

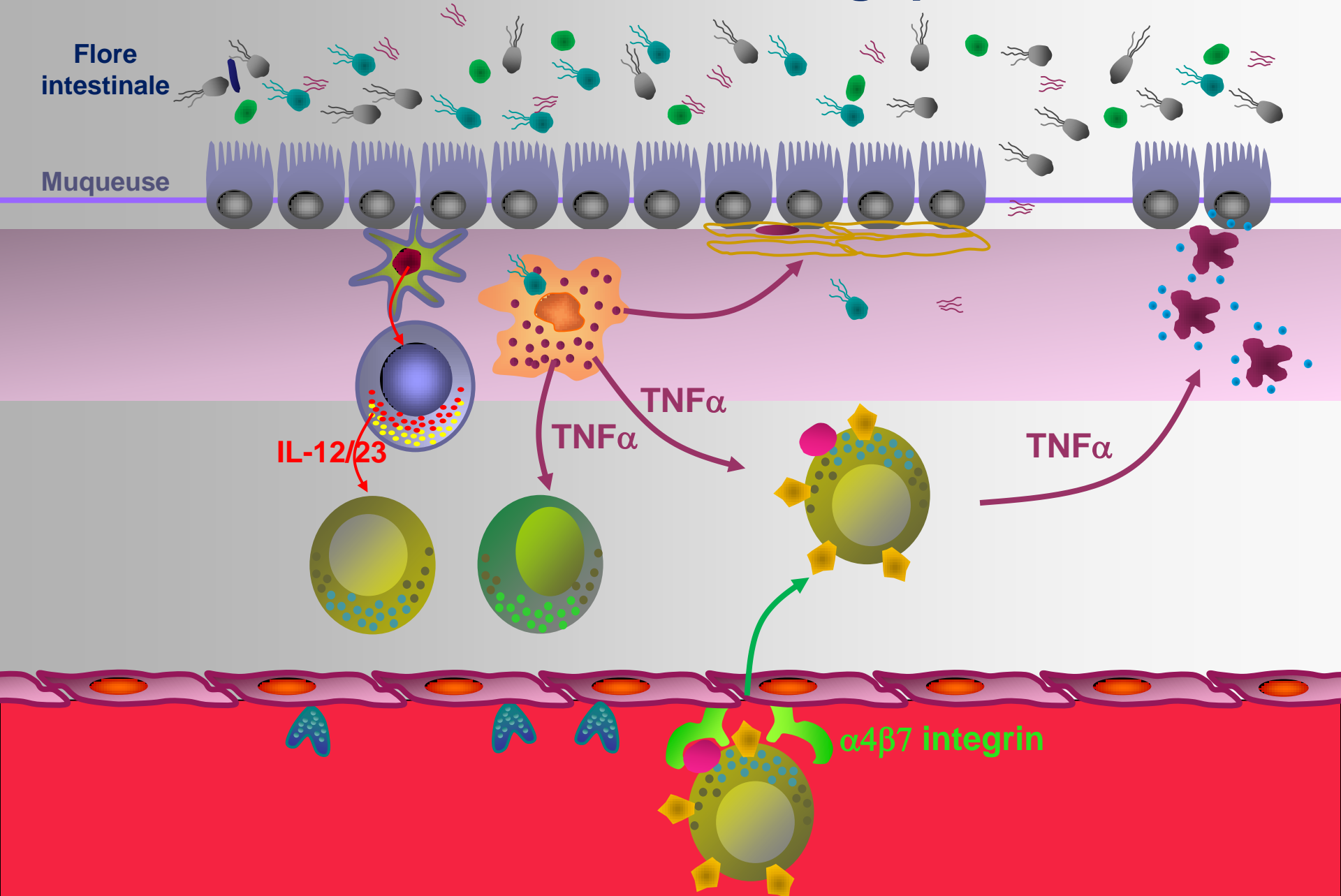
MICI: Quel traitement pour quel patient à l'heure du choix entre les biologiques ?



Prof. Pierre Michetti
Gastro-entérologie La Source-Beaulieu
Service de Gastro-entérologie, CHUV
Lausanne



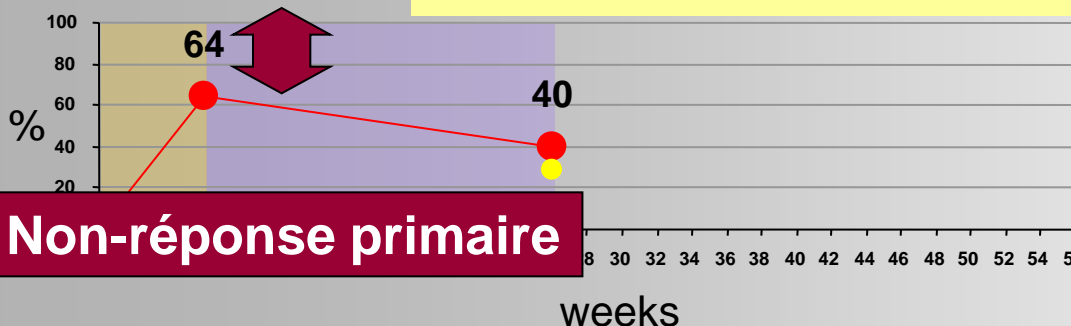
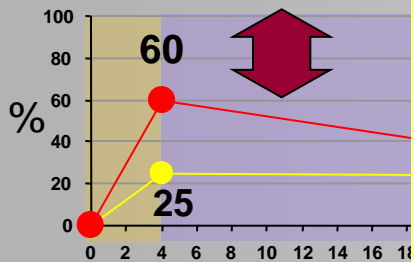
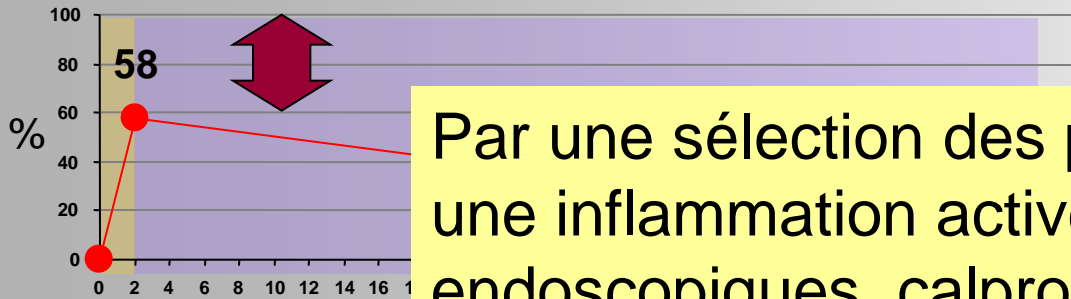
Les traitements biologiques des MICI



Agenda

- **Quelle réponse aux anti-TNF ?**
- **Les options après un premier échec ?**
- **Quelques pistes pour faire le meilleur choix ?**

Réponse aux anti-TNFs dans les études d'enregistrement (tous les patients randomisés)



Non-réponse primaire

Par une sélection des patients qui présentent une inflammation active (CRP, lésions endoscopiques, calpro), le taux d'échec primaire peut être réduit à 10-30%

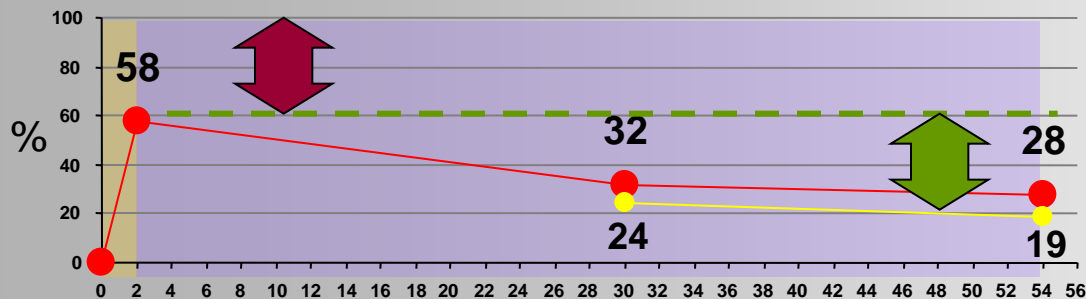
Limites:

Pas de définition uniforme de la non-réponse
Efficacité dépend du régime d'induction

