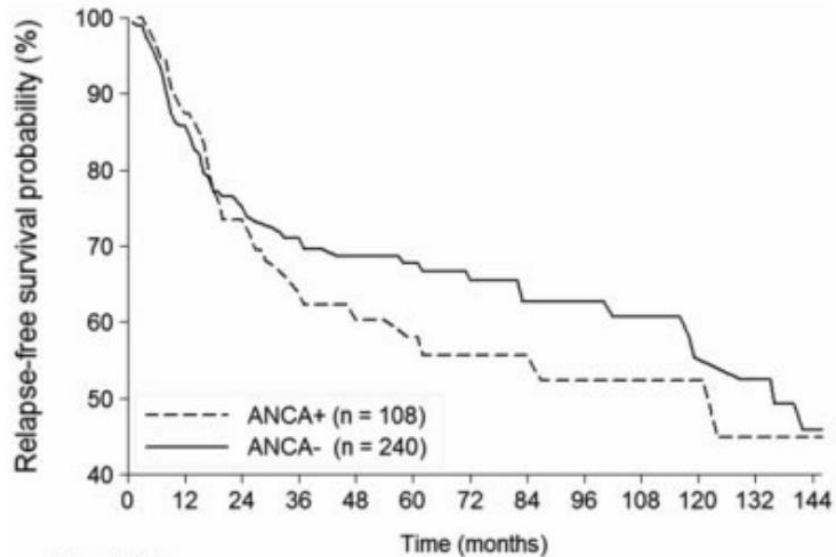
Good overall survival probability
~ 90% at 7 years



EGPA: management considerations

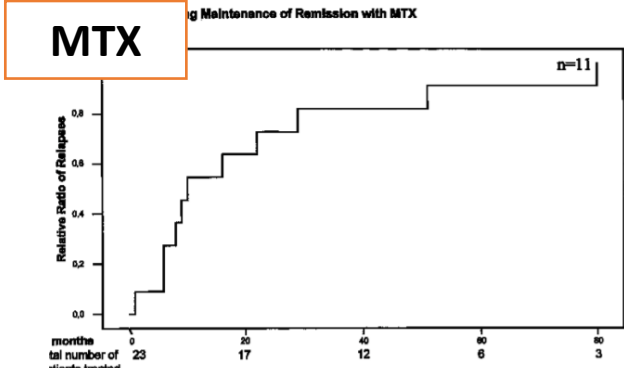
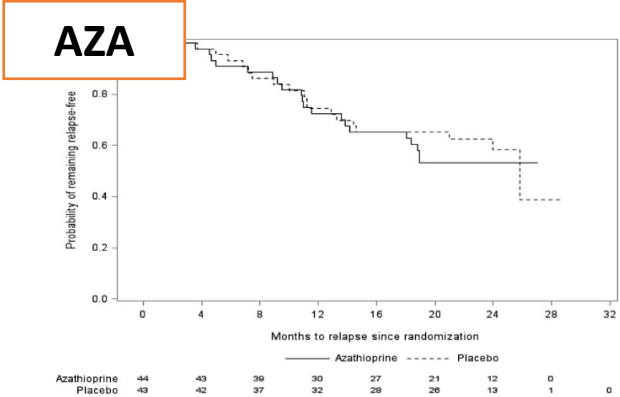
Frequent relapses

 No csDMARD has convincingly proven its steroid-sparing effect in maintenance in EGPA



No. at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144
ANCA+	56	33	21	15	8	5							
ANCA-	114	78	56	35	22	13							

