

Les nouvelles séquences de traitement des MICI

Pr Vered Abitbol
Hôpital Cochin, AP-HP

Symposium Laboratoires Abbvie, actualités dans les MICI
19^{ème} Journée de Cochin 13 mai 2023



Liens d'intérêt

Activités de conseil ou orateur pour formations :

Takeda, Amgen, Viatris, Sandoz, Janssen, Fresenius, Tillotts , Celltrion, Pfizer, Galapagos, Nordic, Abbvie, Lilly

Biothérapies et petites molécules disponibles aujourd'hui et demain

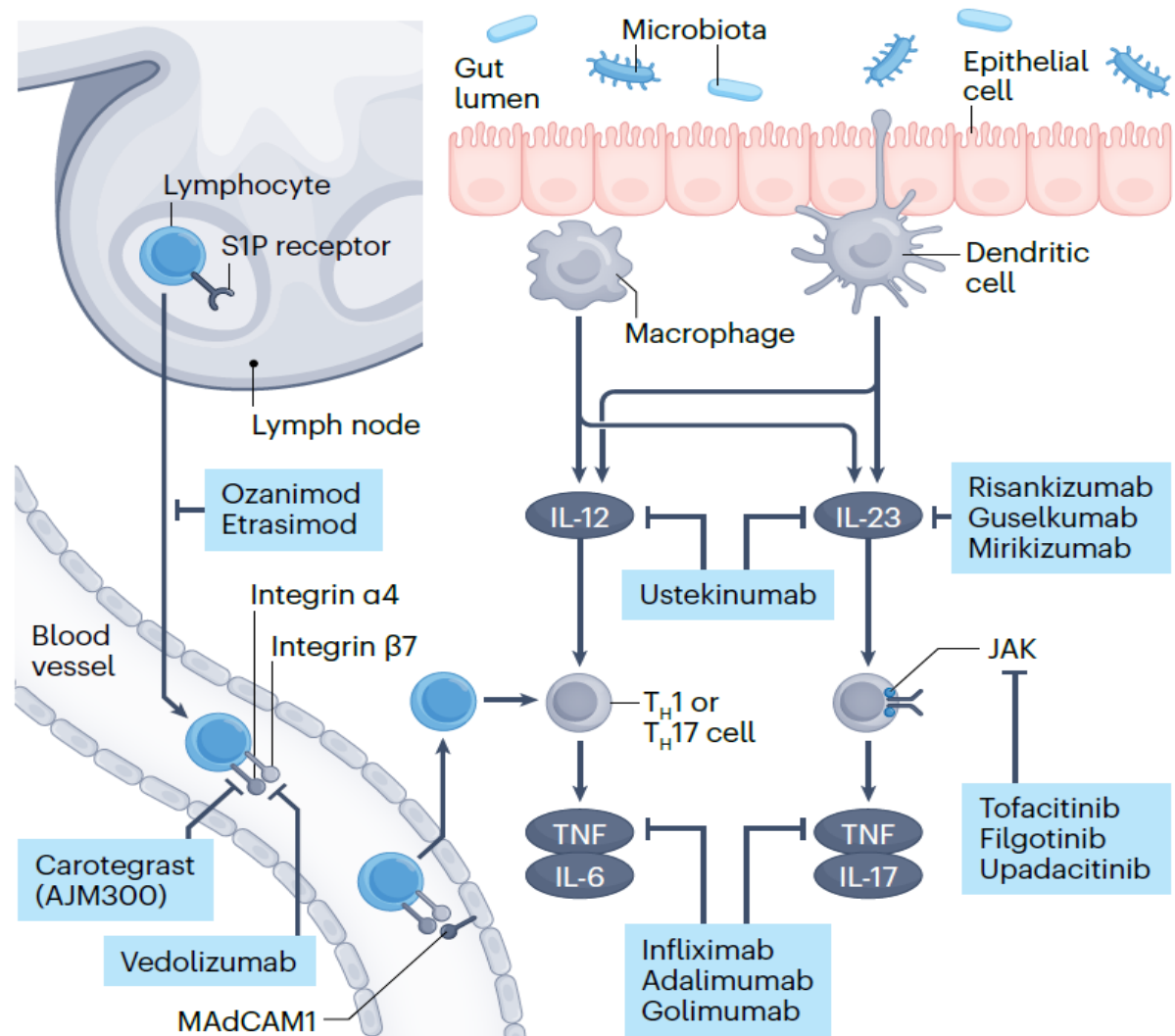
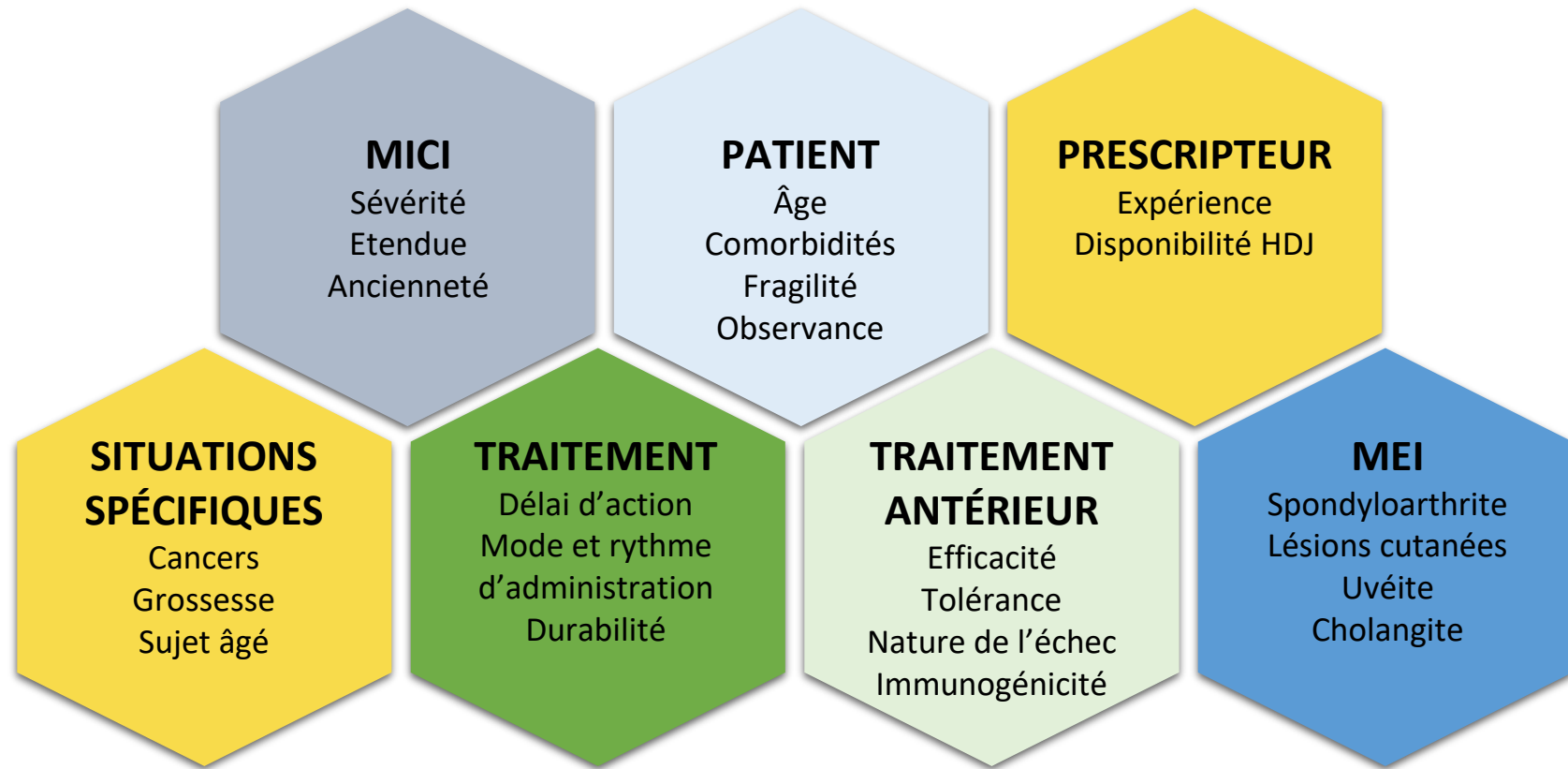
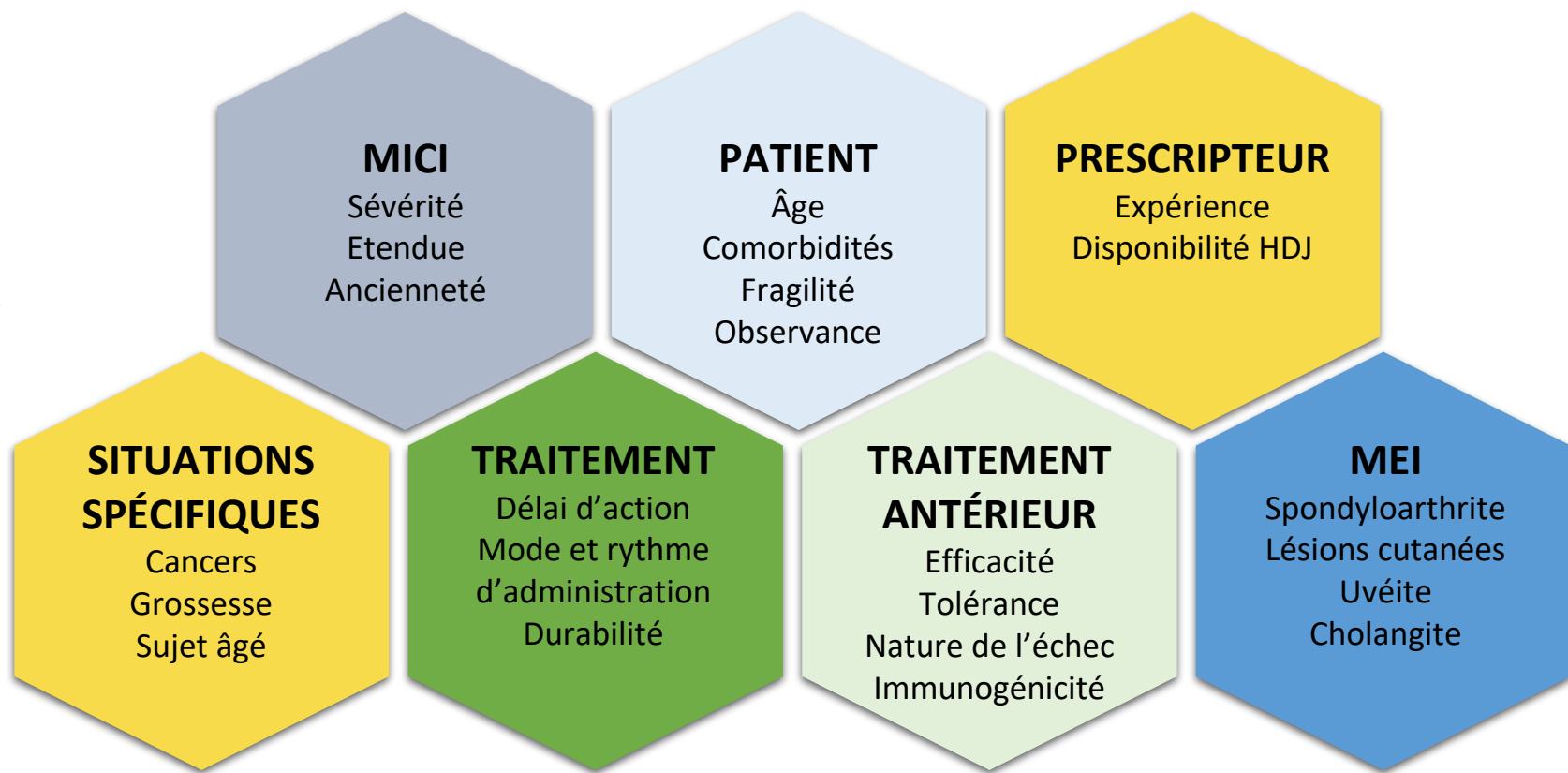
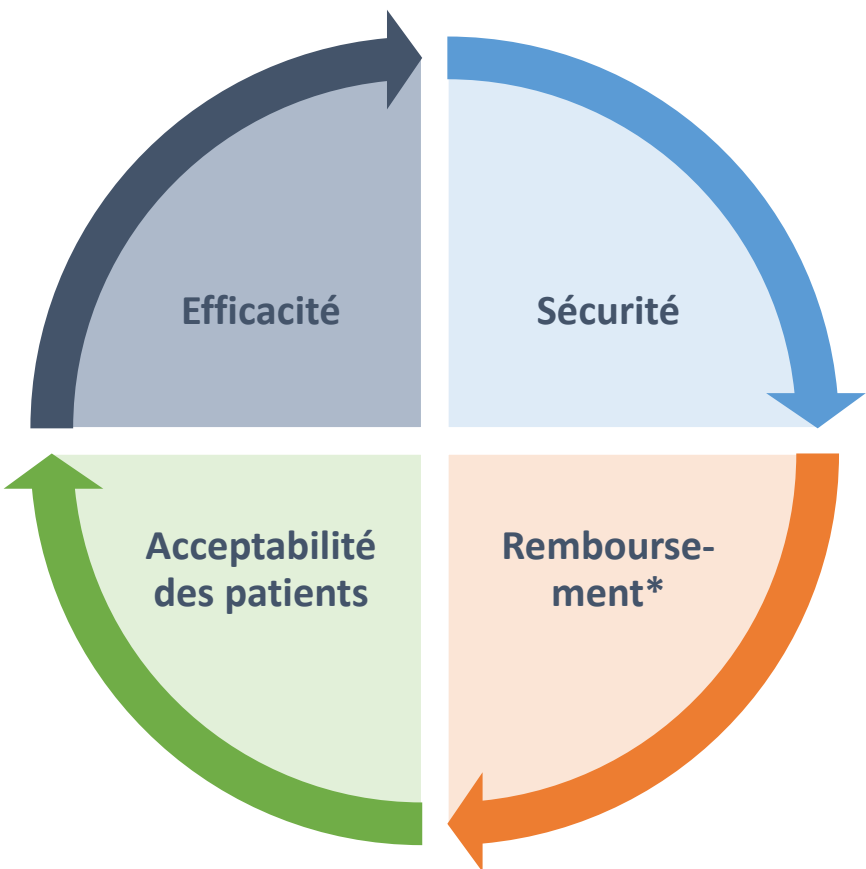