● -100 pts
● Rémission

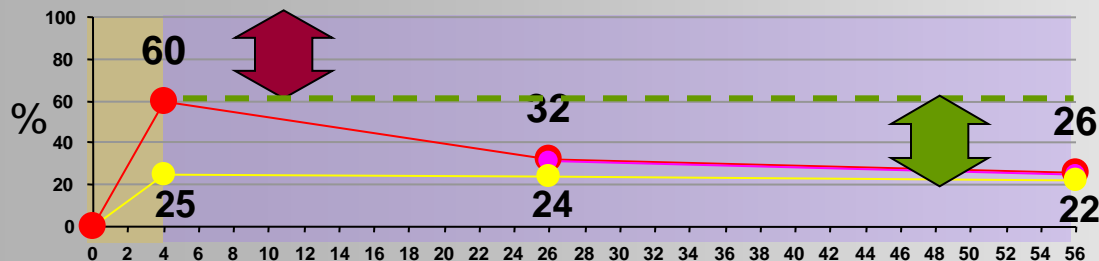
Certolizumab
PRECISE 2
(400 mg/4Wk)

Réponse aux anti-TNFs dans les études d'enregistrement (tous les patients randomisés)



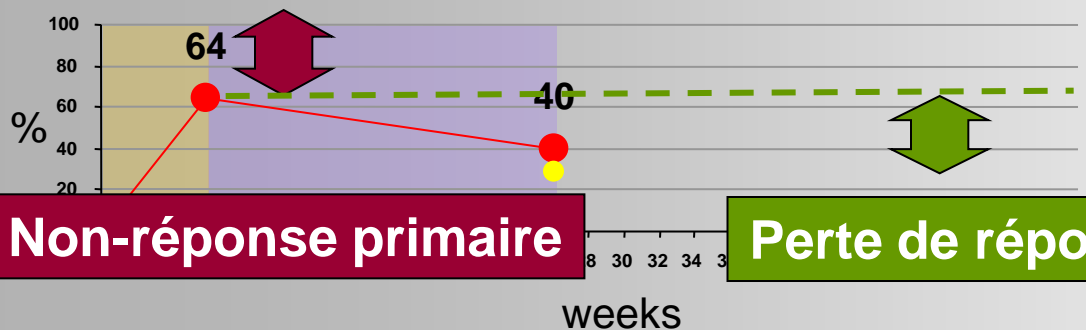
● - 70 pts
● Rémission

Infliximab
ACCENT 1
(5 mg/kg/8Wk)



● -70 pts
● -100 pts
● Rémission

Adalimumab
CHARM
(40 mg/2Wk)



● -100 pts
● Rémission

Certolizumab
PRECISE 2
(400 mg/4Wk)

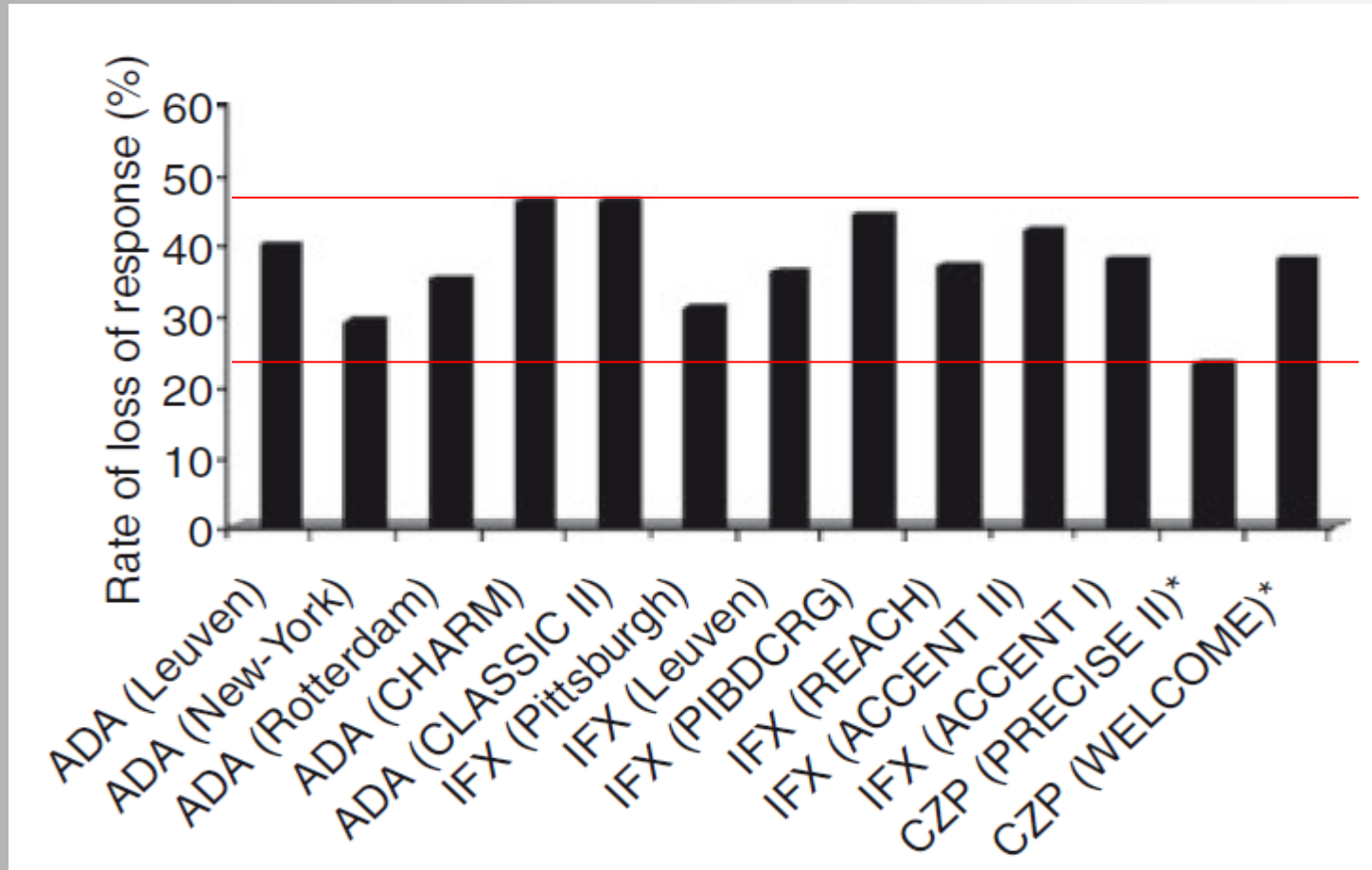
Non-réponse primaire

Perte de réponse

weeks

Anti-TNF: Perte d'efficacité dans la maladie de Crohn

Taux de perte de réponse à 12 mois dans les études cliniques et series cliniques publiées, défini par le besoin d'intensifier le traitement.



Ada, adalimumab; IFX, infliximab; CZP, certolizumab.

Anti-TNF: Les raisons de la perte d'efficacité

- **Mécanismes non-inflammatoires (taux adéquat d'anti-TNF)**

- *Sténose fibreuse ou cicatricielle*
- *Intestin irritable post-inflammatoire*
- *Autres (pullulation bactérienne, diarrhées cholérétiques, amyloïdose secondaire)*
- *Cancer*