1 out of 3 patients will need PRED > 7.5mg/day for disease control long term

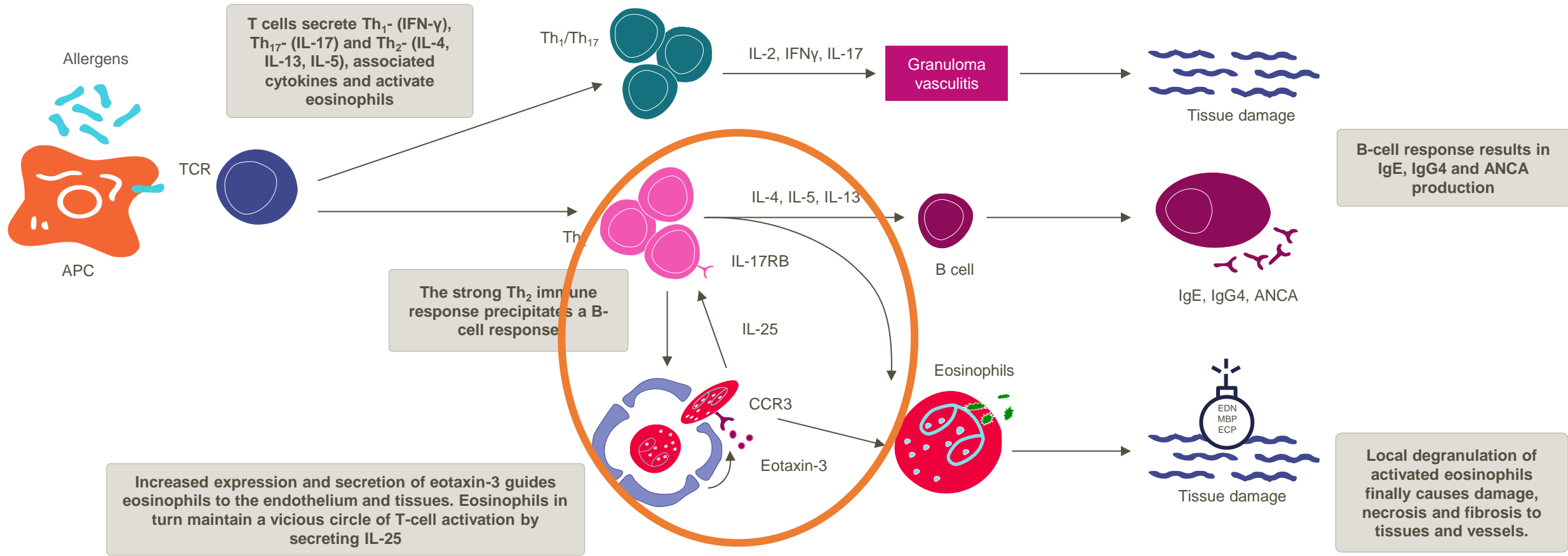


MMF

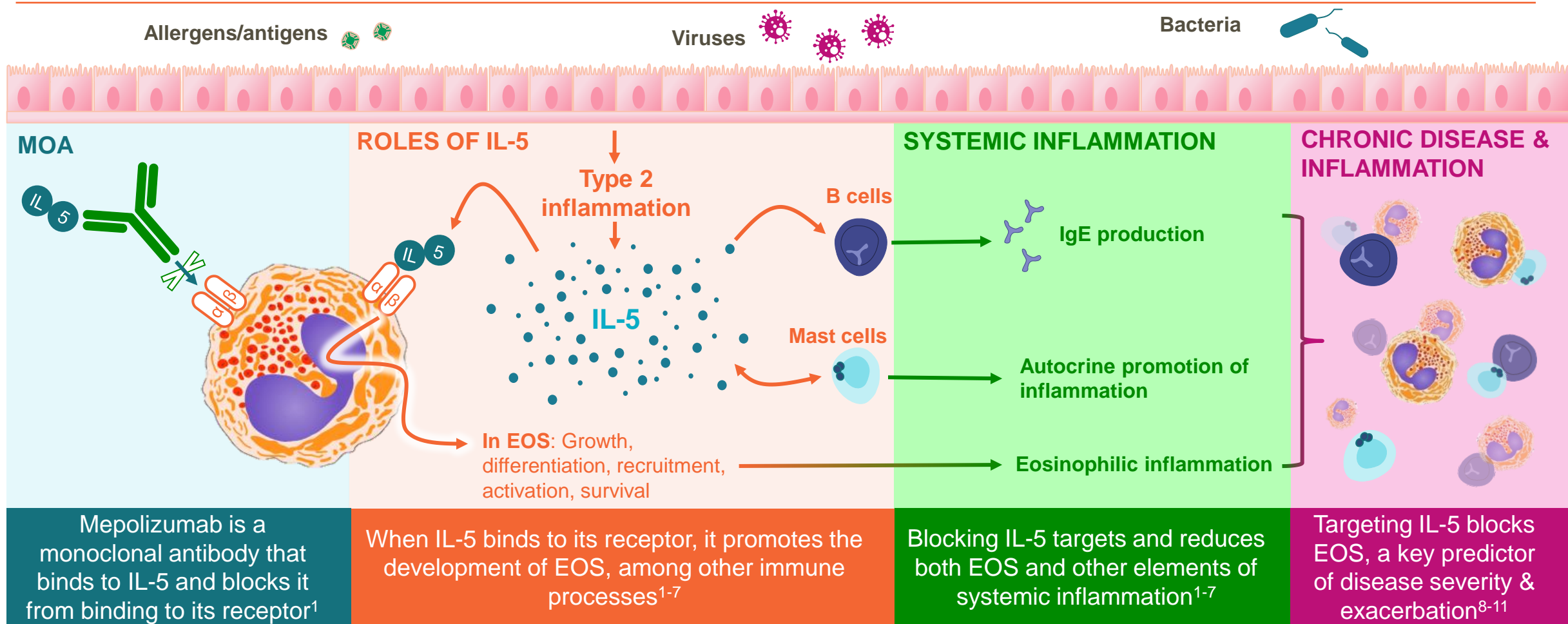
	Baseline	6 months	12 months
Remission	NA	10/15 (67%)	10/15 (67%)
Partial response	NA	3/15 (20%)	4/15 (27%)
Median cumulative prednisolone dose	NA	3.1 g (1–5.7)	4.7 g (1.9–7.9)
Total relapses	NA	2/15 (13%)	4/15 (27%)
Drug intolerance	NA	Nil reported	Nil reported
Median eosinophils count $\times 10^9/l$ (IQR)	3.48 (0.01–21)	0.2 (0.02–1)	0.16 (0.01–0.65)
Median CRP mg/L (IQR)	13.5 (<4–113)	<4 (1–12)	<4 (<4–120)

Comarmond et al Arthritis Rheum 2013; Ribi et al Arthritis Rheum 2008
Puechal et al Arthritis Rheum 2017; Metzler et al Clin Exp Rheumatol. 2004; Philobos et al Rheumatol Int 2021

EGPA: targeted treatment



Mepolizumab binds to and inactivates IL-5, a key cytokine involved in eosinophil differentiation with other major roles in systemic inflammation

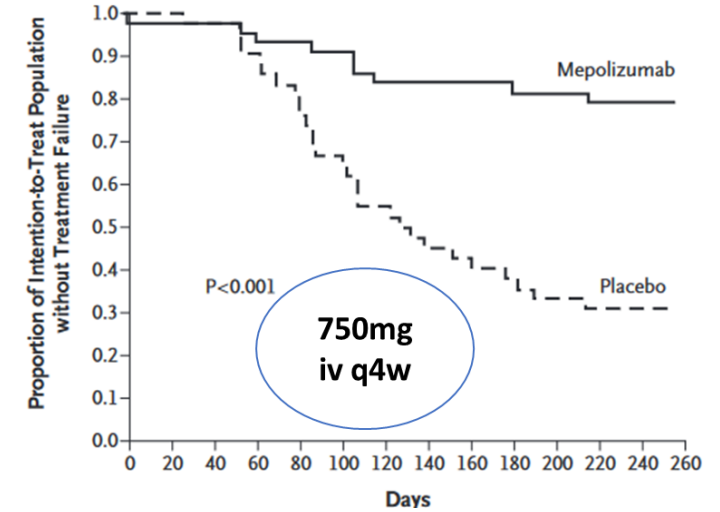


EOS, eosinophil; IgE, Immunoglobulin E; IL, interleukin; MOA, mechanism of action.

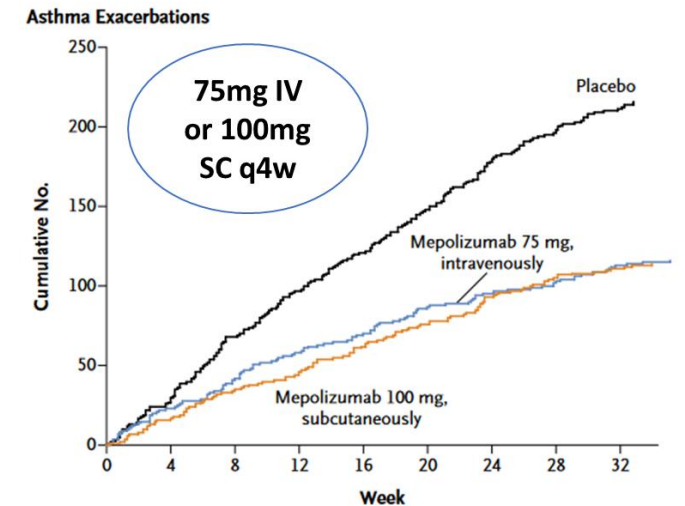
1. GlaxoSmithKline. Mepolizumab. SmPC. 2021; 2. Greenfeder S, et al. *Respir Res*. 2001;2:71–79; 3. Buchheit KM, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148:574-584; 4. Buchheit KM, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:1574-1584; 5. Stevens WW, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1442–1453; 6. Ochi H, et al. *Proc Natl Acad Sci*. 2000;97:10509–10513; 7. Naclerio R, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:1532–1549.e1; 8. Schleimer RP. *Annu Rev Pathol*. 2017;12:331-357; 9. Tworek D & Antczak A. *Adv Respir Med*. 2017;85:271-276; 10. Furuta S et al. *Allergol Int*. 2019;68:430–436; 11. Sastre B et al. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28:289–304.