Fig. 1 | Mechanism of action of immunomodulatory drugs in inflammatory bowel disease. Drugs are shown in blue boxes. JAK, Janus kinase; S1P, sphingosine 1-phosphate; T_H cell, T helper cell; TNF, tumour necrosis factor.

Choix personnalisé guidé par de multiples facteurs



Choix personnalisé guidé par de multiples facteurs



Périmètre de remboursement des biothérapies et petites molécules dans la RCH (mai 2023)

Molécule	1 ^{re} ligne	2 ^e ligne ou plus
Infliximab	✓	✓
Adalimumab	✓	✓
Golimumab	✓	✓
Védolizumab	✓	✓
Ustekinumab		✓
Tofacitinib		✓
Filgotinib		✓

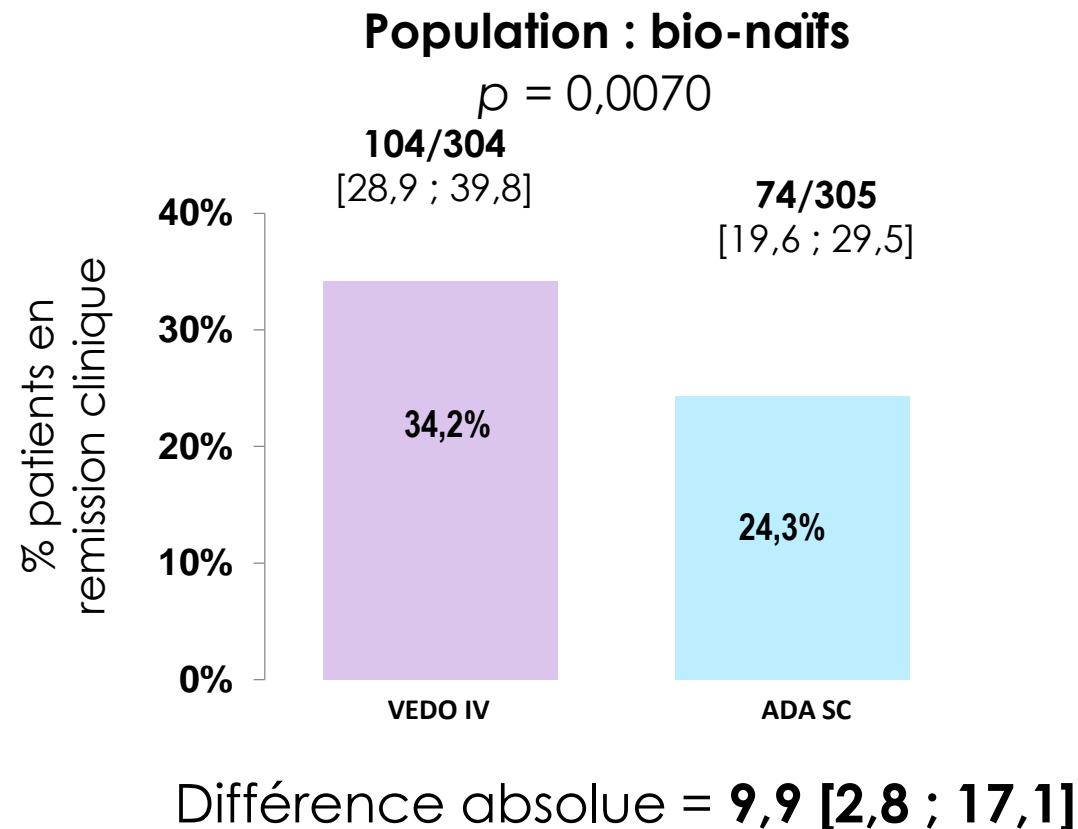
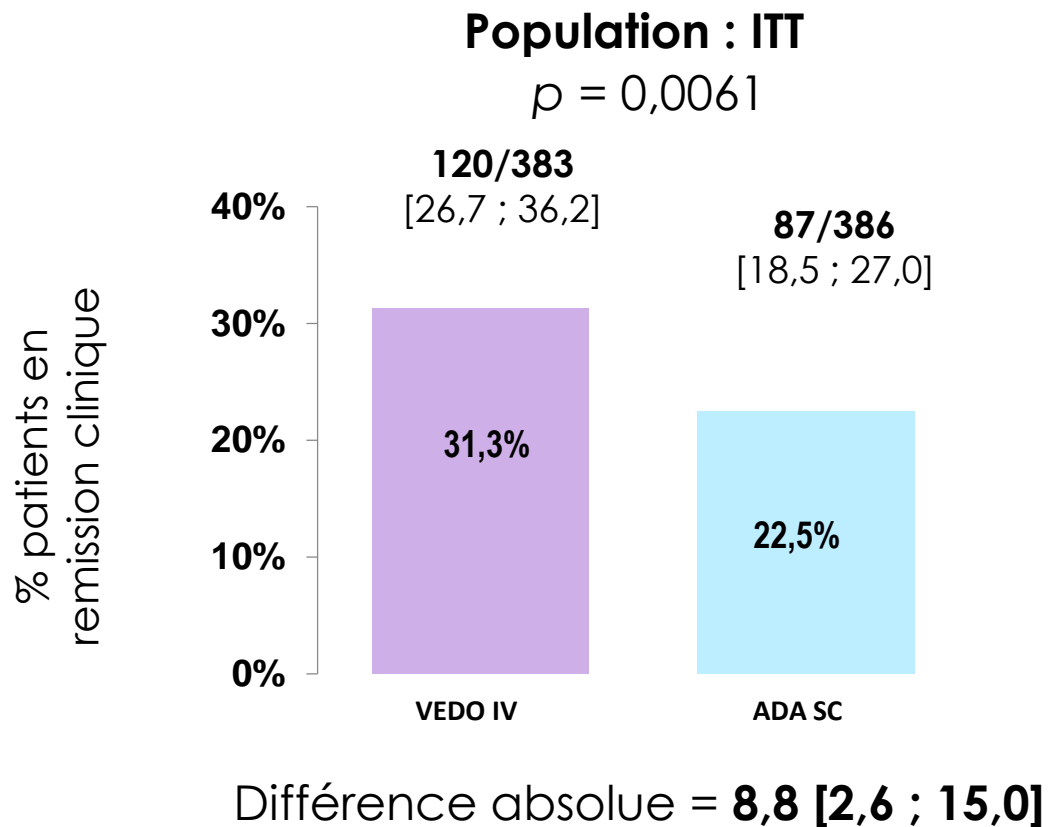
Essai face-face Varsity

Critère principal : rémission clinique à S52

HAS

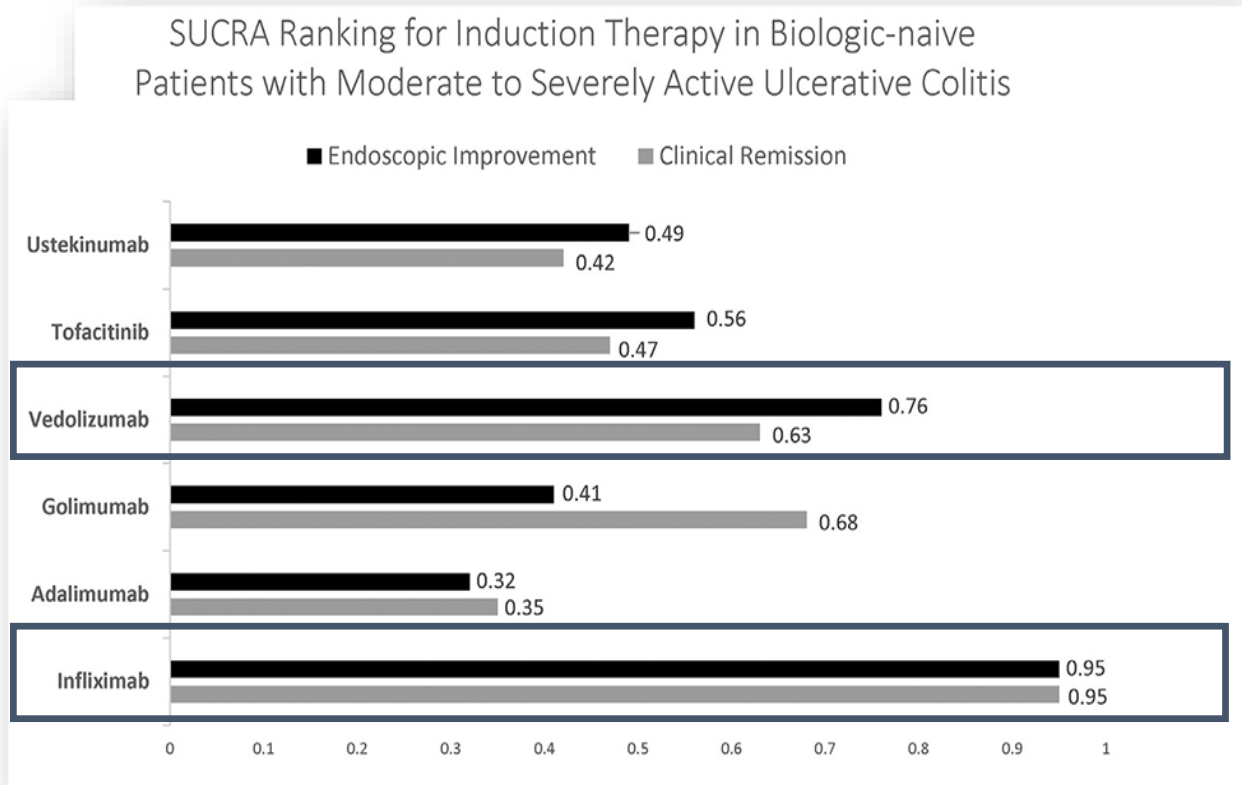
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Remboursement vedolizumab 1ere ligne
depuis 2021