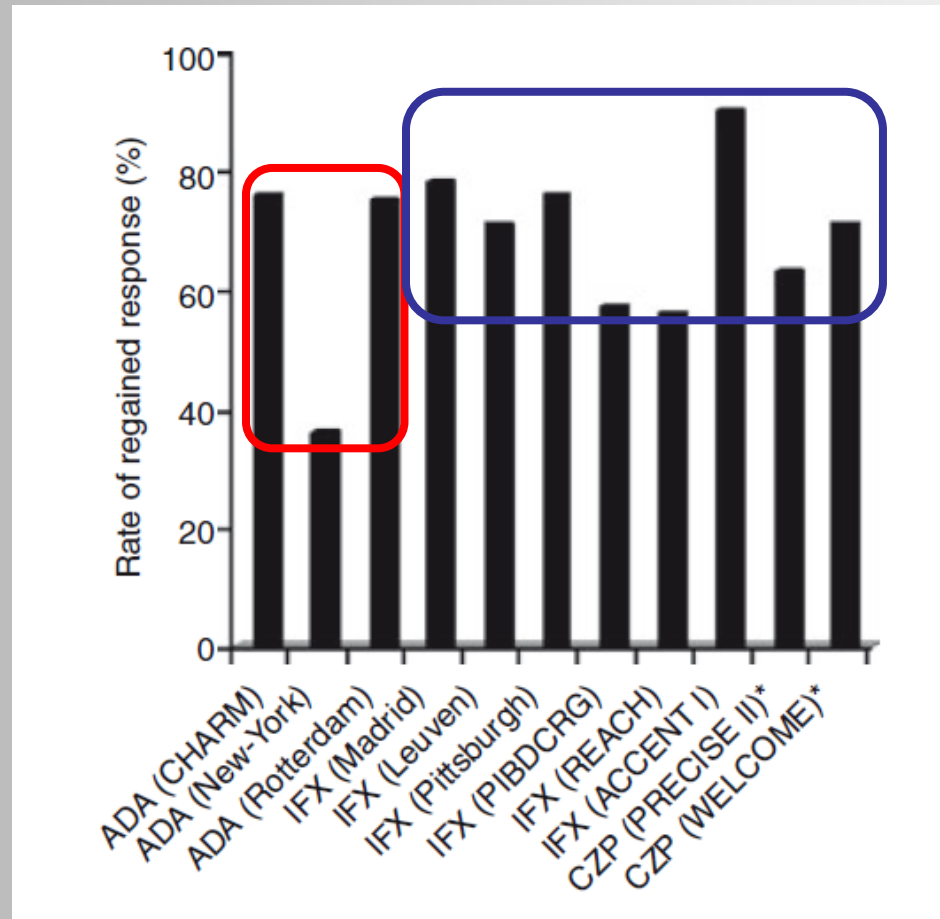
- **Mécanismes inflammatoires**

- *Inflammation non liée à la MICI (taux d'anti-TNF adéquat)*
 - Infection
 - autres (vasculite, ischémie)
- *MICI très active (taux d'anti-TNF bas ou absent)*
 - Consommation d'anti-TNF rapide
 - Clairance non-immune accrue (obésité, albumine basse, entéropathie exsudative)
 - Non-adhérence au traitement
- *Inflammation non contrôlée (taux adéquat)*
 - Inflammation paradoxale par les anti-TNFs
 - Modification de la réponse inflammatoire vers d'autres médiateurs

Stratégies pour la perte de réponse:

l'intensification des doses

Succès de l'intensification des doses avec les anti-TNF dans la maladie de Crohn



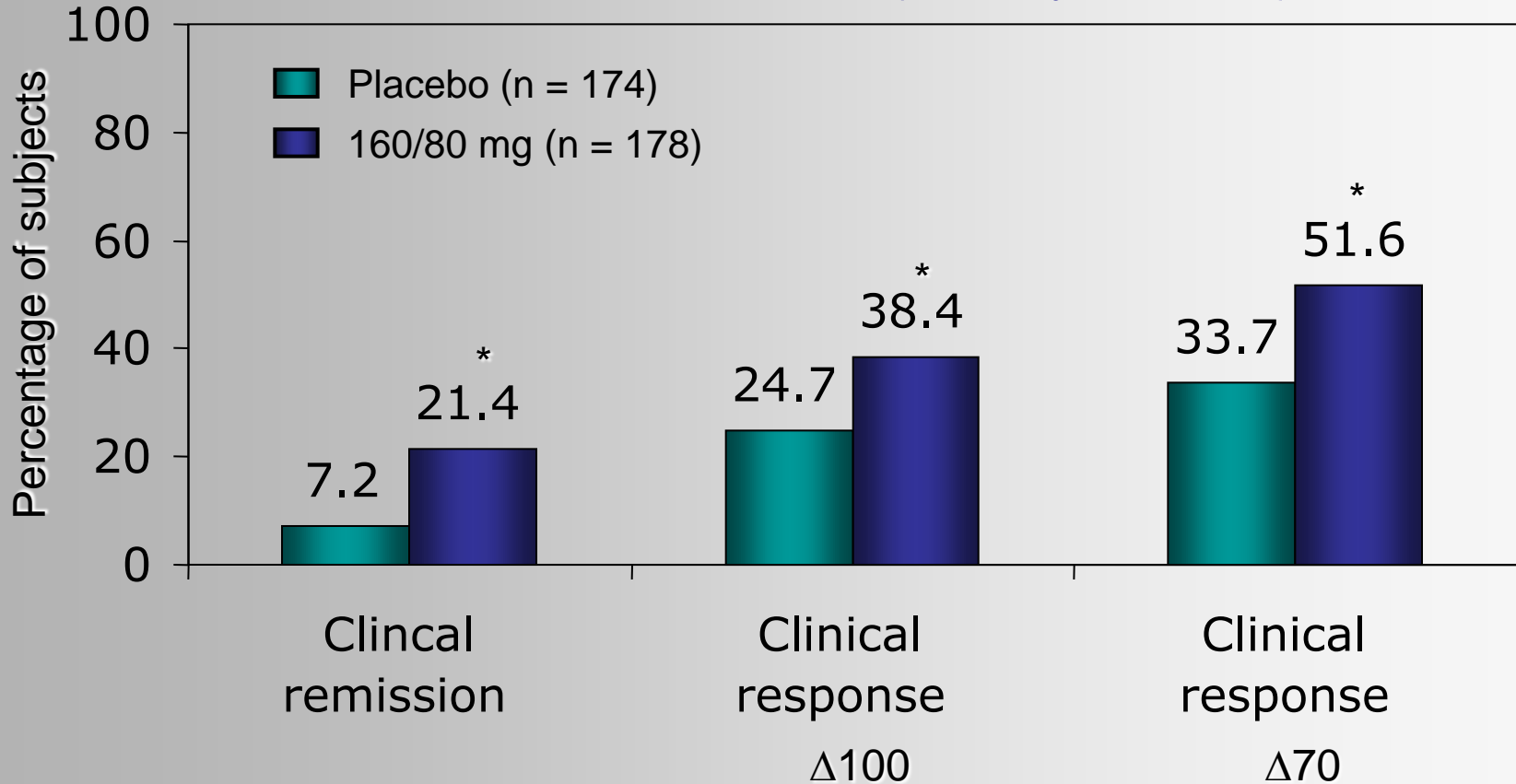
Taux de succès de l'intensification dans les études et séries cliniques publiées dans la maladie de Crohn

Stratégies pour la perte de réponse:

le passage à un autre anti-TNF

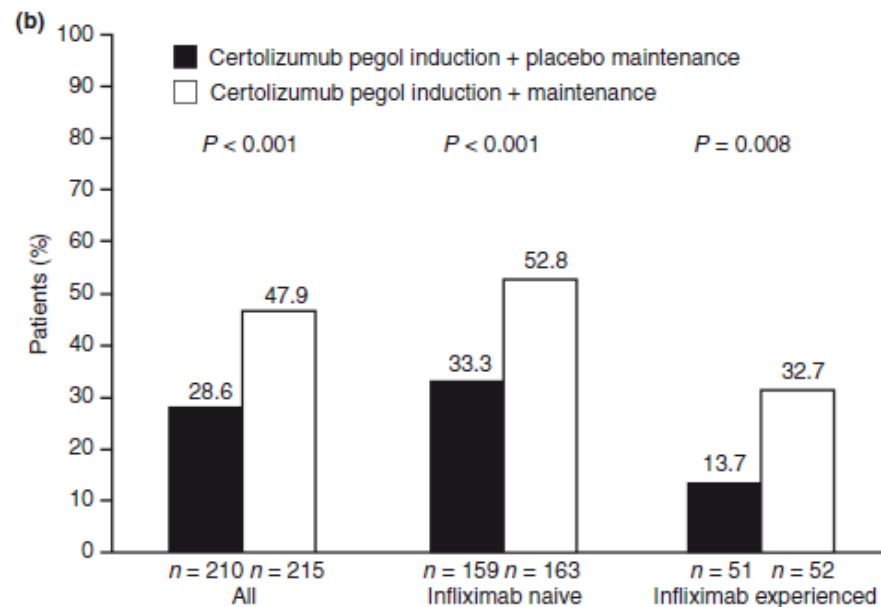
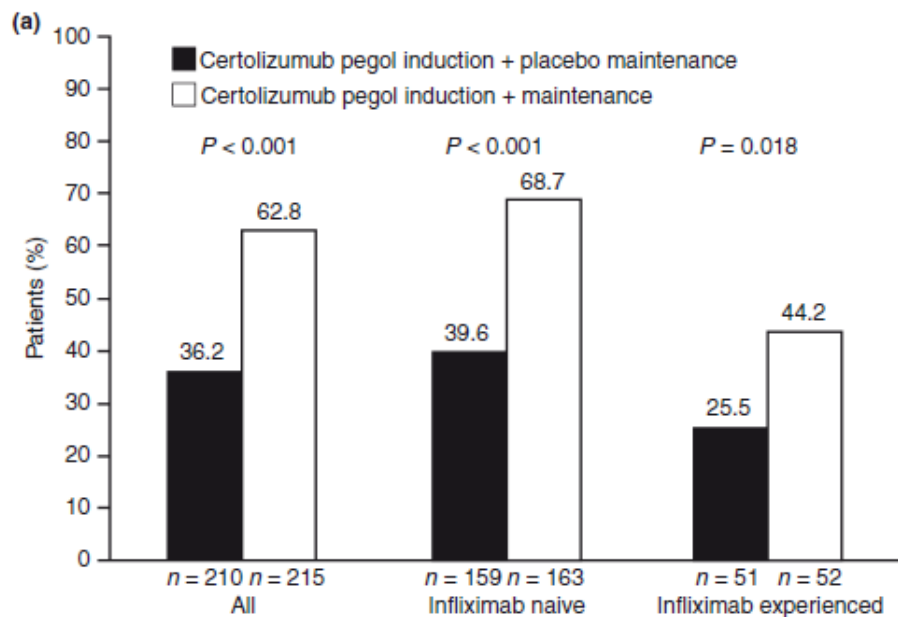
GAIN: Adalimumab induction therapy for CD patients previously treated with infliximab