Mepolizumab: IL-5 inhibitor

Treatment of Patients with the Hypereosinophilic Syndrome with Mepolizumab



Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma



Mepolizumab: MIRRA trial

ORIGINAL ARTICLE

Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

M.E. Wechsler, P. Akuthota, D. Jayne, P. Khoury, A. Klion, C.A. Langford, P.A. Merkel, F. Moosig, U. Specks, M.C. Cid, R. Luqmani, J. Brown, S. Mallett, R. Philipson, S.W. Yancey, J. Steinfeld, P.F. Weller, and G.J. Gleich, for the EGPA Mepolizumab Study Team*

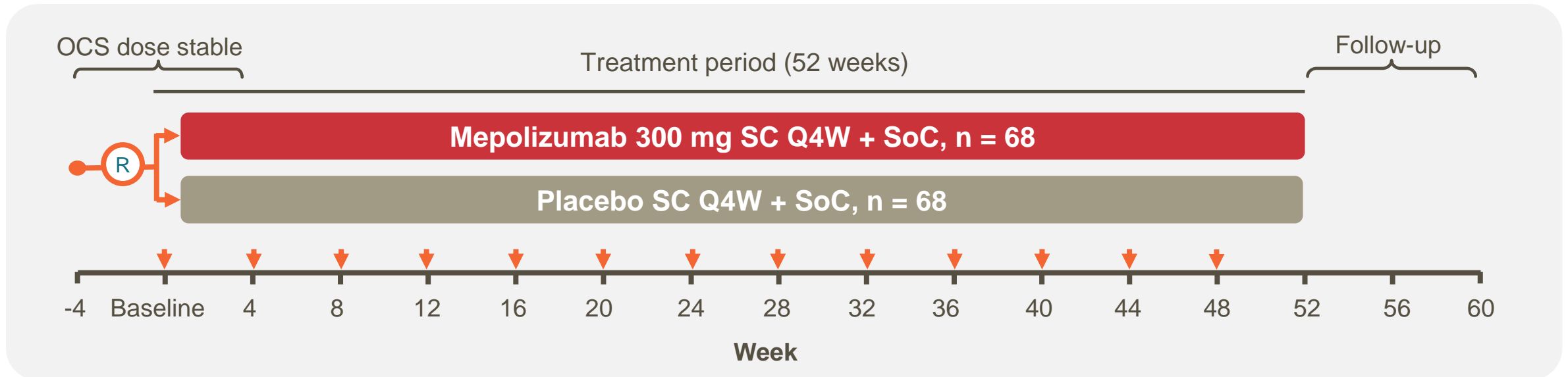
Refractory / relapsing EGPA (>6mo), majority 90% ANCA (-)

- Stable GC and IS
- No organ or life-threatening disease

Endpoints:

- accrued total weeks in remission
- proportion of participants in remission at both week 36 and 48

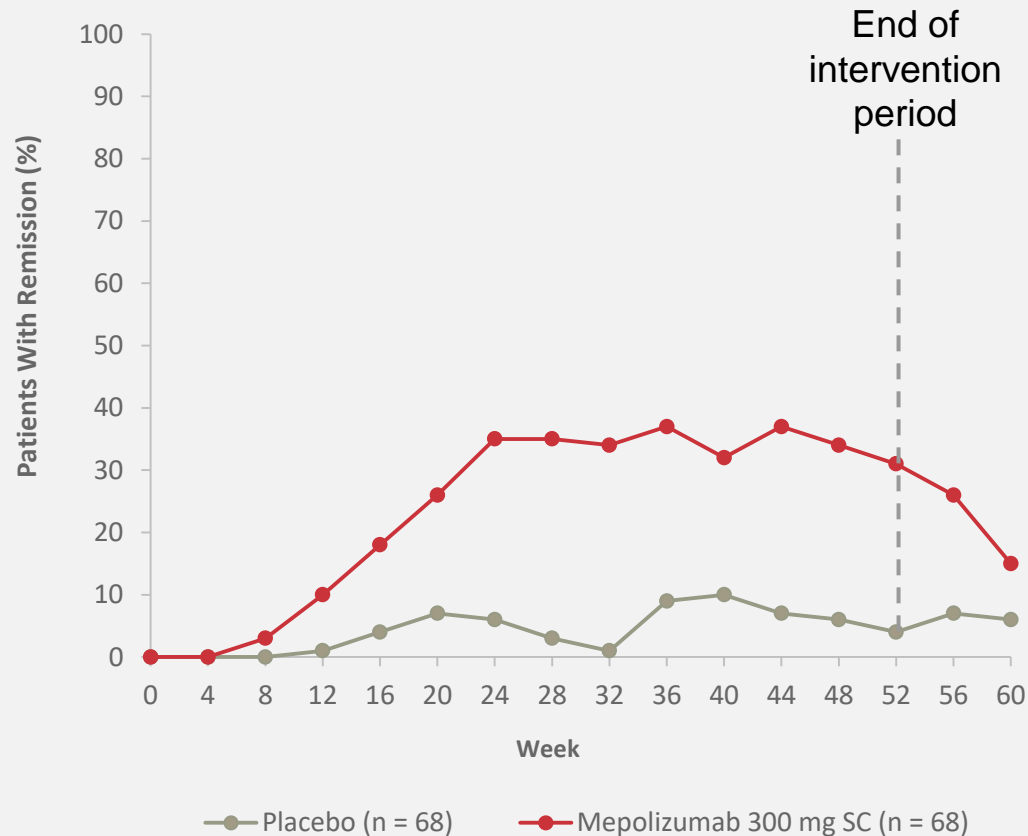
n=136



Mepolizumab: increased likelihood for remission

REMISSION:

BVAS=0 AND PRED \leq 4mg OD



Accrued time in remission^a was **significantly greater** with mepolizumab than placebo

28% (19/68) vs 3% (2/68) had remission for **at least 24 wks**

wk 52:

OR 5.91 (95% CI: 2.68, 13.03)