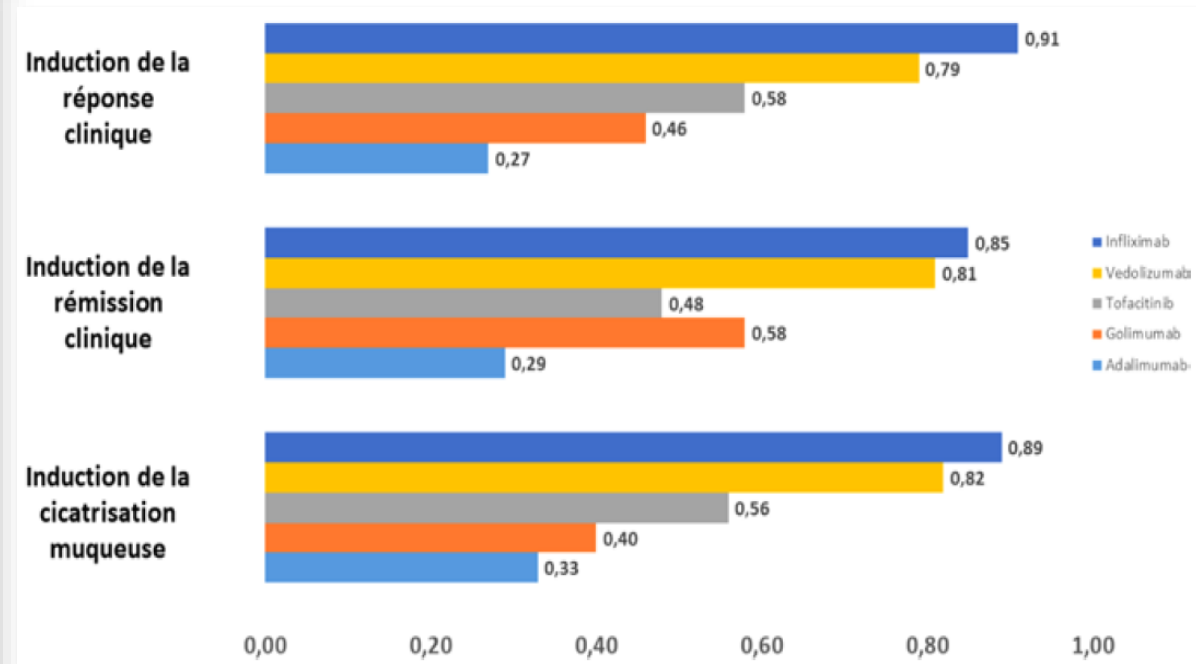


Proportion of subjects achieving clinical remission (defined as a complete Mayo score of ≤ 2 points and no individual subscore > 1 point) at Week 52.

Comparaison des traitements biologiques et du tofacitinib dans la RCH chez les patients naïfs (méta-analyses en réseau)



Singh, *et al.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2020.



D'après Bonovas, *et al.* Aliment Pharmacol Ther, 2018.

Valeurs SUCRA : probabilité que le traitement soit le meilleur pour l'événement étudié

Comment choisir la 1ere ligne de biothérapie dans la RCH ?

Sévérité

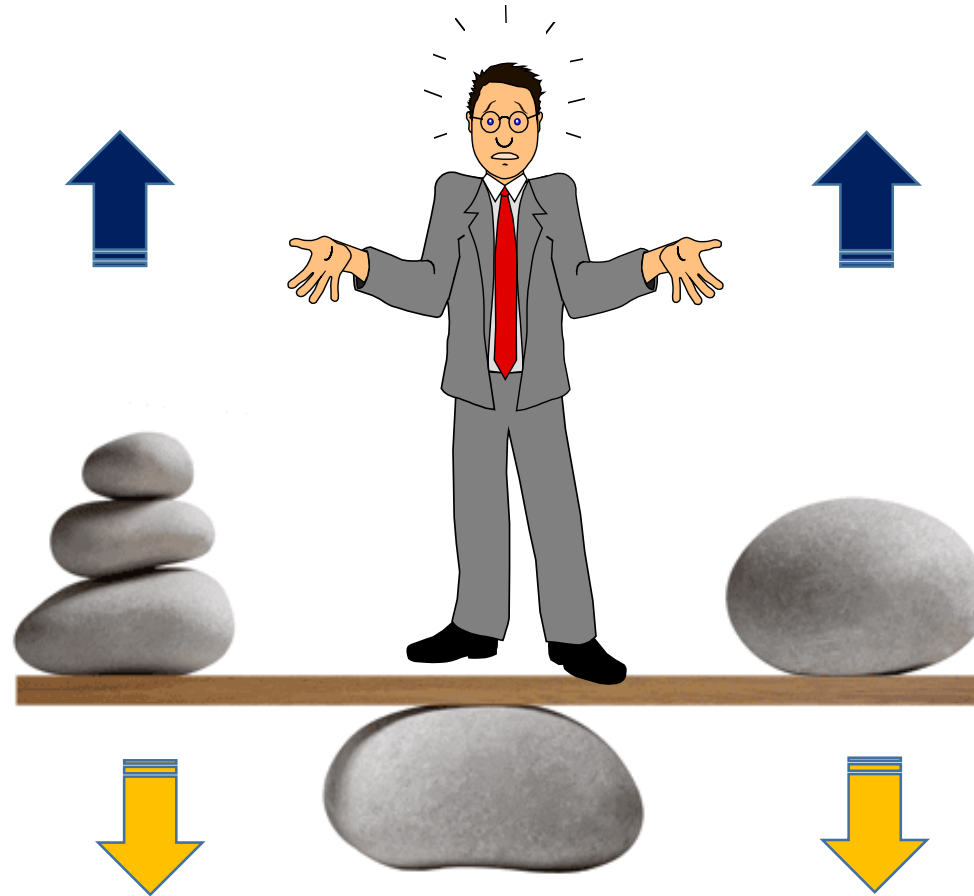
Comorbidités
Âge

Délai d'action

Combothérapie
immunosuppresseur

Acceptabilité
Préférence

Coût
Remboursement



Quel traitement en seconde ligne dans la RCH modérée à sévère?*

* Hors colite aiguë grave

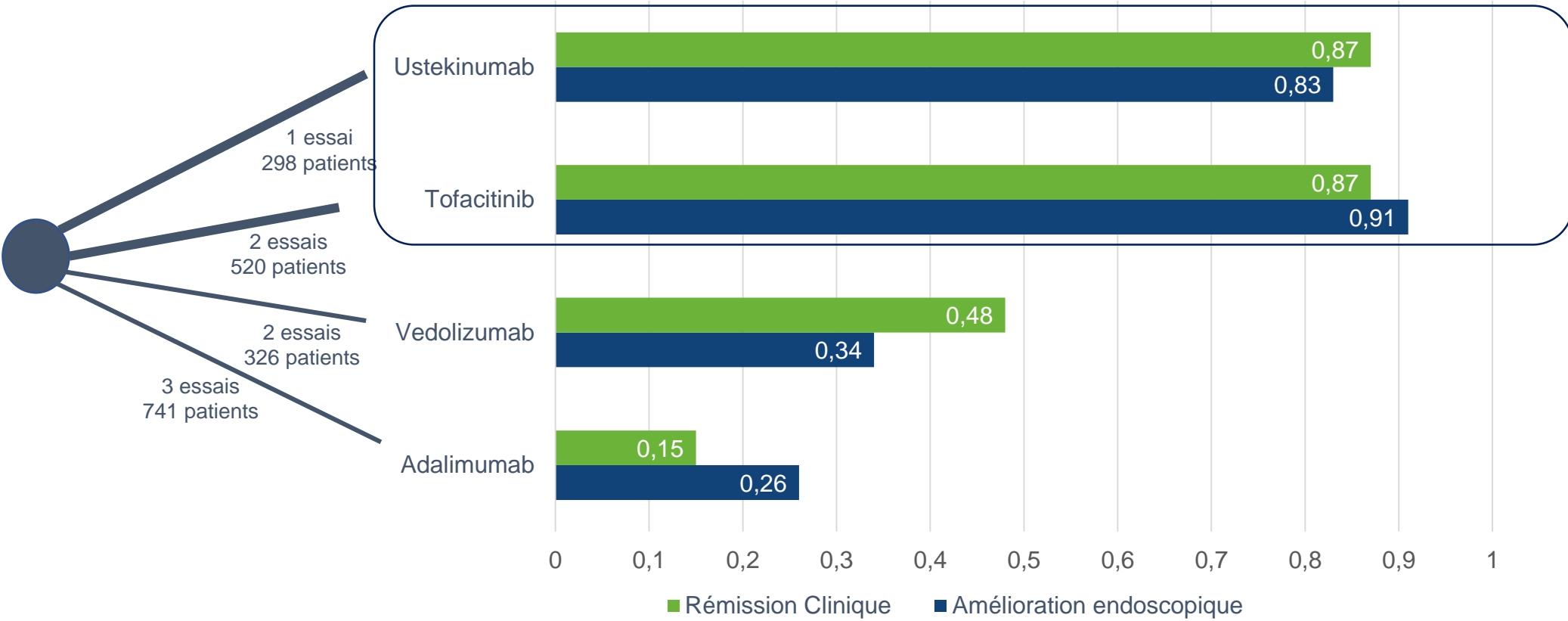
Périmètre de remboursement des biothérapies et petites molécules dans la RCH (mai 2023)

Molécule	1 ^{re} ligne	2 ^e ligne ou plus
Infliximab	✓	✓
Adalimumab	✓	✓
Golimumab	✓	✓
Védolizumab	✓	✓
Ustekinumab		✓
Tofacitinib		✓
Filgotinib		✓

Efficacité comparée parmi les traitements du « réseau » en induction dans la RCH en poussée modérée à sévère en seconde ligne

SUCRA Traitement d'induction chez les patients avec antécédents d'exposition aux anti-TNF