Remission at Week 4 (Primary outcome)



* $p < 0.001$ 160/80 mg group vs. placebo (ITT Population)

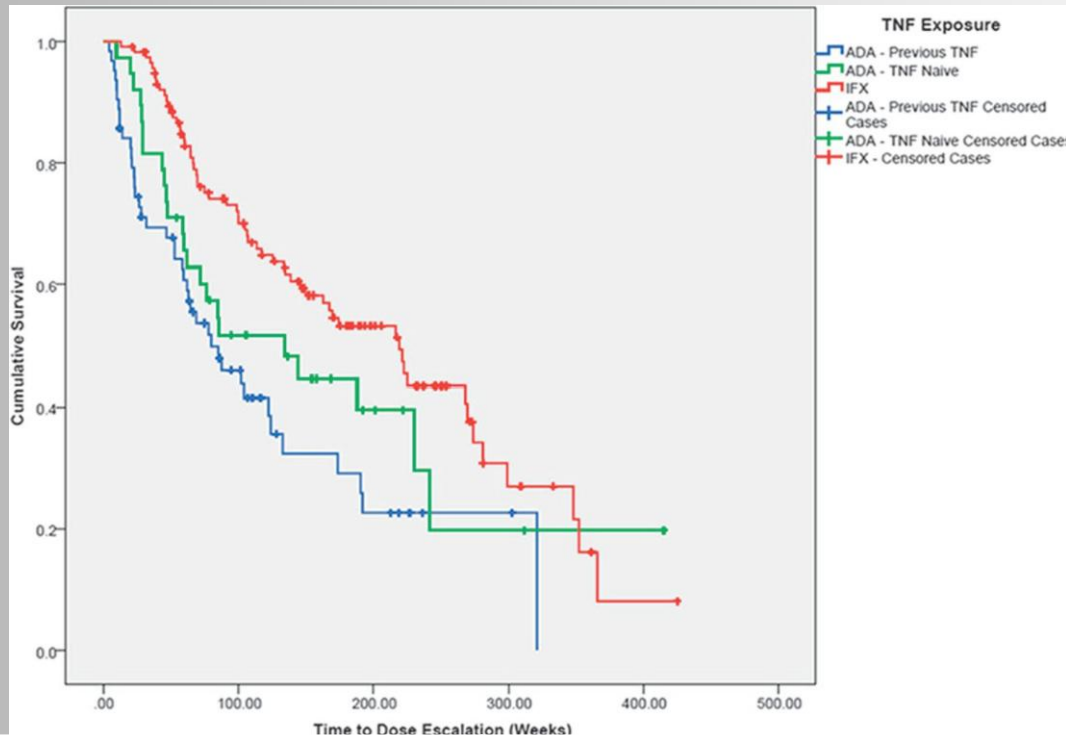
LOR - Switch of anti-TNF: IFX to CZP



Maintenance of (a) response and (b) remission at week 26 after start of certolizumab pegol in the PRECiSE 2 trial stratified by prior infliximab use (intent-to-treat population).

Perte de réponse au second anti-TNF dans la maladie de Crohn

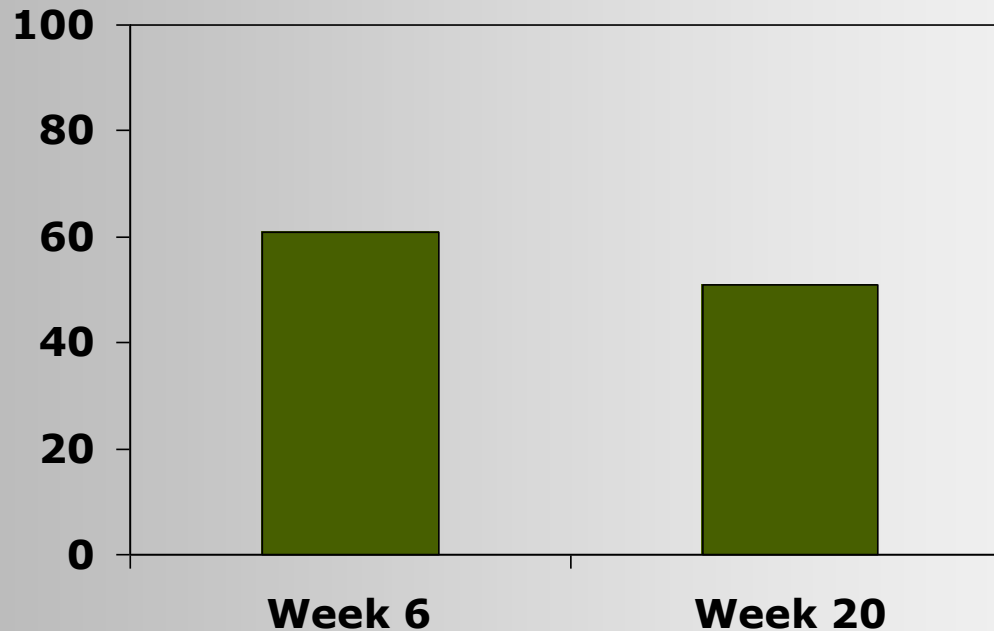
Cohorte rétrospective de 218 patients traités par infliximab, par adalimumab ou par adalimumab après infliximab



	IFX	ADA	ADA post IFX
Temps médian de perte de réponse	99 sem	59 sem	53 sem
Valeur de p vs IFX	référence	0.03	<0.001