P < 0.001

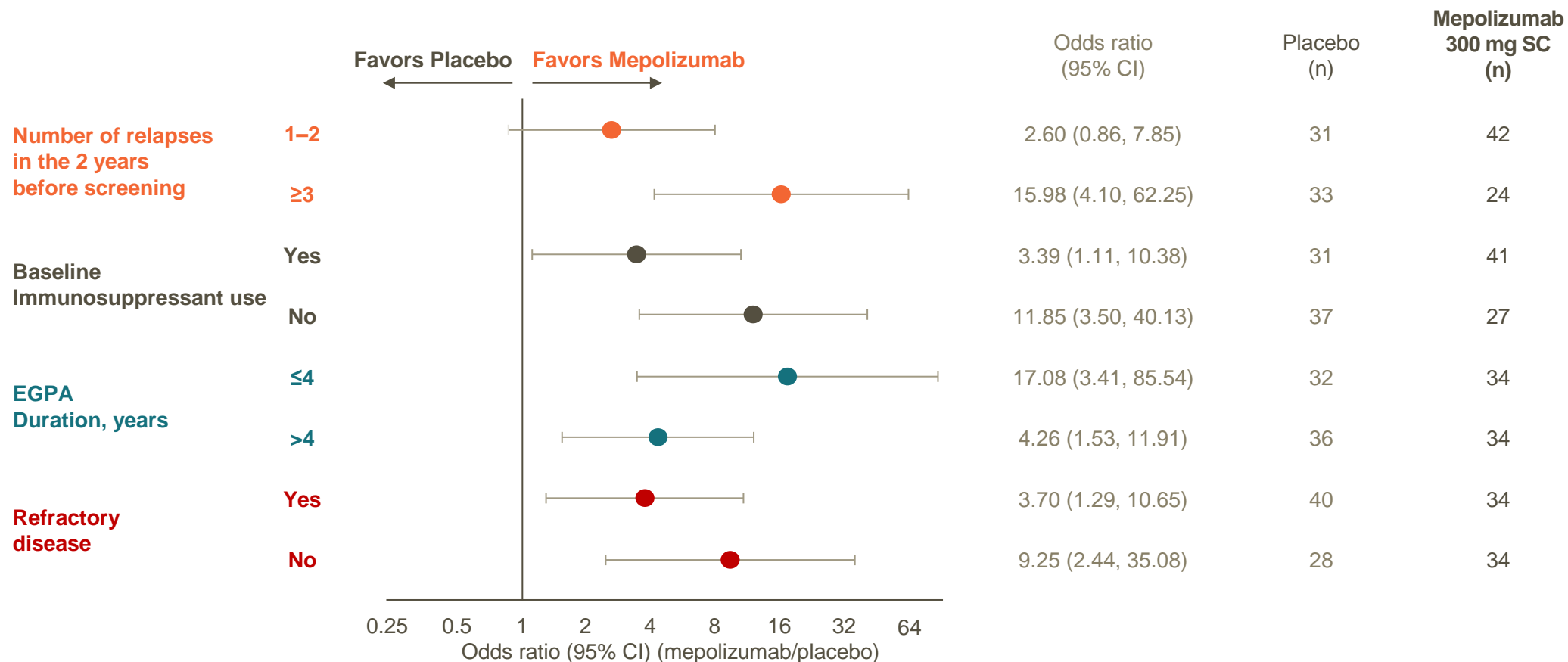


32% (22/68) of mepolizumab patients vs **3% (2/68) of placebo** had remission^a at both weeks 36 and 48 (*p*<0.001)

OR 16.74; (95% CI, 3.61 to 77.56)

Mepolizumab increased accrued duration in remission

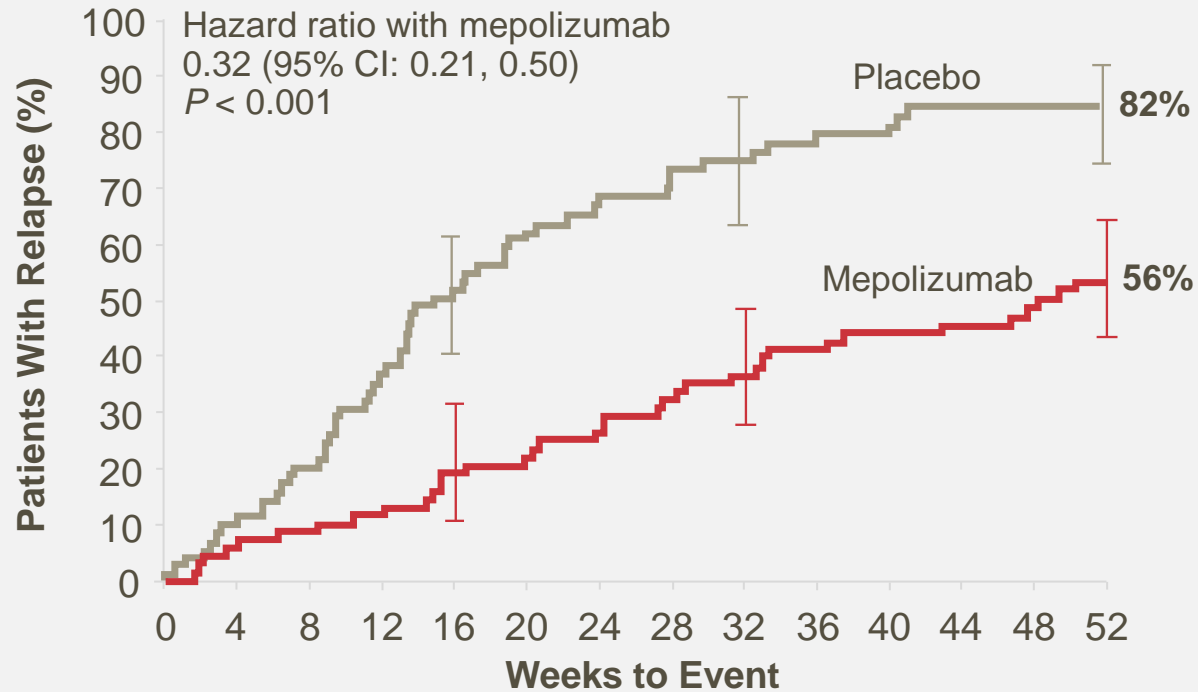
Irrespective of prior number of relapses, baseline IS use, EGPA duration or baseline refractory disease status



Accrued number of weeks where remission achieved over the 52 week study period. Based on a proportional odds model with covariates: treatment group, region, baseline prednisolone/prednisone daily dose and baseline BVAS score. Patients who withdrew from treatment will use observed remission data over the remainder of the planned observation period of the study. CI, confidence interval; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; SC, subcutaneous

Mepolizumab: longer time to first relapse

RELAPSE



No. at Risk

Placebo	68	33	16	9
Mepolizumab	68	55	43	25



Time to first relapse was **significantly longer** with mepolizumab than with placebo over the 52 weeks ($P < 0.001$)