Méta-analyse en réseau

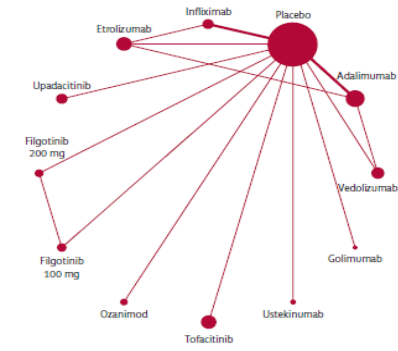


SUCRA : surface sous la courbe des probabilités de rang cumulées

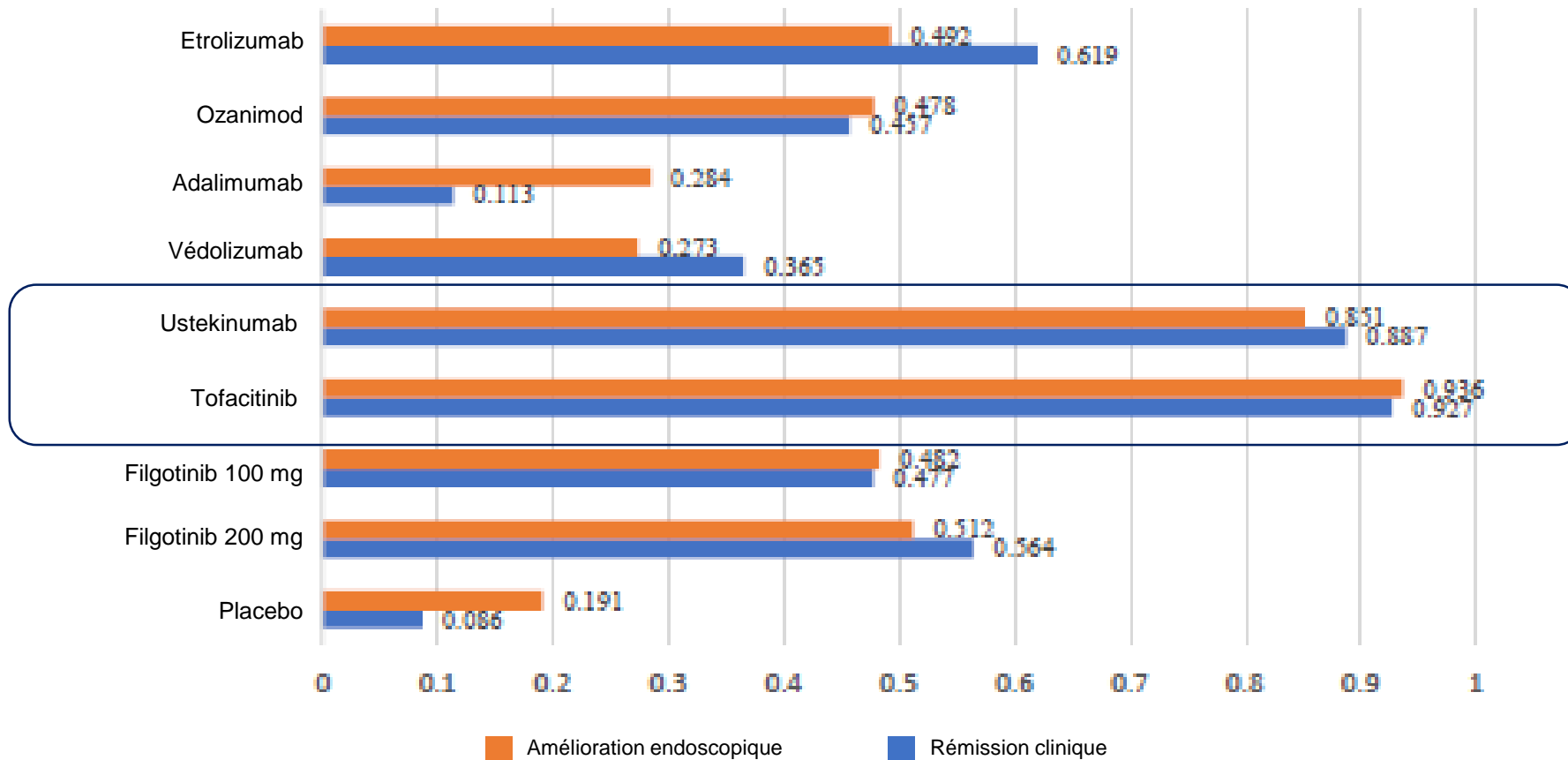
Singh S, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18:2179-2191

Induction de la rémission clinique et réponse endoscopique dans la RCH en poussée modérée à sévère

Méta-analyse en réseau



Patients bio-exposés




Upadacitinib dans la RCH

	AMM	Avis Commission de Transparence	Prix et remboursement
Upadacitinib RCH	Oui : RCH active modérée à sévère chez les patients adultes avec réponse inadéquate, perte de réponse ou intolérance au traitement conventionnel ou à un agent biologique ¹	Réservé aux adultes avec réponse inadéquate, perte de réponse ou intolérance, aux traitements conventionnels, à <u>au moins un anti-TNFα et au védolizumab ...</u> En cas de recours à un anti-JAK, sur la base des données cliniques disponibles, l'upadacitinib est l'anti-JAK à privilégier en 1 ^{ère} intention ³	Juin-juillet 2023

Inhibiteurs de JAK - Tolérance

Recommandations du PRAC



Les inhibiteurs de JAK **ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique et à posologie réduite chez les patients :**

- Âgés de **65 ans et plus**.
- Ou présentant des **facteurs de risque d'évènements cardiovasculaires majeurs** tels que AVC ou infarctus du myocarde.
- Avec **facteurs de risque de cancers**.
- Avec un **tabagisme actuel ou passé** mais important.

Les inhibiteurs de JAK **doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de MTEV** (antécédents de cancer, de maladie héréditaire de la coagulation, de thrombose, ainsi que chez les patientes traitées par contraceptifs hormonaux combinés, traitements hormonaux substitutifs, intervention chirurgicale importante ou patients immobiles), quelle que soit l'indication et la posologie.

¹ RCP Upadacitinib / ³ Site HAS Upadacitinib Avis de la CT du 04 janvier 2023

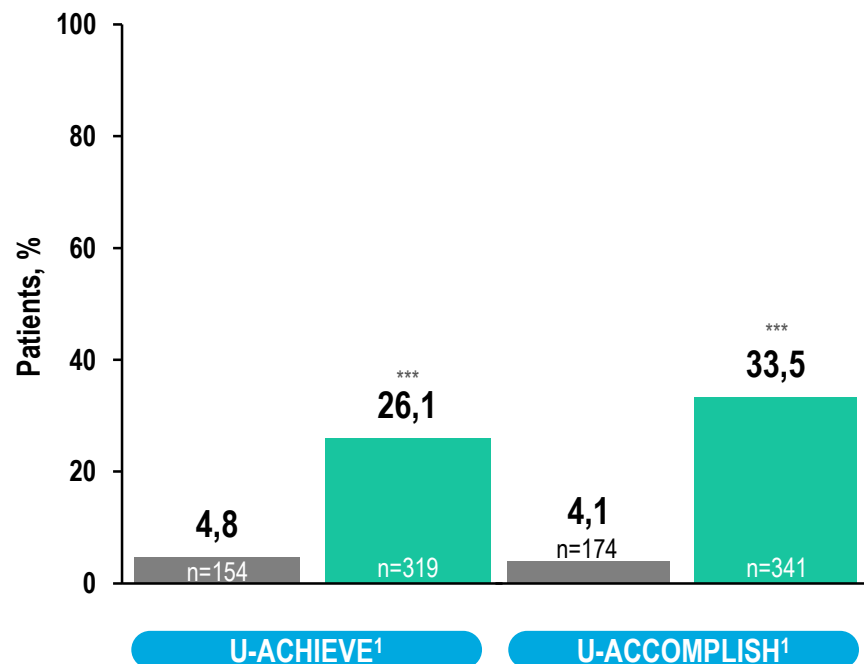
Upadacitinib

Données d'efficacité en induction et maintenance RCH

INDUCTION

Critère principal (Semaine 8)

Rémission Clinique selon un score Mayo adapté



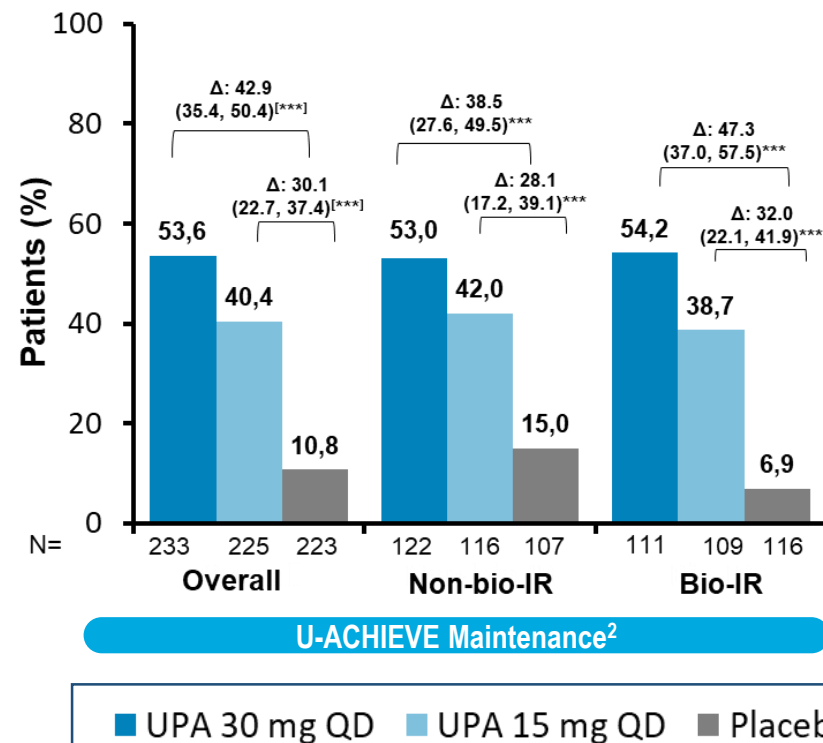
Induction 45mg/jour, 1cp per os, 8 semaines vs. placebo

■ Placebo
■ UPA 45 mg QD

MAINTENANCE

Critère principal (Semaine 52)

Rémission Clinique selon un score Mayo adapté



Rémission Clinique : Score Mayo adapté ≤ 2 , avec SFS ≤ 1 et inférieur à baseline, RBS=0, et sous score endoscopique ≤ 1 sans friabilité; ***p<0.001 vs PBO. PBO, placebo; QD, once daily; RBS, rectal bleeding subscore; SFS, stool frequency subscore; UPA, upadacitinib.

1. Danese S, et al. *Lancet*. 2022;399(10341):2113–28 and supplementary information;
2. Vermeire S, et al. OP04. ECCO 2023

Upadacitinib

Efficacité sur les manifestations extra-intestinales (MEI) dans la RCH

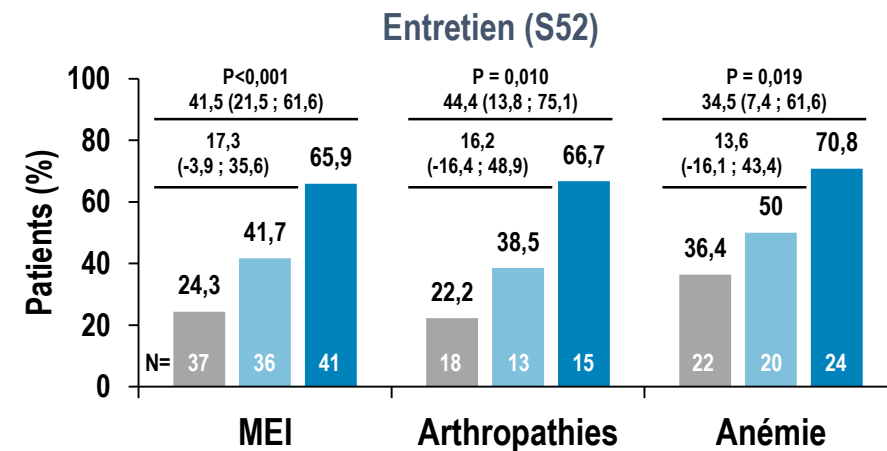
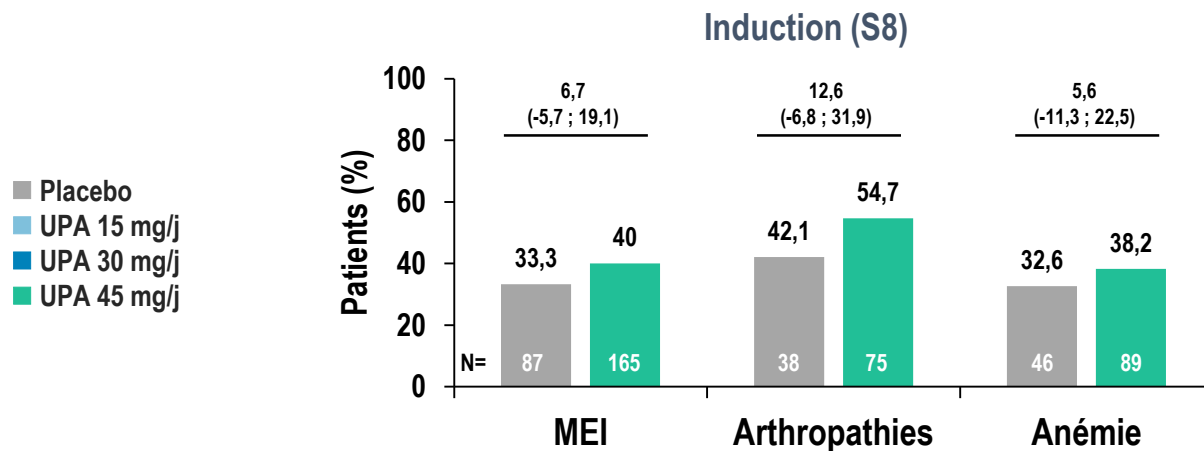
- **Méthodologie :**

analyse post-hoc

- Analyse des essais U-ACHIEVE (induction + entretien) et U-ACCOMPLISH (induction)
- Recensement à chaque visite de suivi des MEI