Efficacy of a 3rd anti-TNF in CD after failure of two other anti-TNFs

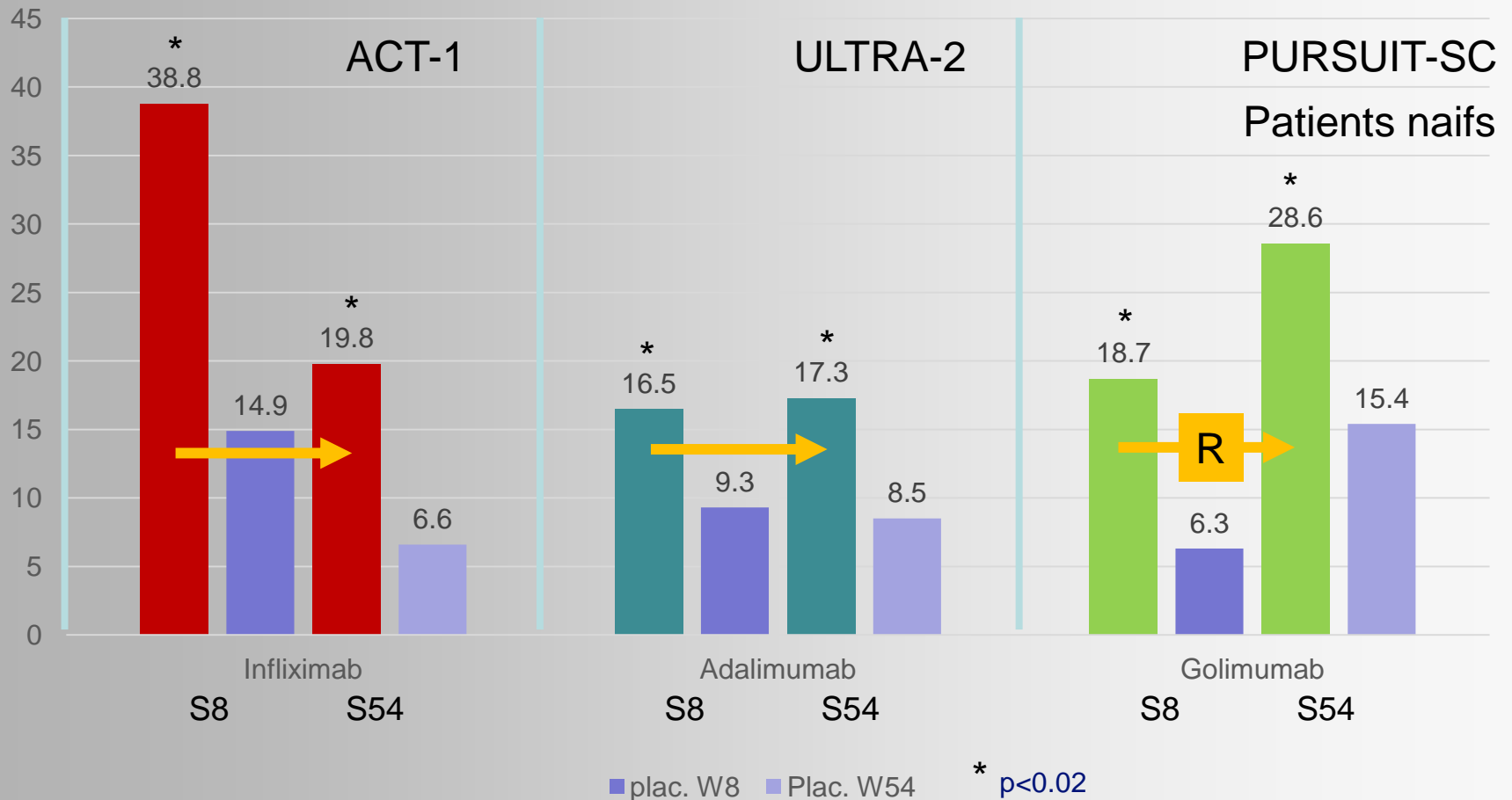
67 patients treated with CZP (n=40) or ADA (n=27) after secondary failure to IFX and to a second anti-TNF



Colite ulcéreuse

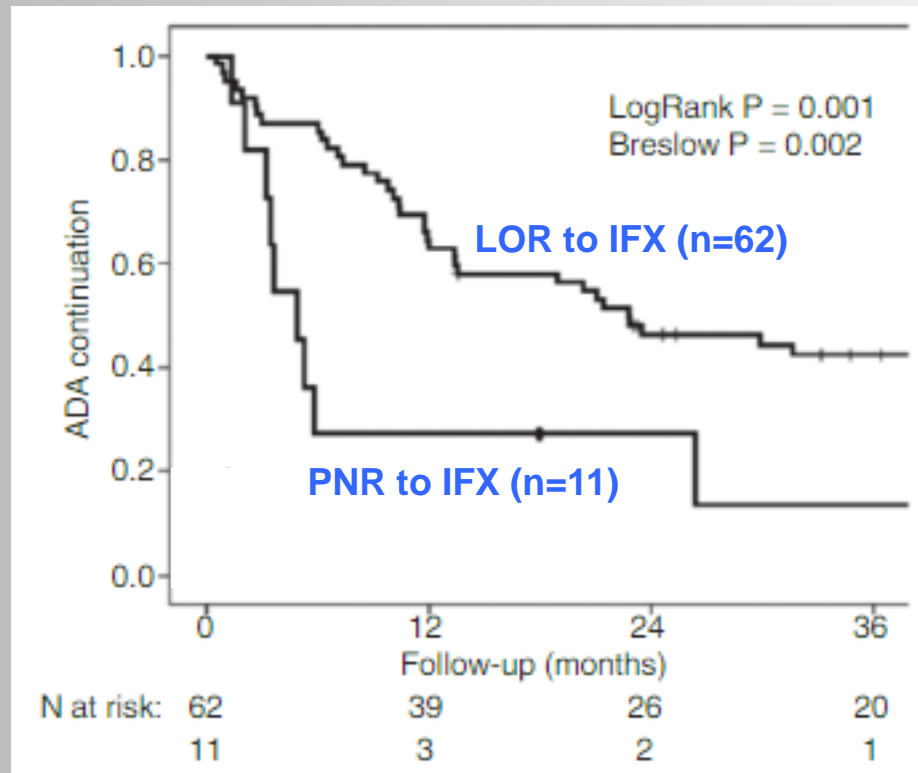
Rémission clinique dans les études d'enregistrement des anti-TNF dans la colite ulcéreuse

Taux de rémission (% ITT)



Effacité de l'adalimumab après échec primaire ou perte de réponse à l'infliximab dans la colite ulcéreuse

Cohorte prospective de 73 patients dans un centre tertiaire (Leuven, Belgique)



Facteurs prédictifs positifs de l'efficacité de ADA:

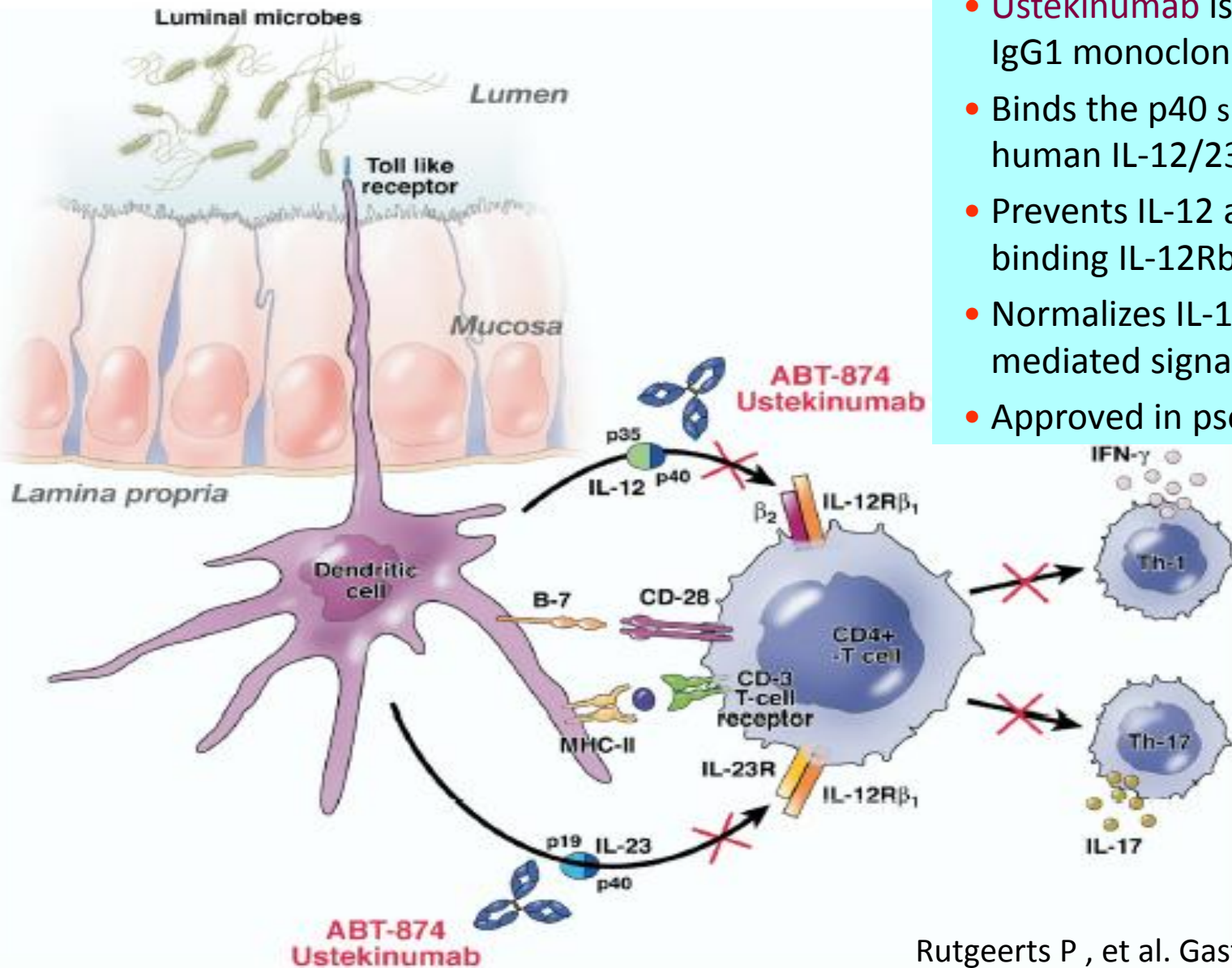
- Taux résiduel élevé à la Sem 4
- Perte de réponse à IFX