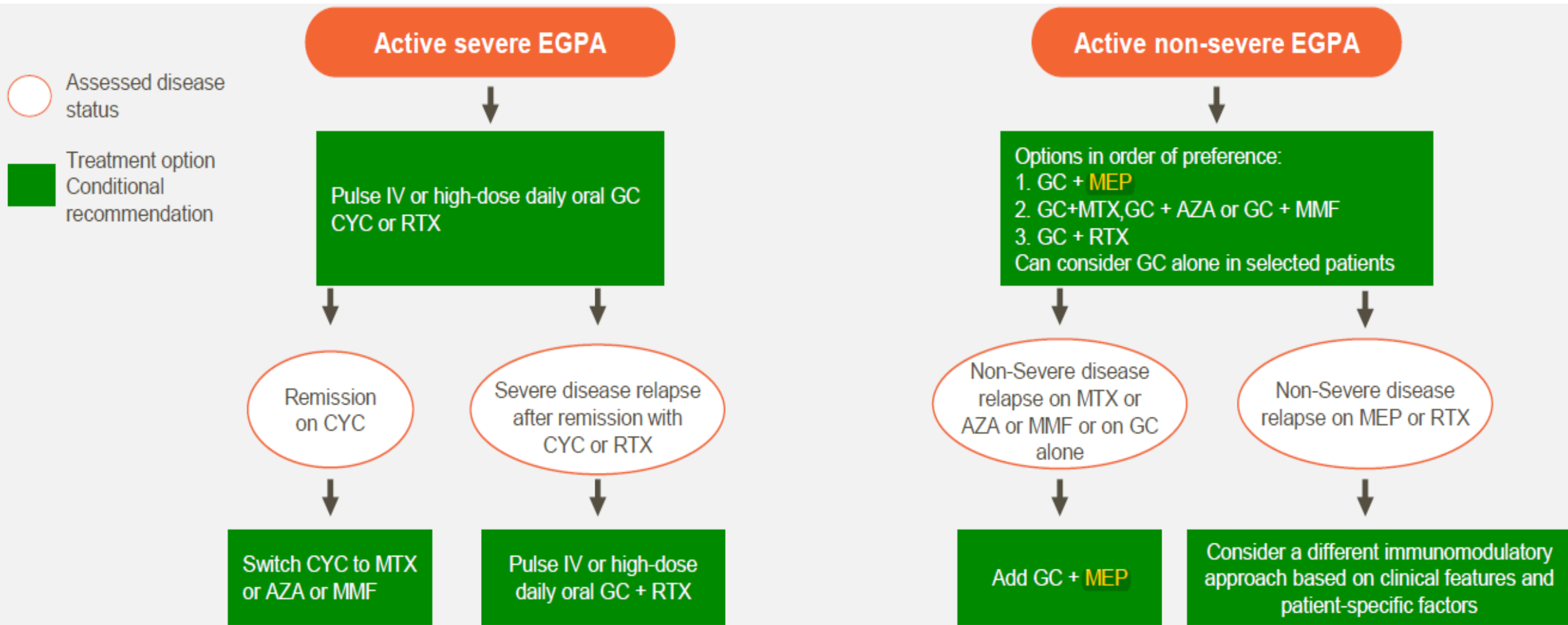
56% (38/68) of mepolizumab patients vs **82% (56/68)** of placebo patients had a relapse over the 52 weeks

HR: 0.32 (95% CI, 0.21 to 0.50)



The annualised relapse rate was 1.14 with mepolizumab and 2.27 with placebo, a **50% reduction with mepolizumab** ($P < 0.001$)

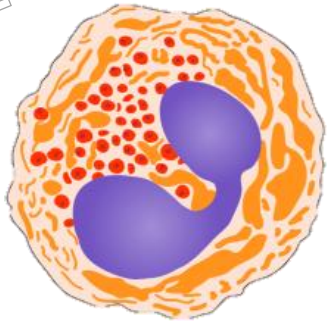
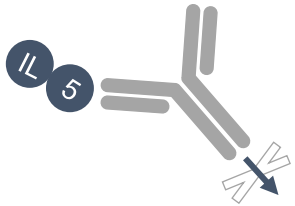
2021 EGPA ACR management recommendations



Back to our case...



Αύξηση της μεθυλπρεδνιζολόνης από του στόματος



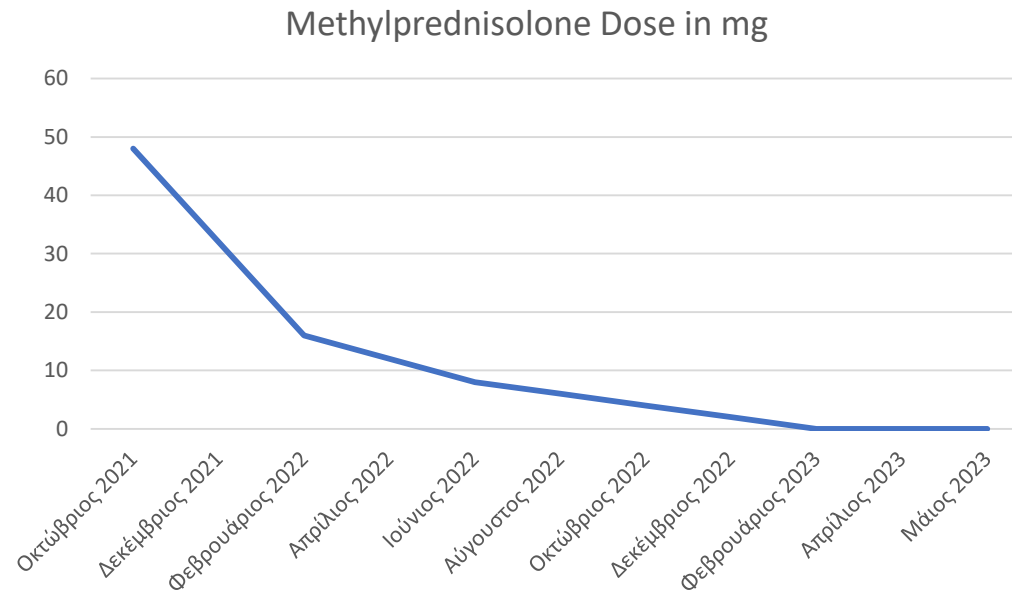
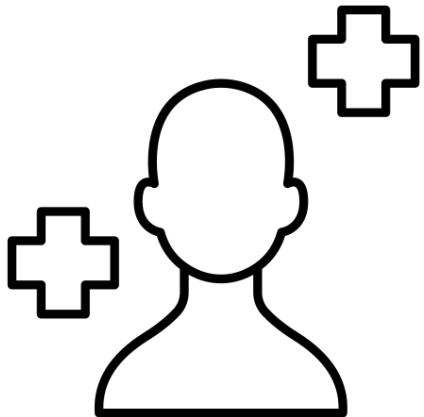
Προσθήκη Mepolizumab 300mg q4w

Back to our case...