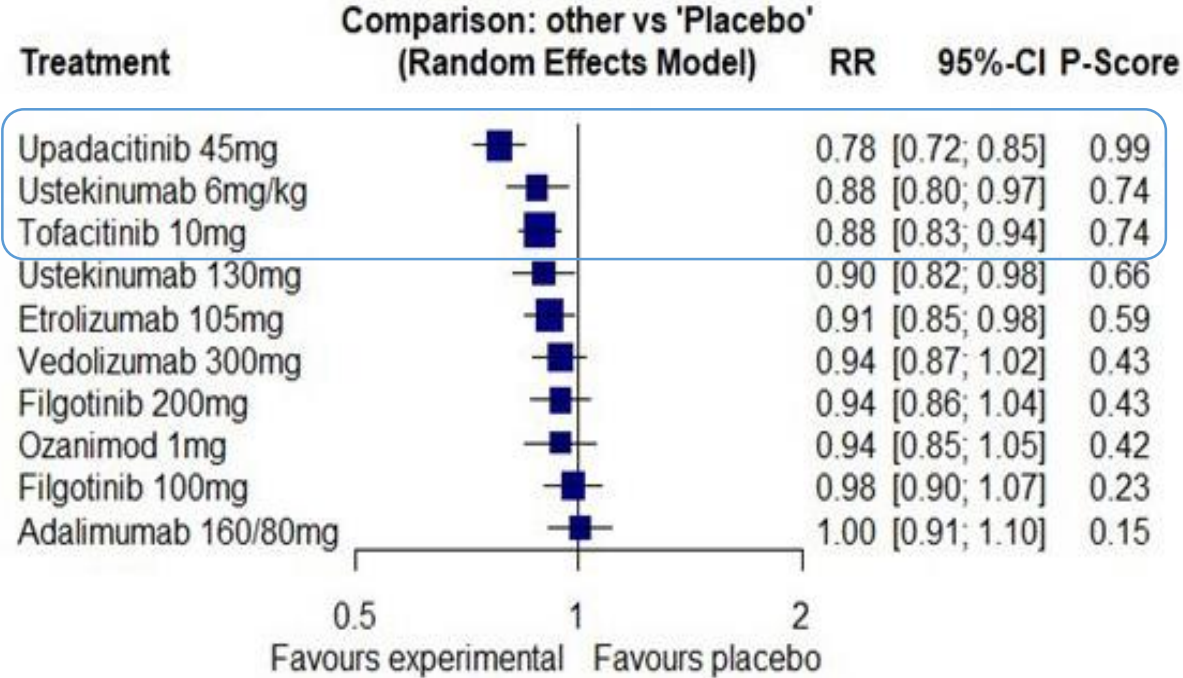
- **Résultats :**

- ¼ des patients avaient au moins 1 MEI
- MEI des plus fréquentes : anémie et arthropathies

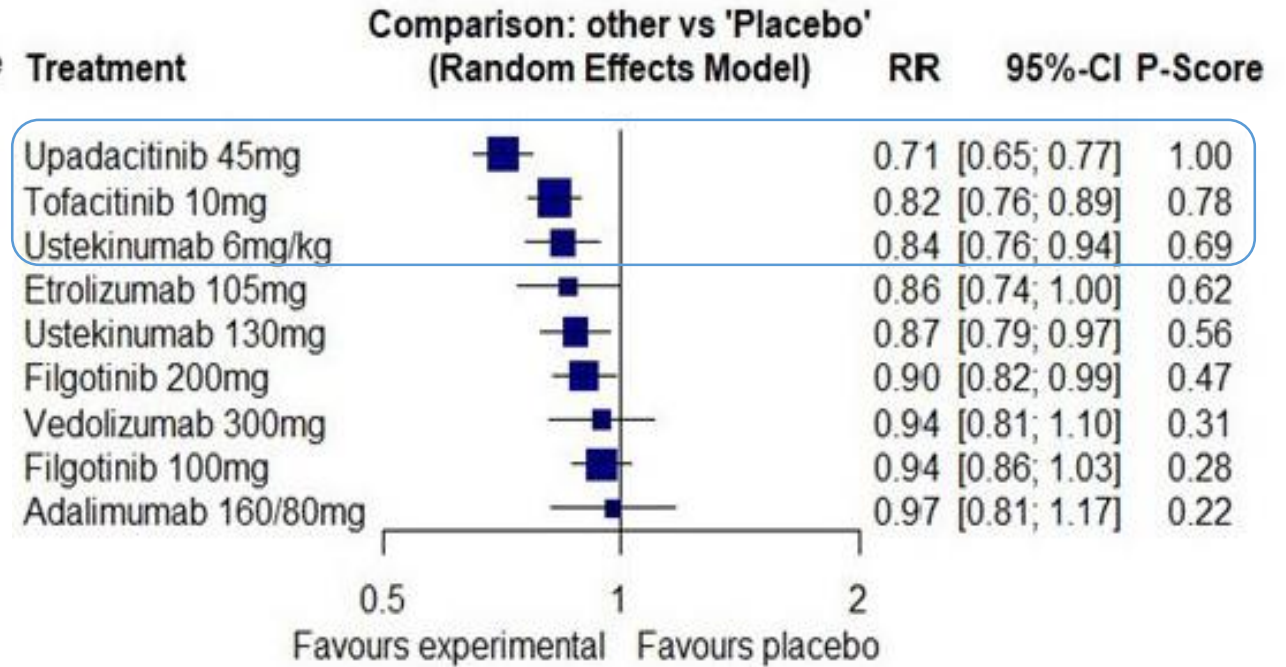


Méta-analyse « en réseau » incluant biothérapies + petites molécules dans la RCH en échec préalable ≥ 1 anti-TNF

Rémission clinique



Rémission endoscopique



Effacité des biothérapies et petites molécules selon la séquence, le phénotype et les caractéristiques du patient dans la RCH

Naïve luminal UC, induction (bio-native,)	and maintenance (NB: best strategy: using the same agent)	Prior response to infliximab (LOR)	Prior failure to Anti-TNF agents (1-2x) (PNR)	Prior failure of Vedolizumab	Age >65, comorbidities (safety aspects data)	Pregnancy (based on current data)	Extraintestinale manifestations	Pouchitis (based on current data)
IFX*	VEDO	GOL	USTE	IFX	USTE VEDO	IFX	IFX	VEDO
VEDO	IFX	ADA	VEDO	USTE GOL	GOL IFX ADA	ADA GOL	GOL	ADA
USTE				ADA	GOL ADA	ADA GOL	ADA	IFX
GOL	GOL USTE	USTE VEDO		ADA		USTE VEDO	USTE	USTE
ADA	ADA						VEDO	GOL
		JAK inhib		JAK inhib			JAK inhib	

Périmètre de remboursement des biothérapies et petites molécules dans la maladie de Crohn (mai 2023)

Molécule	1 ^{re} ligne	2 ^e ligne ou plus
Infliximab	✓	✓
Adalimumab	✓	✓
Védolizumab		✓
Ustekinumab		✓

Caractéristiques des biothérapies disponibles dans la maladie de Crohn

Characteristics of the available biologics.

	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab	Vedolizumab	Ustekinumab
Dosage / administration	5- 10mg/kg 4-8w, IV, 120mg, eow, SC	40mg- 160mg eow – ew, SC	50mg- 100mg eow - ew SC	200 -400mg, 2-4 w, SC	300mg, 4-8w, IV 108 mg, eow, SC	6mg/Kg, IV 90mg, 8w - 12w, SC
Half-life (days)	8-10 (1.5w)	14 +/- 4 (2w)	9 +/- 3 (1.5w)	14 (2w)	15-22 (2.5w)	15-32 (3w)
Induction (efficacy)	+++	++	++	++	++ (UC) + (CD)	++
Maintenance efficacy	+ (immunity)	++ (UC) +++ (CD)	++	++	+++	+++
Efficacy in fistulizing disease	+++ v	++	UC	+	+	++
Efficacy in Extraintestinal Manifestation	+++	+++	++	++	+	++
Safety profile	++ + > 65 yo	++ + > 65 yo	++ + > 65 yo	++ + > 65 yo +++ pregnancy	+++	+++

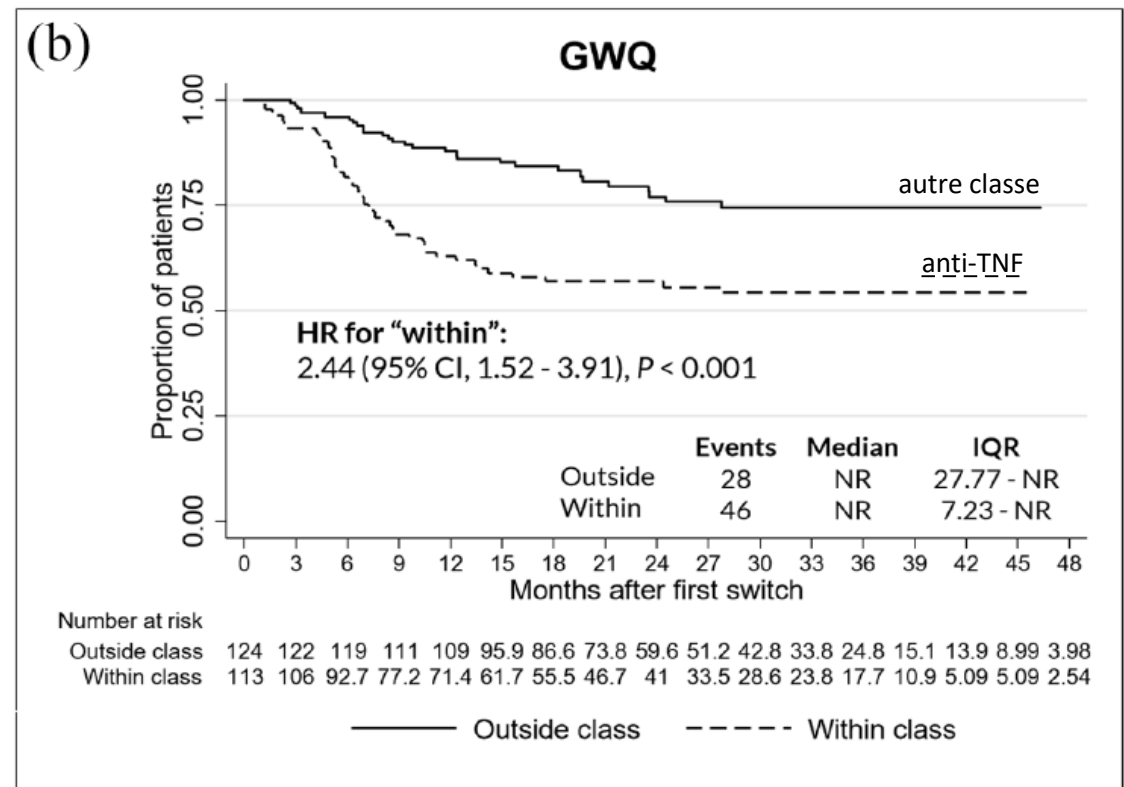
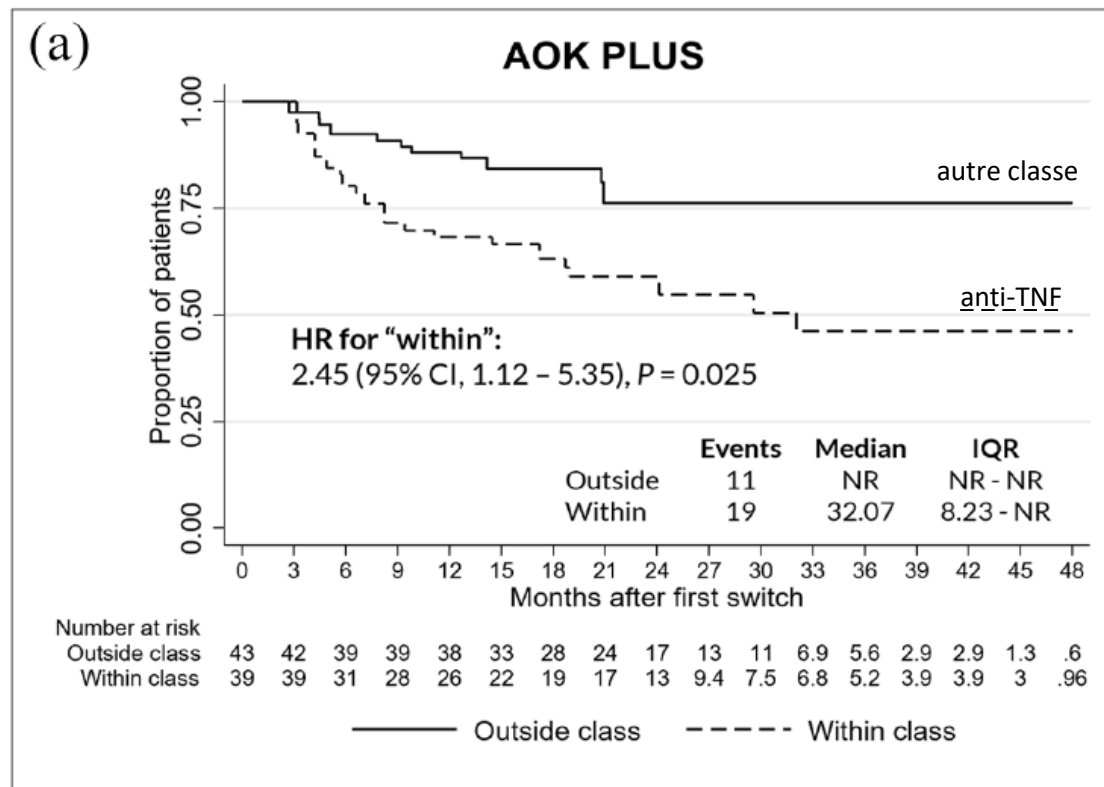
Abbreviations: eow , every other week; ew, every week; IV, intravenous; SC, subcutaneous; yo: years old