Nouveaux agents biologiques

Blockade of T-cell differentiation

Anti-IL12/23 antibodies

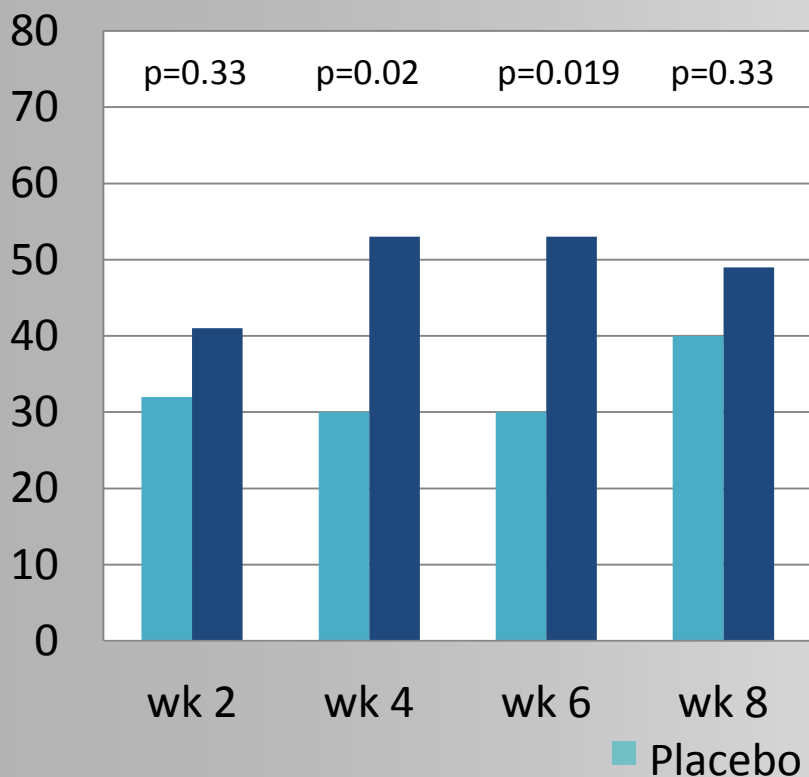
- Ustekinumab is a fully human IgG1 monoclonal antibody
- Binds the p40 subunit of human IL-12/23
- Prevents IL-12 and IL-23 from binding IL-12Rb1
- Normalizes IL-12 and IL-23 mediated signaling
- Approved in psoriasis



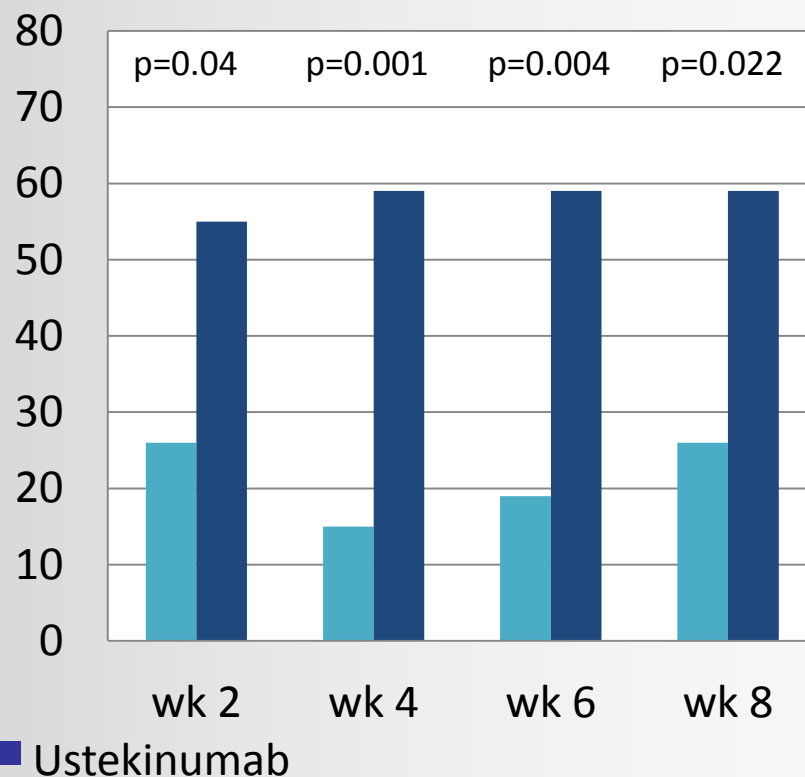
Stelara (Ustekinumab) dans la maladie de Crohn