Σημαντική βελτίωση με τη μεθυλπρεδνιζολόνη και την προσθήκη του mepolizumab

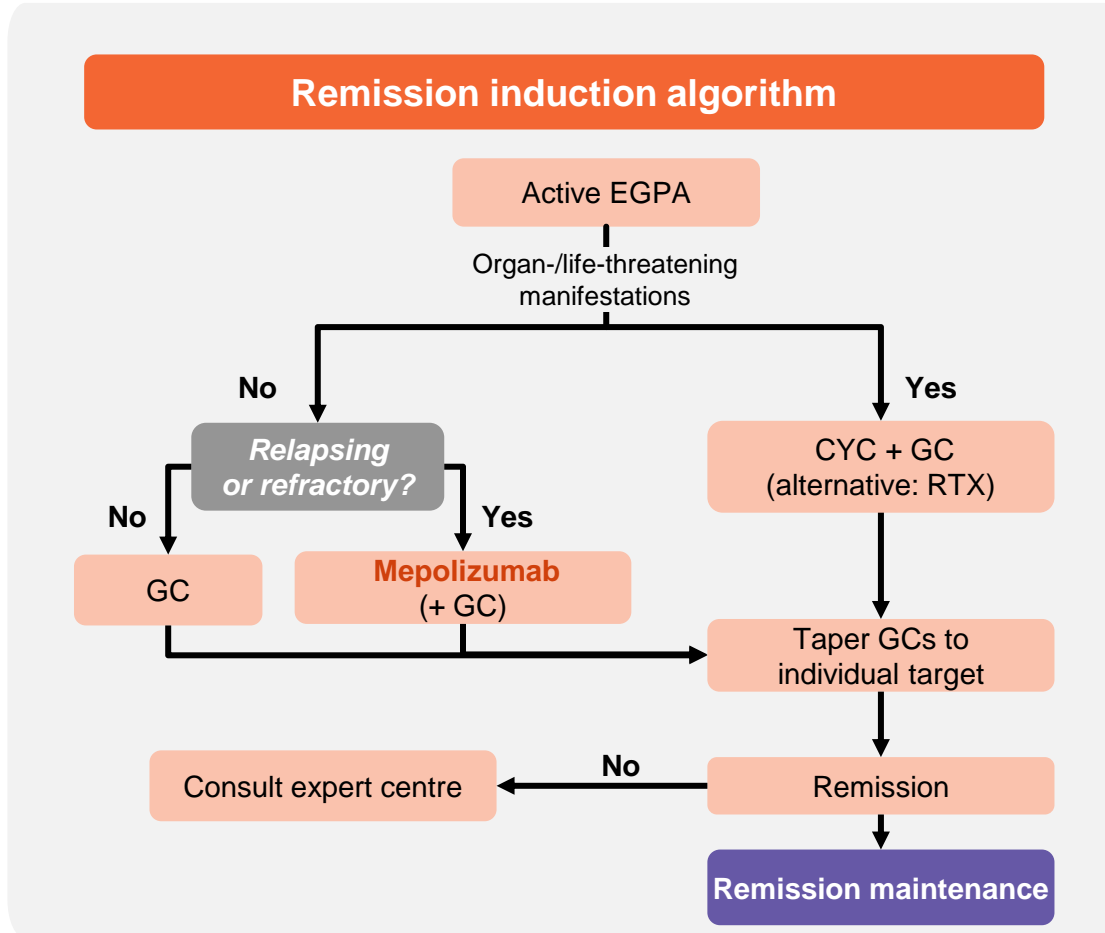
- Χωρίς νέες υποτροπές
- Χωρίς νέες κρίσεις άσθματος
- Ηωσινόφιλα παραμένουν εντός φυσιολογικών ορίων



Τελευταίο follow up: Μάιος 2023

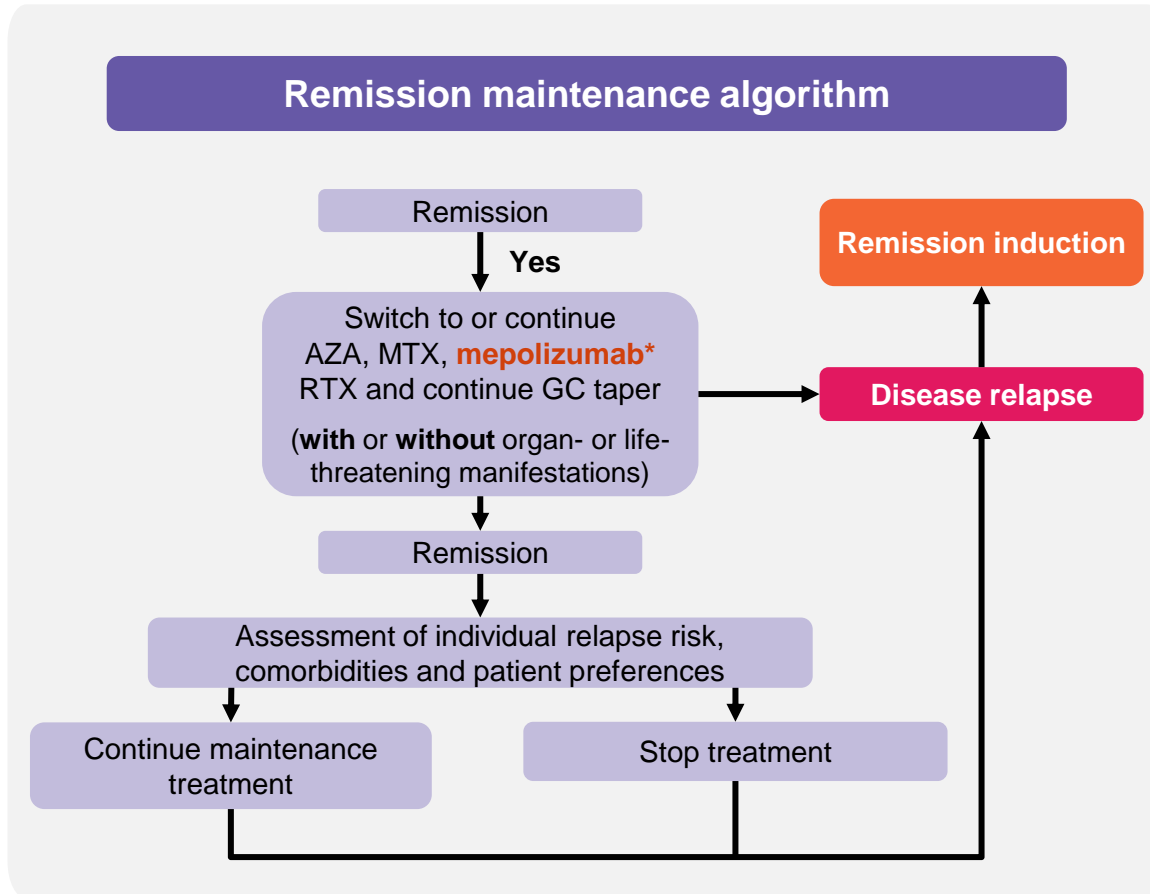
- Mepolizumab μονοθεραπεία
- Systemic steroid free από 4μήνου
- Είναι «πολύ καλά!»