Quel traitement après échec d'un anti-TNF dans la maladie de Crohn ?

Second anti-TNF ou autre classe de biothérapie dans la maladie de Crohn ?

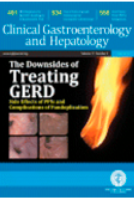
- Cohorte rétrospective : 2 bases de données d'assurance en Allemagne : AOK Plus et GWQ ServicePlus représentatives du système de santé allemand avec 3,6 millions et 4,2 millions de patients respect.
- 2014-2019, N=376 malades de Crohn en échec de 1^{ère} ligne ont changé pour un anti-TNF ou autre classe (ustekinumab ou vedolizumab)

MITRORS study – Persistence -Time to second treatment switch



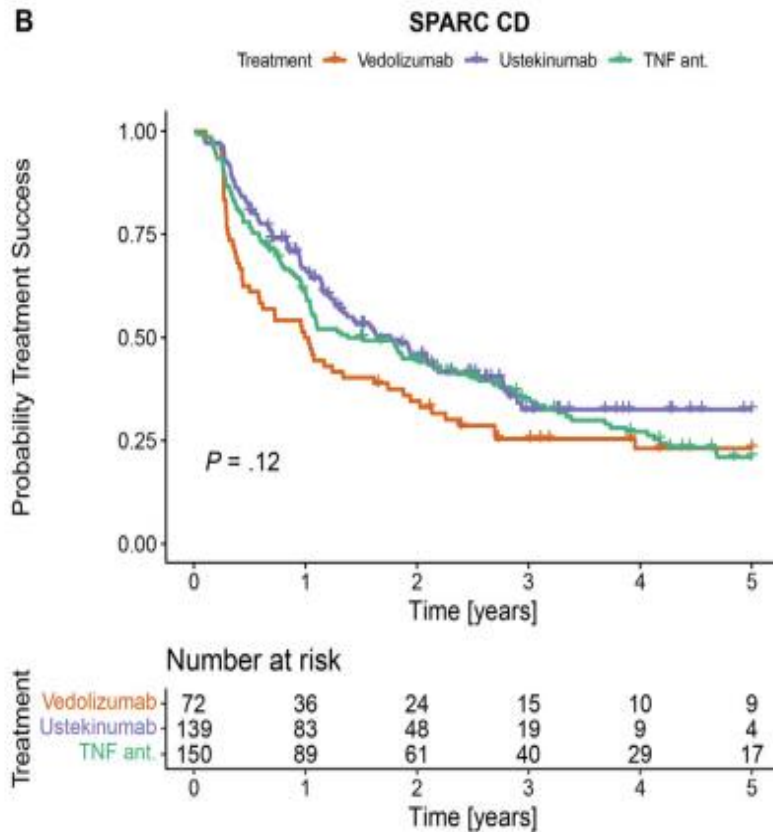
En seconde ligne : ustekinumab (UST) ou vedolizumab (VDZ) dans la maladie de Crohn ?

2 cohortes aux Etats Unis issues de dossiers médicaux, MSHS : n=527 et SPARC : n=412 malades de Crohn en échec d'un 1^{er} anti-TNF ont changé pour une 2^e ligne de biothérapie



Second Line Biologic Therapy Following Tumor Necrosis Factor Antagonist Failure: A Real World Propensity Score Weighted Analysis

Susanne Ibing, Judy H. Cho, Erwin P. Böttiger, Ryan C. Ungaro

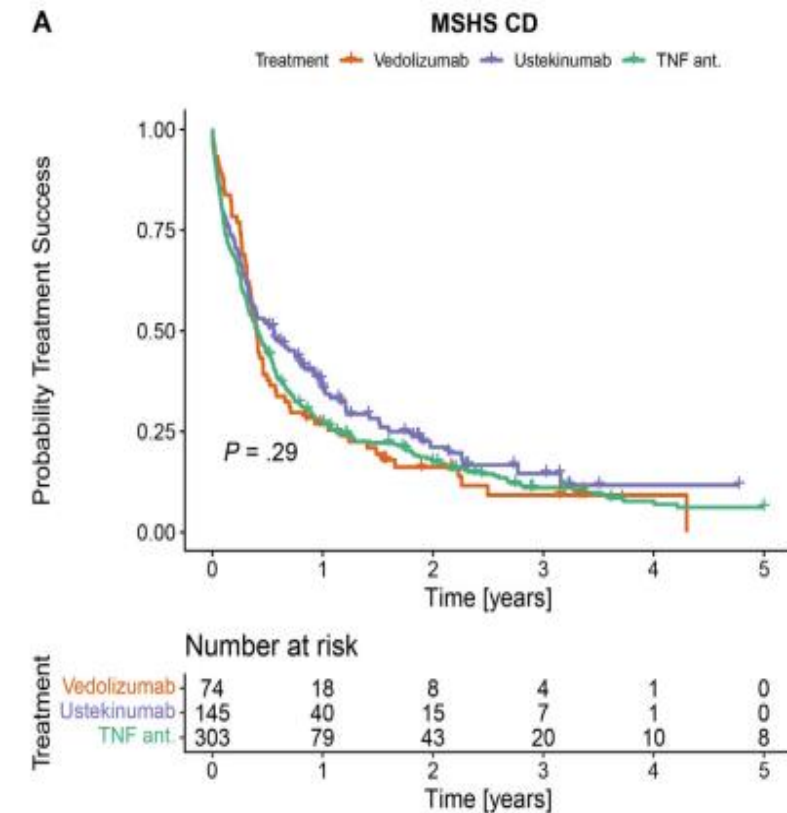


SPARC CD

- Suivi médian 3,8 ans
- Echec global des ttt 72 %
- Echec sous l'UST ou anti-TNF < au VDZ ($p < 0,01$)
- Passage à une 3^{ème} ligne de biologique : UST < VDZ : aHR= 0,43 (IC=0,32–0,57); $P < 0,001$

MSHS

- Suivi médian 3,2 ans
- Echec global 85 %
- Echec sous l'UST ou anti-TNF < au VDZ ($p = 0,15$)
- Passage à une 3^{ème} ligne de biologique : UST < VDZ : aHR= 0,60 (IC=0,48–0,79); $P < 0,001$

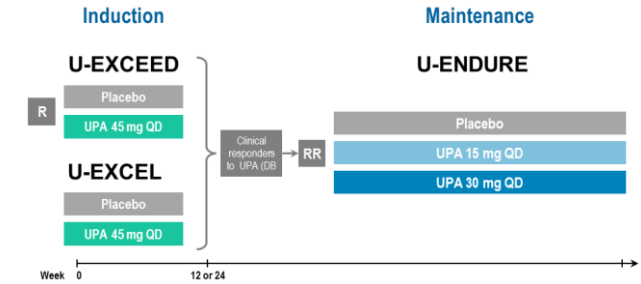


Rizankizumab et Upadacitinib dans la maladie de Crohn

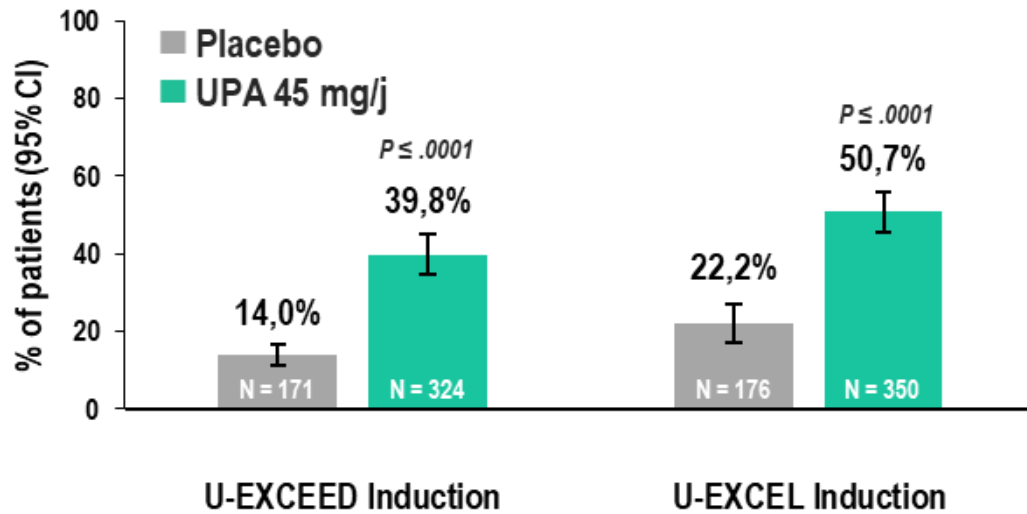
	AMM	Avis Commission Transparence	Prévision de disponibilité en France (prix et remboursement)
Risankizumab Crohn	Oui : Maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes ayant avec réponse inadéquate, perte de réponse ou intolérance à un traitement conventionnel ou à une biothérapie ²	Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère en cas d'échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) au traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et au moins à un anti-TNFα ou contre-indication médicale à ces traitements ⁴	En attente pour fin 2023
Upadacitinib Crohn	Oui : Maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes ayant avec réponse inadéquate, perte de réponse ou intolérance à un traitement conventionnel ou à une biothérapie ¹		En attente pour 2024