Réponse clinique à la semaine 8

Tous les patients

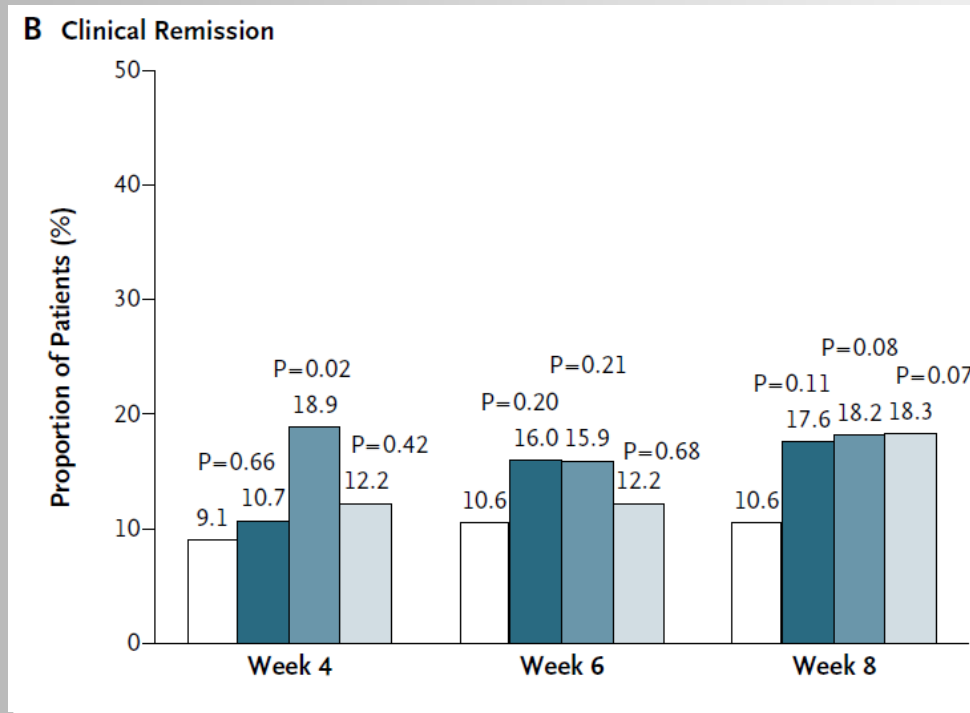


Patients en échec des anti-TNF



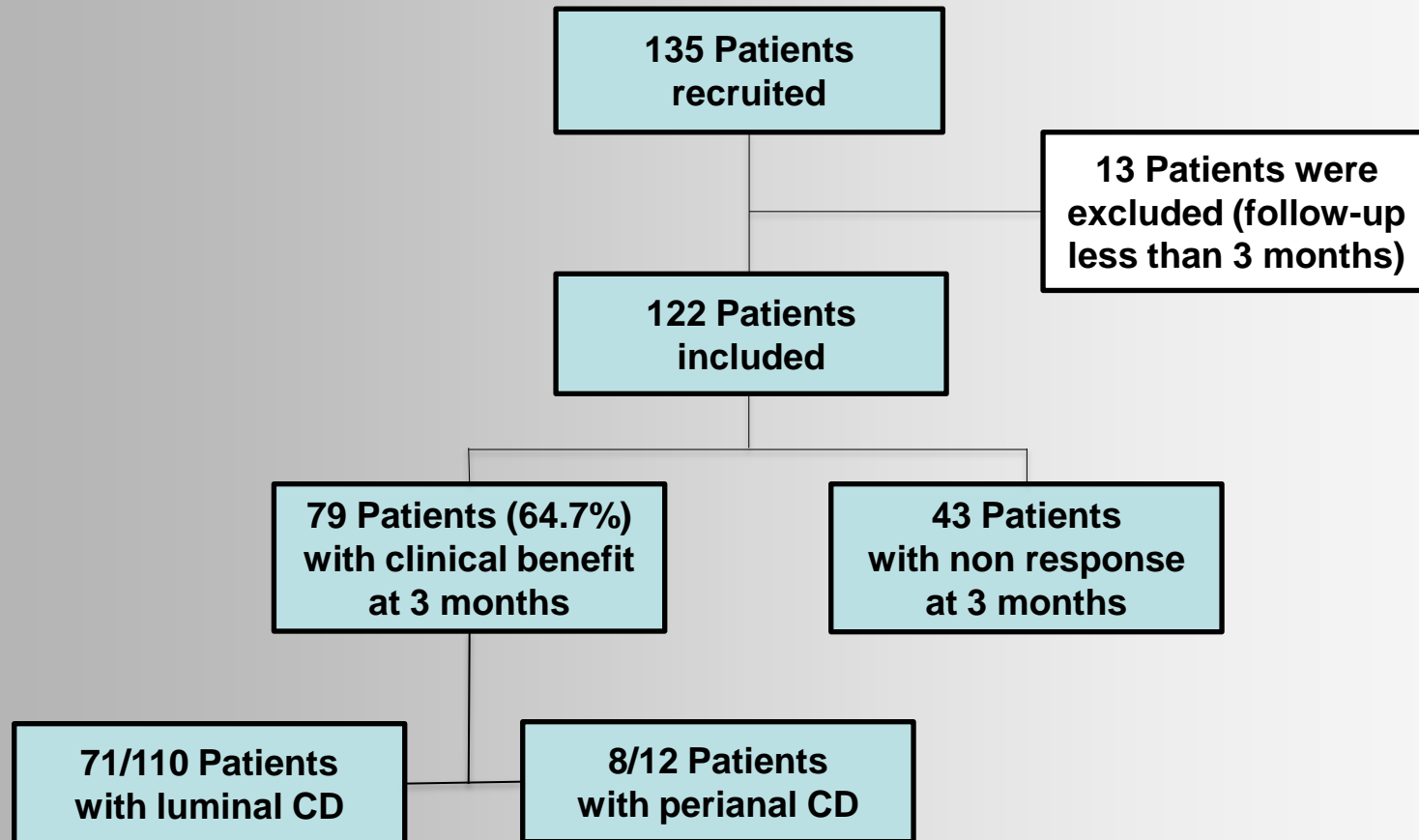
Alternatives? Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory CD

- 526 patients i.v. Ustekinumab (1, 3, or 6 mg/kg KG) or Placebo.



“Patients with moderate-to-severe Crohn’s disease that was resistant to TNF antagonists had an increased rate of response to induction with ustekinumab, as compared with placebo.” --- but not significant more remission...

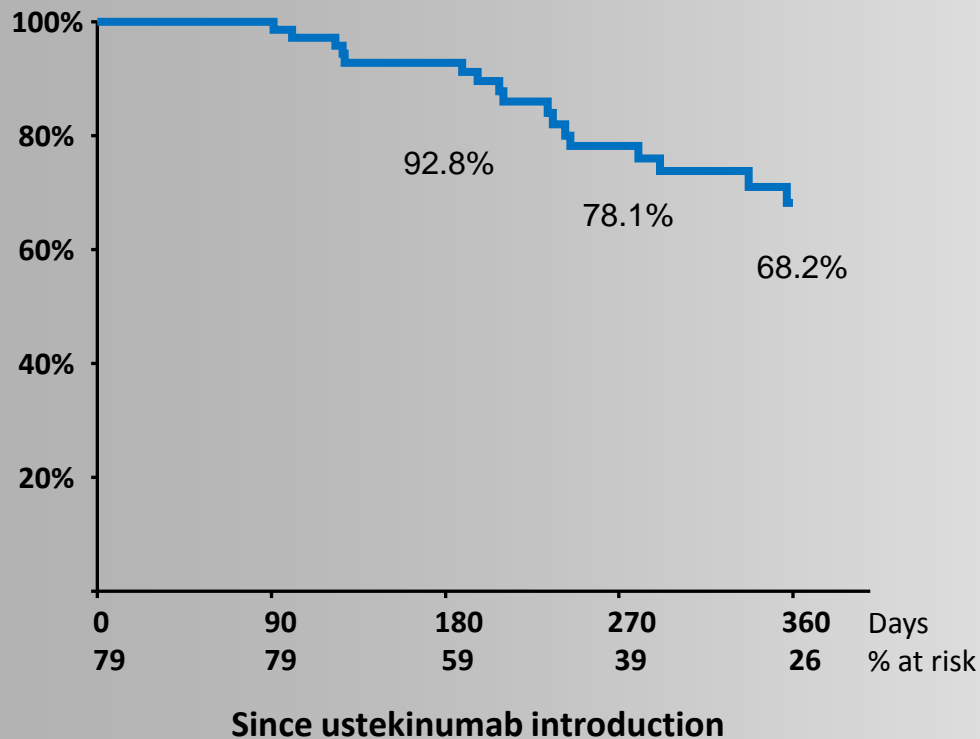
Ustekinumab in Clinical Practice – A GETAID retrospective study



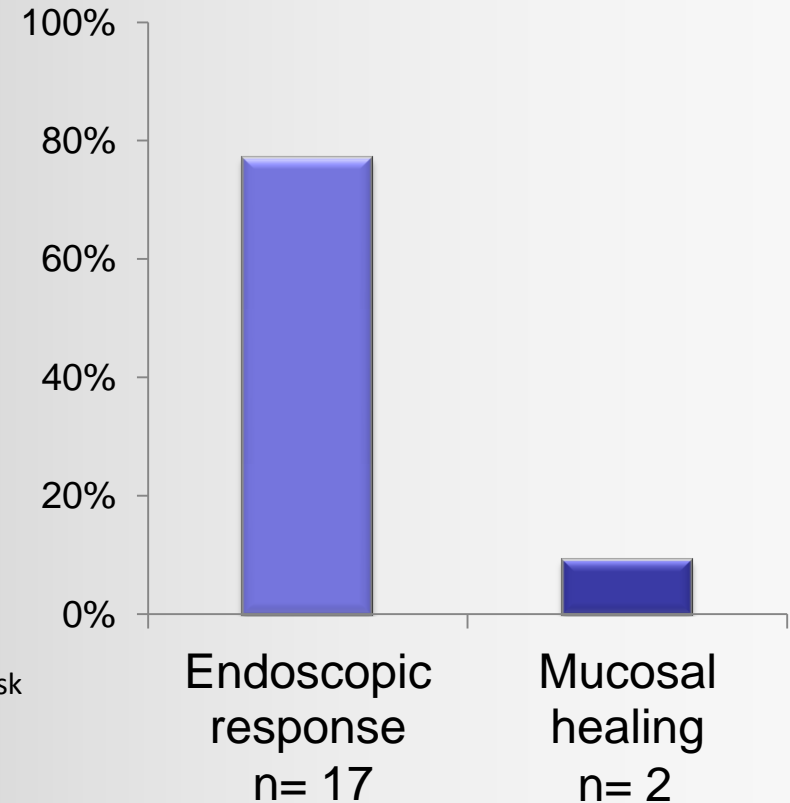
Failure to 1 anti-TNF agent:	100%
Failure to 2 anti-TNF agents:	91.8% (IFX and ADA)
Failure to 3 anti-TNF agents:	36.9%