2022 EULAR recommendations: remission induction¹



Remission induction with **mepolizumab** is recommended for the treatment of relapsing or refractory EGPA **without active organ- or life-threatening manifestations**

2022 EULAR recommendations: remission maintenance¹



Remission maintenance with **mepolizumab** is recommended after induction remission regardless of whether the patient has organ- or life-threatening disease

*Mepolizumab is preferred for maintenance of remission in patients with relapsing or refractory EGPA without organ-threatening manifestations at the time of relapse. AZA, MTX or RTX can be used as alternatives if mepolizumab is not tolerated or ineffective.

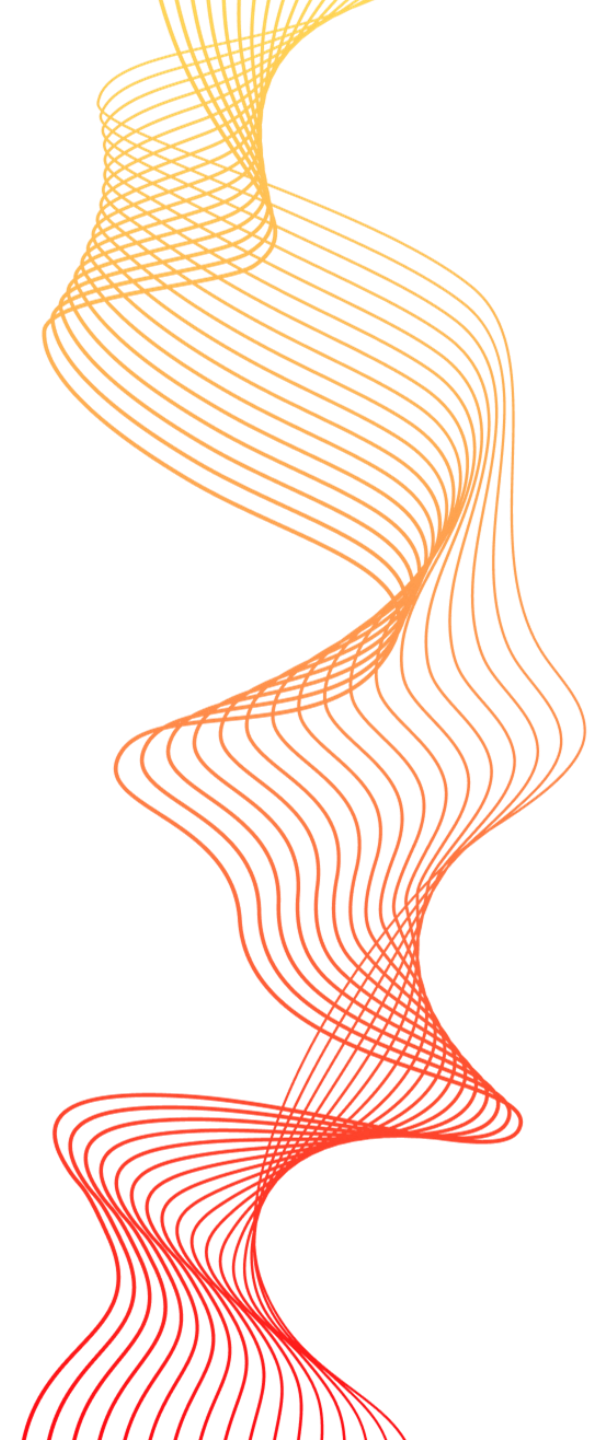
AZA, azathioprine; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology; GC, glucocorticoid; RTX, rituximab; MTX, methotrexate.

1. Hellmich B, et al. *Ann Rheum Dis*. 2023; doi:10.1136/ard-2022-223764.



Mepolizumab

Real World Evidence data



Most patients with EGPA achieved a complete response to mepolizumab 300 mg/month within 24 months of treatment

Objective: Compare the efficacy and safety of mepolizumab 100 mg/month and 300 mg/month in patients with EGPA in a real-world setting

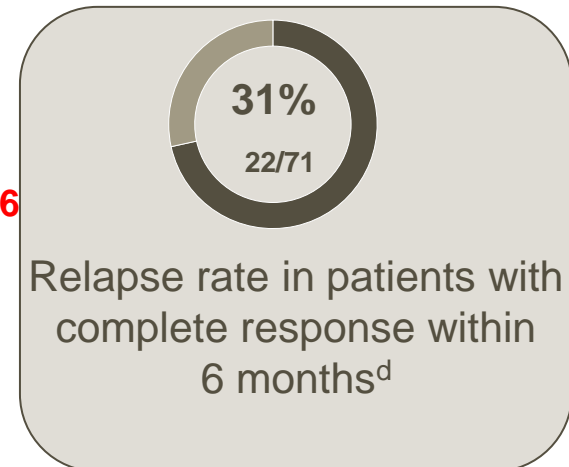
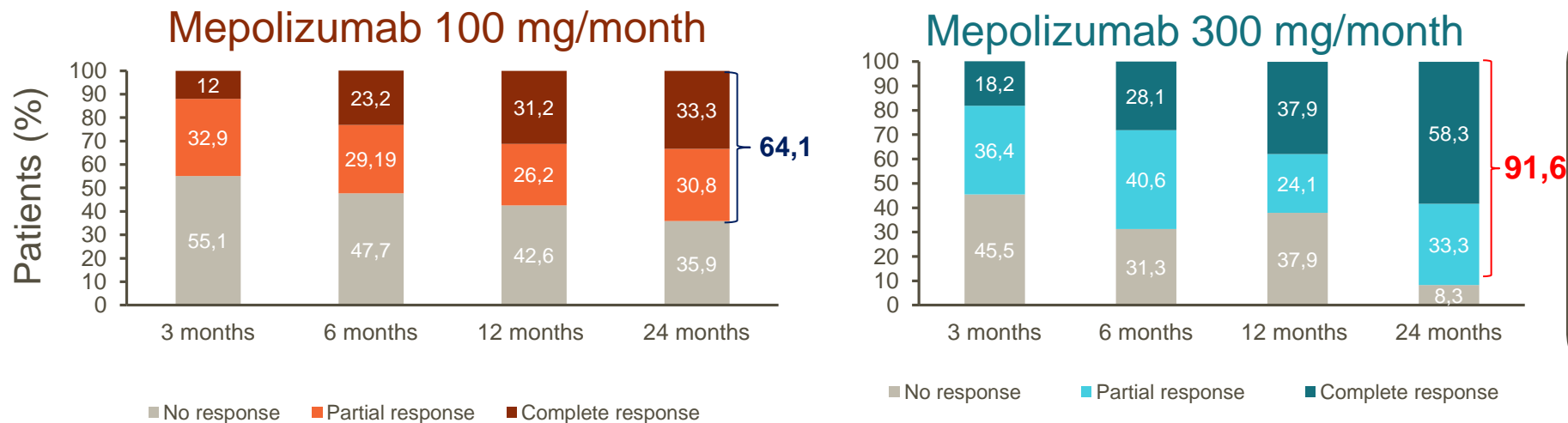
Retrospective study
203 patients



Multi-centre
8 countries in Europe

3–24 months
follow-up duration

Complete and partial response^{a,b,c} rates in patients with EGPA



^a Complete response defined as BVAS = 0 and OCS dose ≤4 mg/day; Partial response defined as BVAS = 0 and OCS dose >4 mg/day.