Upadacitinib

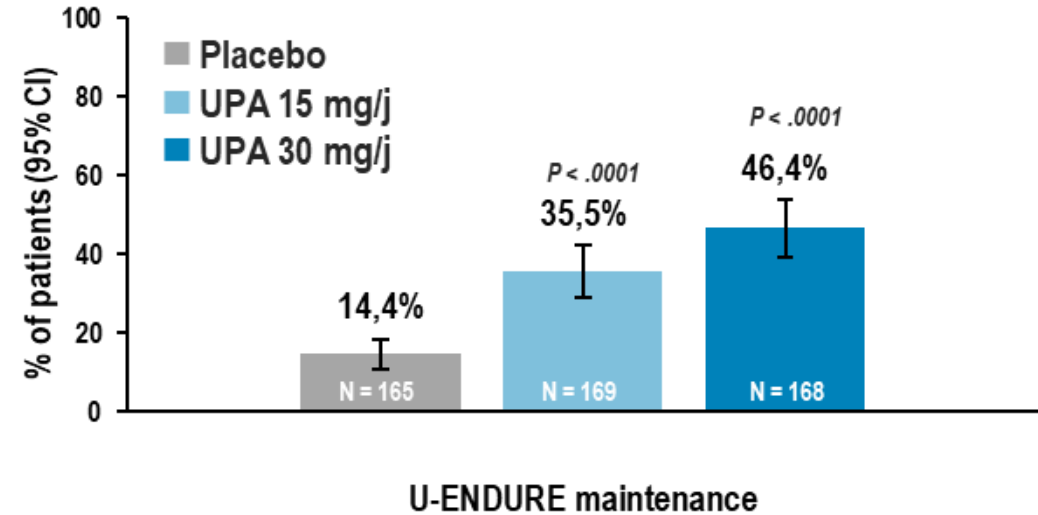
Données d'efficacité en induction S12 et maintenance S52 - maladie de Crohn



Rémission Clinique (SF/APS) à S12



Rémission Clinique (SF/APS) à S52



Induction 45mg/jour, 1cp per os, 12 semaines vs. placebo

UPA 30 mg QD UPA 15 mg QD Placebo

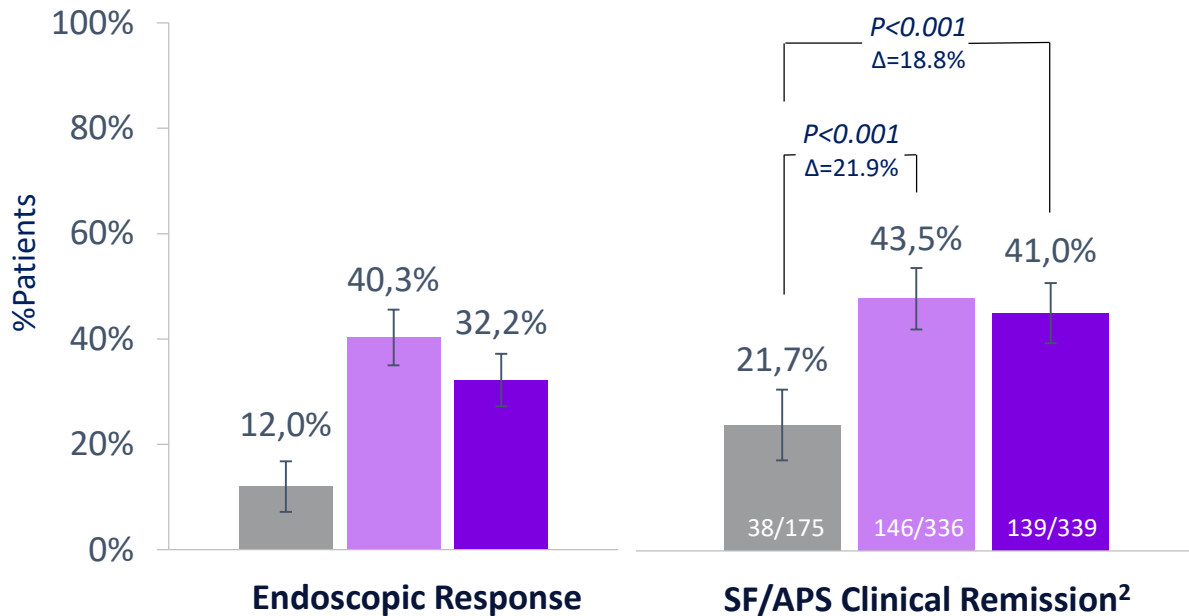
- Placebo
- UPA 45 mg QD

Rizankizumab-données de phase III maladie de Crohn

Induction : 3 IV à 4 semaines d'intervalle : S0, S4, S8

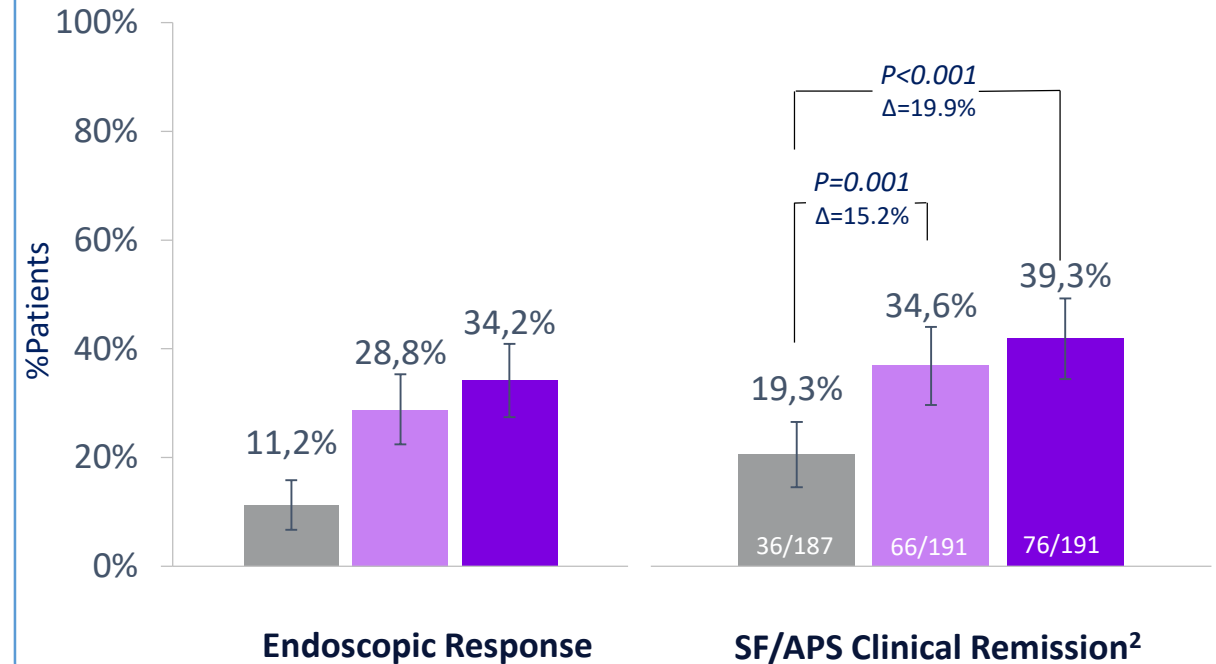
ADVANCE

Non-Bio-IR & Bio-IR



MOTIVATE

Bio-IR



■ PBO ■ RZB 600 mg ■ RZB 1200 mg

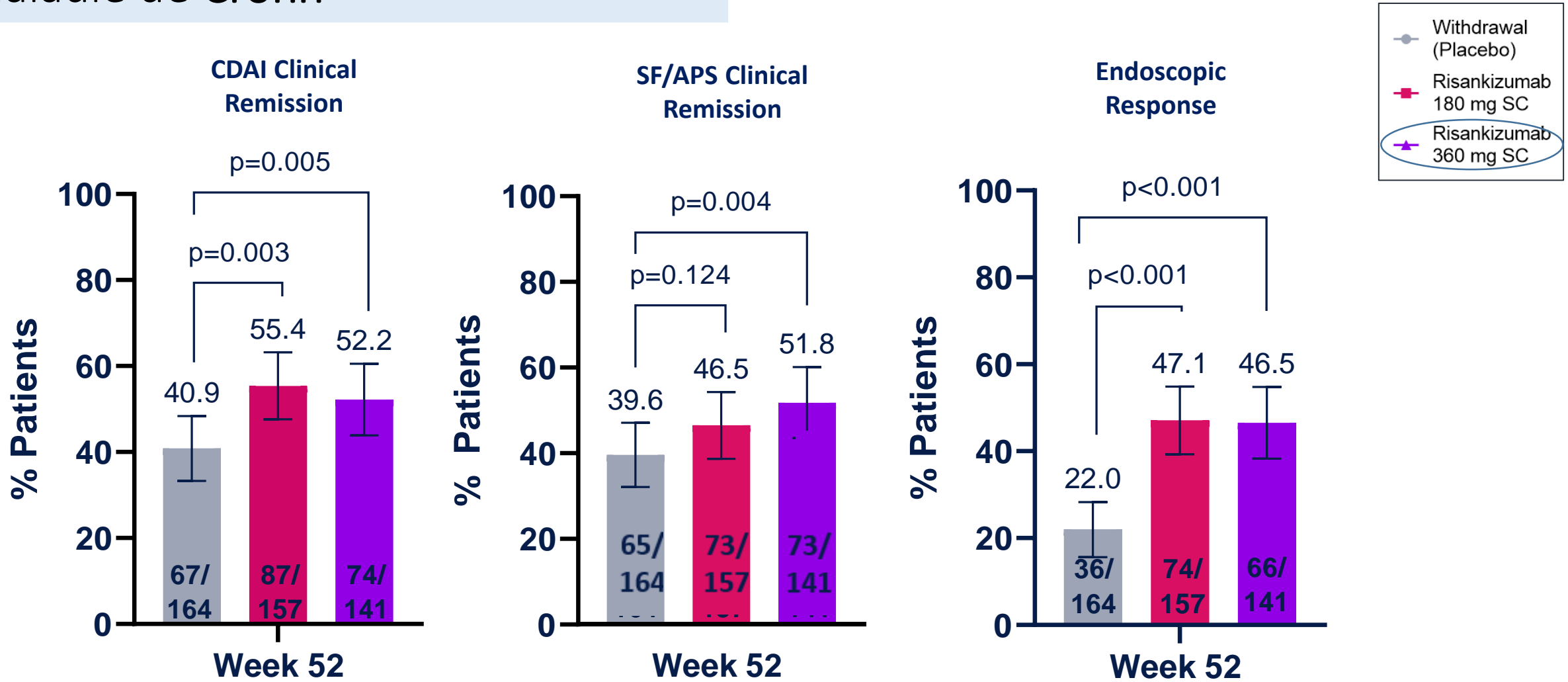
Co-Primary Endpoint: Endoscopic Response and Clinical Remission at Week 12

Endoscopic Response: Decrease in SES-CD > 50% from baseline (or for subjects with isolated ileal disease and a baseline SES-CD of 4, at least a 2-point reduction from baseline), as scored by central readers

SF/APS Clinical Remission: Average daily stool frequency (SF) ≤ 2.8 and not worse than baseline AND average daily abdominal pain score (APS) ≤ 1 and not worse than baseline

Rizankizumab - données de phase III maladie de Crohn

Entretien : injection SC toutes les 8 semaines à partir de S12



FORTIFY Co-Primary Endpoints at Week 52

Includes randomized subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week induction period (and had at least one dose of study drug in the 52-week maintenance study [FORTIFY only]), received only one 12-week period of induction, and had baseline eligible SES-CD of ≥ 6 (≥ 4 for isolated ileal disease). **CDAI clinical remission**, CDAI < 150; **SF/APS clinical remission**, average daily SF ≤ 2.8 and not worse than baseline and average daily AP score ≤ 1 and not worse than baseline; **endoscopic response**, decrease in SES-CD > 50% from baseline of the induction study (or for subjects with isolated ileal disease and a baseline SES-CD of 4, at least a 2-point reduction from baseline of the induction study), as scored by central reviewer

Effectiveness and safety of risankizumab induction therapy for 100 patients with CD: A GETAID multicenter cohort study



Clinical and Endoscopic Endpoints at week 12

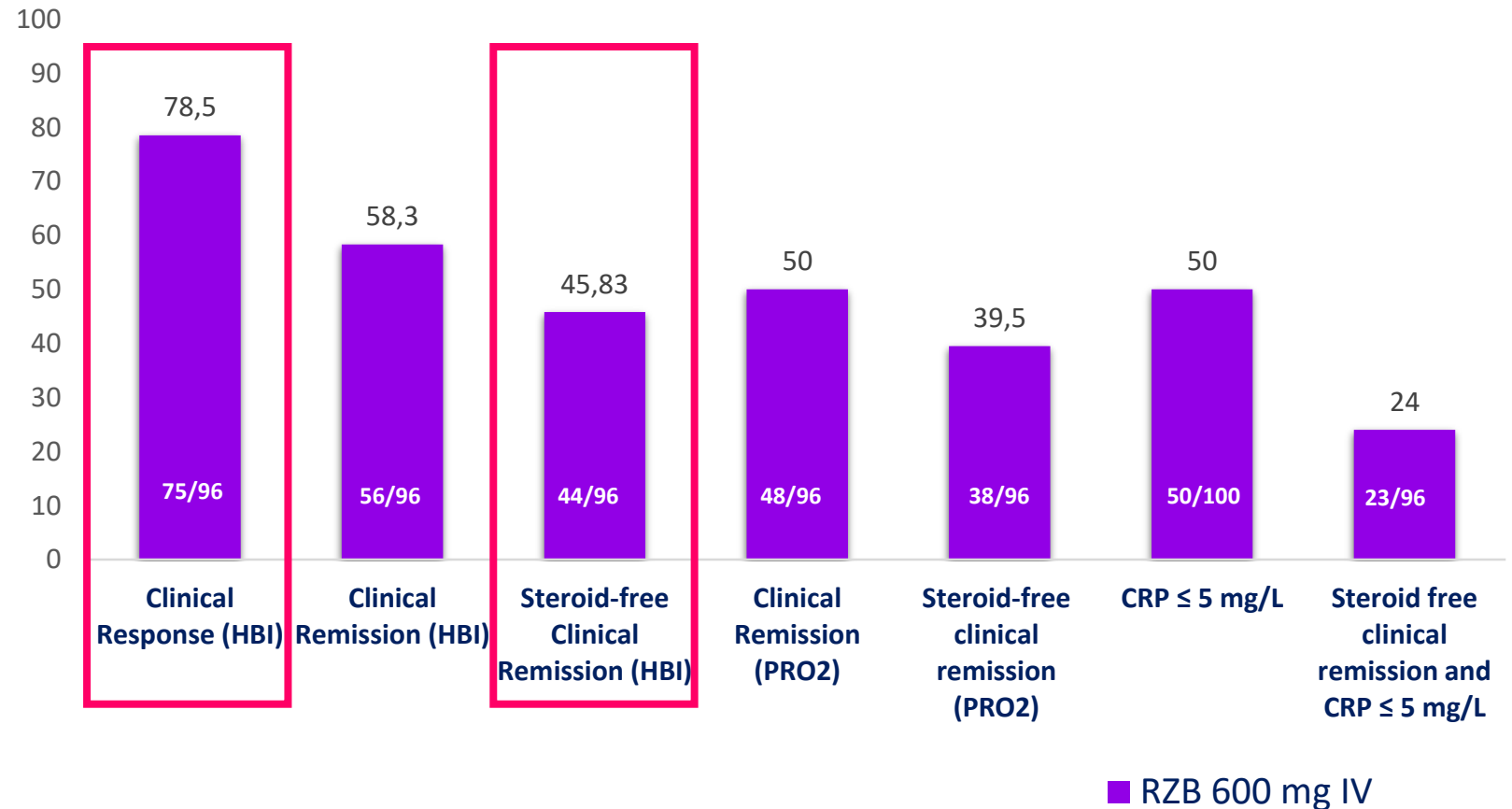
Population :

Etude rétrospective

N= 100

Tous les patients **exposés à plus de 3 biothérapies**

- Echec des anti-TNF 100%
- 94/100 (94%) échec vedolizumab
- 98/100 (98%) échec ustekinumab
- 61/100 (61%) avec au moins une résection intestinale



Fumery M et al. Aliment Pharmacol Ther, First published: 19 December 2022, DOI: (10.1111/apt.17358)

*In multivariable analysis, only history of ustekinumab loss of response (vs primary failure) (Odds Ratio(OR),2.80;95%CI,1.07-7.82;p=0.041) was significantly associated with clinical remission at W12.

Meta-analyse en réseau, maladie de Crohn

Patients bio-naïfs : induction de la rémission clinique

Infliximab	0.68 (0.37,1.23)	0.86 (0.40,1.84)	0.97 (0.34,2.78)	1.13 (0.53,2.40)	1.69 (0.71,4.00)	1.44 (0.69,3.03)	1.32 (0.57,3.06)	2.96 (1.60,5.49)
	Infliximab + Thiopurine	1.27 (0.48,3.33)	1.43 (0.43,4.80)	1.67 (0.64,4.35)	2.49 (0.87,7.09)	2.12 (0.82,5.50)	1.94 (0.69,5.44)	4.37 (1.85,10.29)
		Adalimumab	1.13 (0.55,2.34)	1.31 (0.76,2.26)	1.96 (0.92,4.19)	1.68 (0.90,3.12)	1.53 (0.74,3.19)	3.44 (2.17,5.46)
			Adalimumab + Thiopurine	1.16 (0.47,2.88)	1.74 (0.61,4.97)	1.48 (0.57,3.86)	1.36 (0.48,3.81)	3.05 (1.29,7.21)
				Ustekinumab	1.49 (0.70,3.17)	1.27 (0.69,2.36)	1.17 (0.56,2.42)	2.62 (1.66,4.13)
					Risankizumab	0.85 (0.41,1.79)	0.78 (0.34,1.79)	1.75 (0.96,3.20)
						Vedolizumab	0.92 (0.45,1.87)	2.06 (1.34,3.16)
							Certolizumab Pegol	2.25 (1.27,3.97)
								Placebo

- 31 essais maladie de Crohn
- 15 essais contrôlés randomisés
- 2931 patients bio-naïfs
- 2479 patients bio-exposés

Patients bio exposés

	Induction of clinical remission				
Induction of clinical response	Risankizumab	1.34 (0.79-2.27)	0.74 (0.35-1.57)	2.10 (1.12-3.92)	2.64 (1.89-3.68)
	1.34 (0.62-2.90)	Ustekinumab	0.56 (0.25-1.22)	1.57 (0.80-3.06)	1.97 (1.31-2.97)
	1.51 (0.64-3.56)	1.13 (0.51-2.51)	Adalimumab	2.82 (1.20-6.62)	3.55 (1.82-6.93)
	1.87 (0.87-4.02)	1.40 (0.68-2.87)	1.24 (0.55-2.77)	Vedolizumab	1.26 (0.74-2.14)
	3.31 (1.86-5.90)	2.47 (1.49-4.09)	2.19 (1.17-4.09)	1.77 (1.07-2.92)	Placebo

For induction of clinical remission, odds ratios greater than 1 favour the row-defining treatment.
 For induction of clinical response, odds ratios greater than 1 favour the column-defining treatment.
 Boxes in green represent comparisons for induction of clinical response; boxes in blue represent comparisons for induction of clinical remission; darker shades denote significant results.

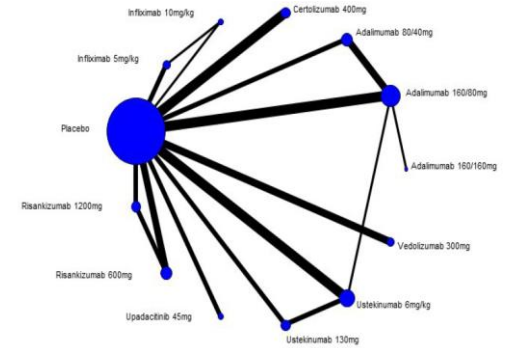
Meta-analyse en réseau

Original research

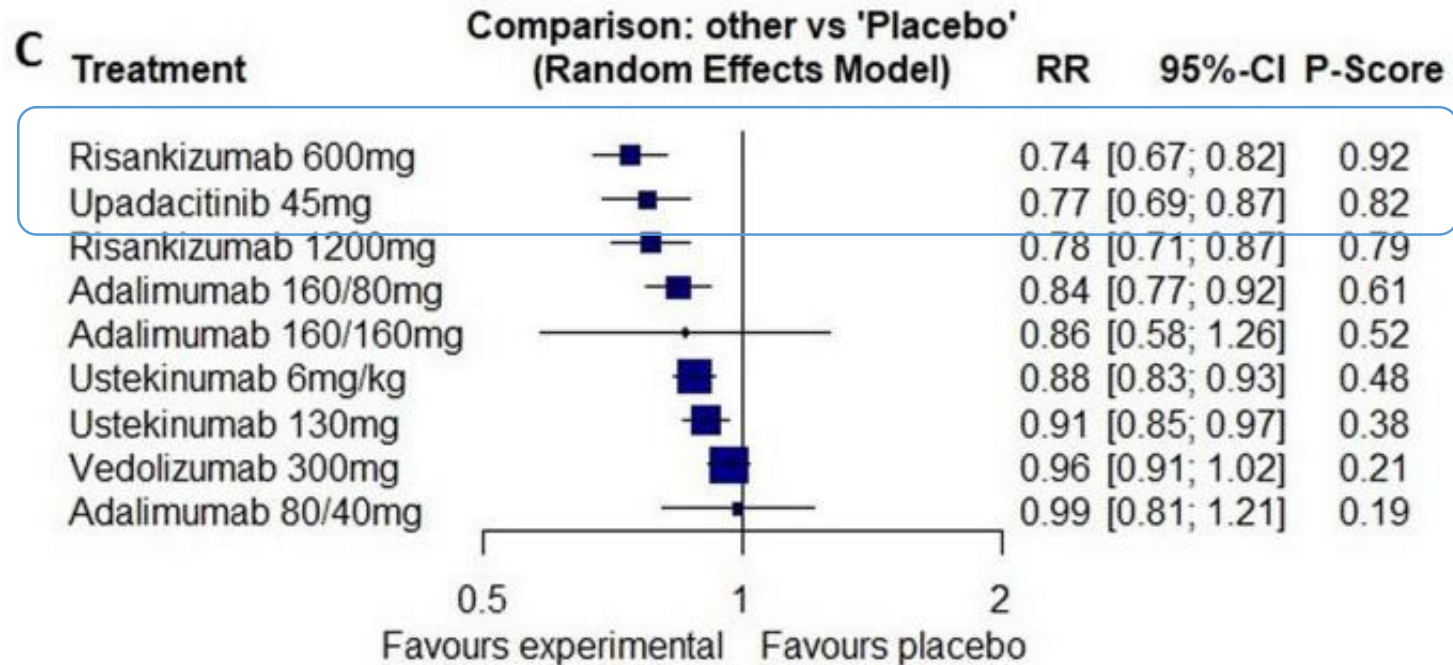
Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis

Brigida Barberio,¹ David J Gracie,² Christopher J Black ,² Alexander C Ford  ^{2,3}

- 25 essais d'induction, 8720 patients.
- 15 études de maintenance, 4016 patients.



Induction de la rémission clinique chez bio-exposés



(C) Forest plot for failure to achieve clinical remission: patients with moderate to severe luminal CD exposed to biological therapies previously

Efficacité des biothérapies selon la séquence, le phénotype et les caractéristiques du patient dans la maladie de Crohn modérée à sévère

Naïve luminal CD, induction (bio-native, post OP)	and maintenance (NB: best strategy: using the same agent)	Prior response to infliximab (LOR)	Prior failure to Anti-TNF agents (1-2x) (PNR)	Prior failure of Vedolizumab	Age >65 , comorbidities (safety aspects data)	Pregnancy (based on current data)	Extraintestinales manifestations	Fistulizing disease	
IFX *	ADA	ADA	USTE	IFX	USTE	VEDO	CZP	IFX	IFX *
ADA* USTE	USTE IFX VEDO	VEDO USTE	VEDO	USTE ADA	ADA CZP IFX	IFX ADA	ADA CZP	ADA *	
VEDO	CZP	CZP		CZP		VEDO USTE	USTE	USTE CZP	
CZP					+ RIZAN,		+ RIZAN,	VEDO	
		+ RIZAN,					+ UPA		

RIZAN, rizankizumab

UPA, upadacitinib

Conclusion

- Paysage thérapeutique des MICI s'est enrichi ces dernières années
- Il est important de bien choisir les séquences thérapeutiques en tenant compte de l'efficacité, tolérance et terrains particuliers
- Les données comparatives de l'efficacité sont encore limitées
- De larges études prospectives évaluant les séquences de traitements en intégrant les nouvelles molécules sont attendues