^b Values do not always add up to 100% due to rounding.

^c Graph reproduced with permission from Wiley. ^d Differences between dose groups were not statistically significant.

BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; OCS, oral corticosteroid.

Bettiol A, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74:295–306.

Mepolizumab: RWE safety data for up to 24 months

	0-3 months	4-6 months	7-12 months	13-24 months
At least 1 AE experienced, no. of patients/total no. of patients (%)	21/203 (10.3)	20/195 (10.3)	16/161 (9.9)	9/56 (16.1)
Receiving stable treatment with mepolizumab 100 mg/4 weeks	10/158 (6.3)	13/151 (8.6)	6/122 (4.9)	3/39 (7.7)
Receiving stable treatment with mepolizumab 300 mg/4 weeks	9/33 (27.3)	5/32 (15.6)	10/29 (34.5)	6/12 (50.5)
<i>P</i>	<0.001	0.322	<0.001	0.003
No. of patients with AEs requiring hospitalization	0	2	2	2
Receiving stable treatment with mepolizumab 100 mg/4 weeks	0	1	2	1
Receiving stable treatment with mepolizumab 300 mg/4 weeks	0	1	0	1
AEs requiring treatment discontinuation	2	3	1	0
Receiving stable treatment with mepolizumab 100 mg/4 weeks	2	3	1	0
Receiving stable treatment with mepolizumab 300 mg/4 weeks	0	0	0	0
Type of AE and no. of cases				
Infections and infestations				
Lower respiratory tract infections	4	3†	7†	2
Upper respiratory tract infections	2	-	-	1
Other infections	-	2†	1	1

Our experience

	n=16
Female sex, n(%)	14 (87.5%)
Age, mean (SD)	52.4 (±17.6)
Disease duration years, mean (SD)	4.4 (±5.4)
ANCA positive, n(%)	4 (25%)
Baseline BVASv3, median (IQR)	6 (7)
Involvement (%)	
Lung	94%
ENT	94%
MSK	50%
Cardiac	50%
Peripheral nervous	37.5%
Skin	25%
Gastrointestinal	25%
Renal	0%
Baseline GC dose	12.5mg/day

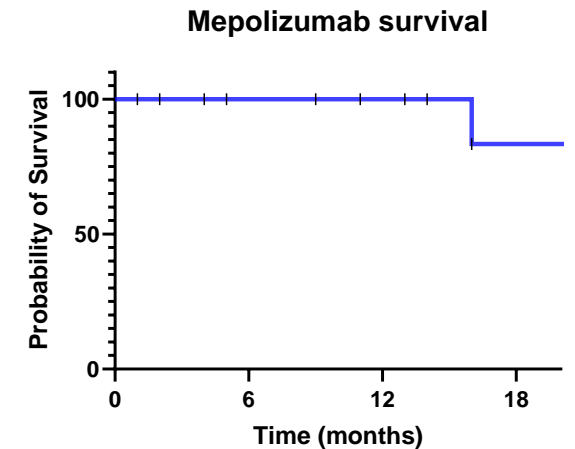
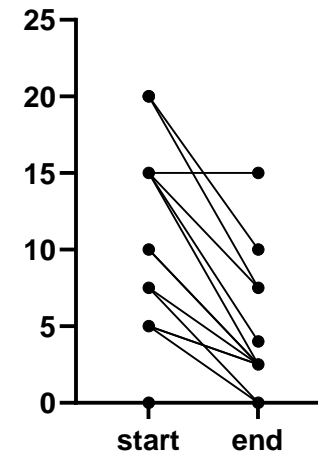
AB0776

REAL-WORLD EVIDENCE ON THE LONG-TERM USE AND DRUG SURVIVAL OF MEPOLIZUMAB IN EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (EGPA)

Keywords: Vasculitis, Descriptive Studies, Real-world evidence

C. Koutsianas¹, T. Karageorgas², C. Tsalapaki¹, E. Mavrea¹, A. Panagiotopoulos¹, D. Boumpas², D. Vassilopoulos¹. ¹Joint Rheumatology Program, Clinical Immunology-Rheumatology Unit, 2nd Department of Medicine and Laboratory, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Hippokratia General Hospital, Athens, Greece; ²Joint

Methylprednisolone (mg/day)



Months	0	6	12	18
Numbers at risk	16	10	8	5



Conclusions

- ✓ Η EGPA είναι μια σπάνια, πολυσυστηματική νόσος που χρειάζεται υψηλό δείκτη υποψίας από διαφορετικές ειδικότητες για την έγκαιρη διάγνυσή της
- ✓ Ο τρόπος αντιμετώπισής υπαγορεύεται από τη **σοβαρότητα** των εκδηλώσεών της
 - Συνήθως ελέγχεται με τη θεραπεία επίτευξης της ύφεσης
 - Πολύ συχνά όμως υποτροπιάζει (κυρίως οι ηωσινοφιλικές εκδηλώσεις)
- ✓ Το **meplizumab 300mg Q4W** ως αναστολέας της ιντερλευκίνης-5:
 - έχει παθοφυσιολογική λογική
 - μειώνει σημαντικά την περιφερική ηωσινοφιλία
 - αυξάνει την πιθανότητα της παρατεταμένης ύφεσης
 - έχει σημαντική επίδραση στη μείωση των κορτικοστεροειδών
 - χρήσιμο σε ασθενείς που συχνά υποτροπιάζουν
 - είναι ένα εξαιρετικά ασφαλές φάρμακο
- ✓ Προτείνεται από τις διεθνείς οδηγίες σε ασθενείς με μη-σοβαρή νόσο, τόσο στην **επίτευξη της ύφεσης αρχικά όσο και στην υποτροπή**, αλλά και ως πολύτιμη βοήθεια στη **διατήρηση της ύφεσης ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της νόσου**