Ustekinumab in Clinical Practice – A GETAID retrospective study

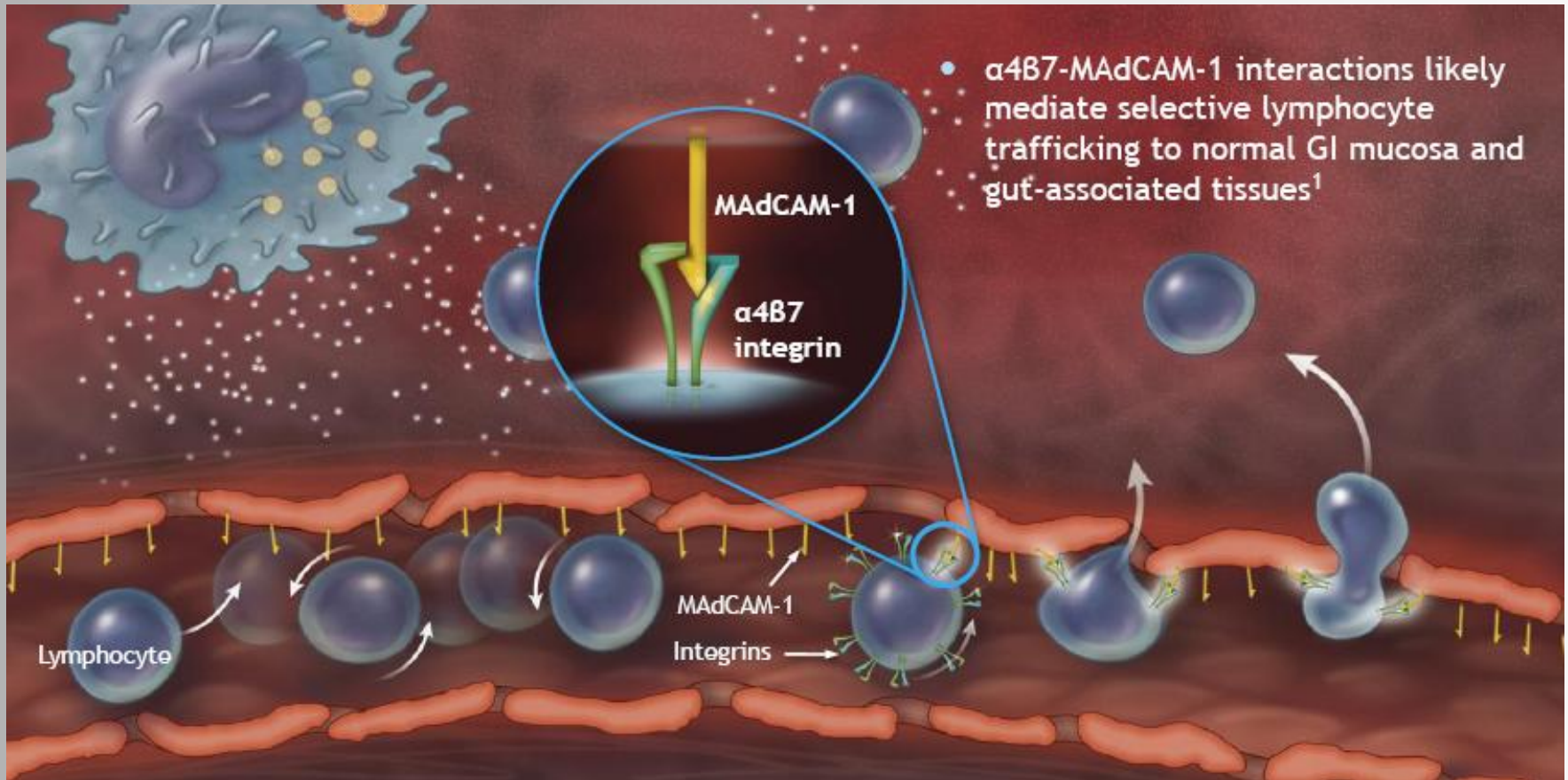
Failure-free response to ustekinumab



Response to ustekinumab



The MAdCAM-1: α 4 β 7 Interaction



1. Briskin, et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol.* 1997;151(1):97-110

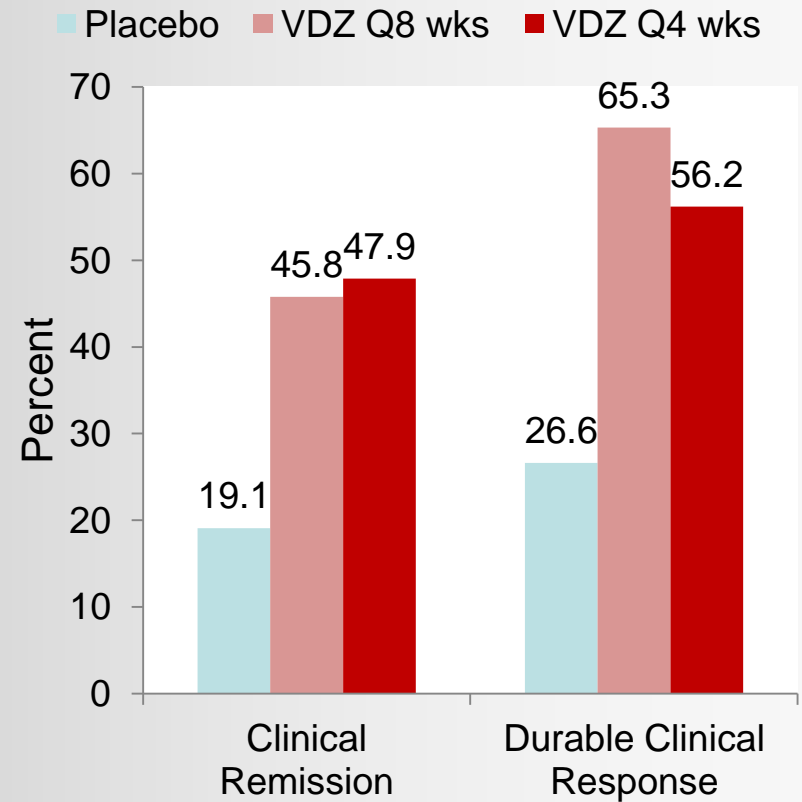
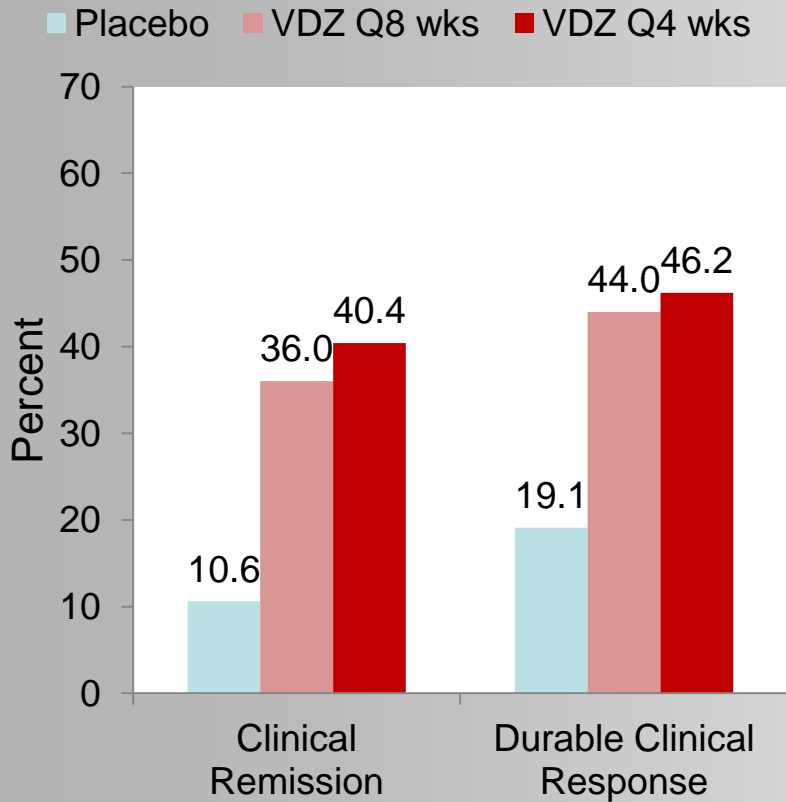
See also: www.ibdinsight.net

Vedolizumab in Ulcerative Colitis: Clinical Remission by Prior Anti-TNF Exposure – ITT

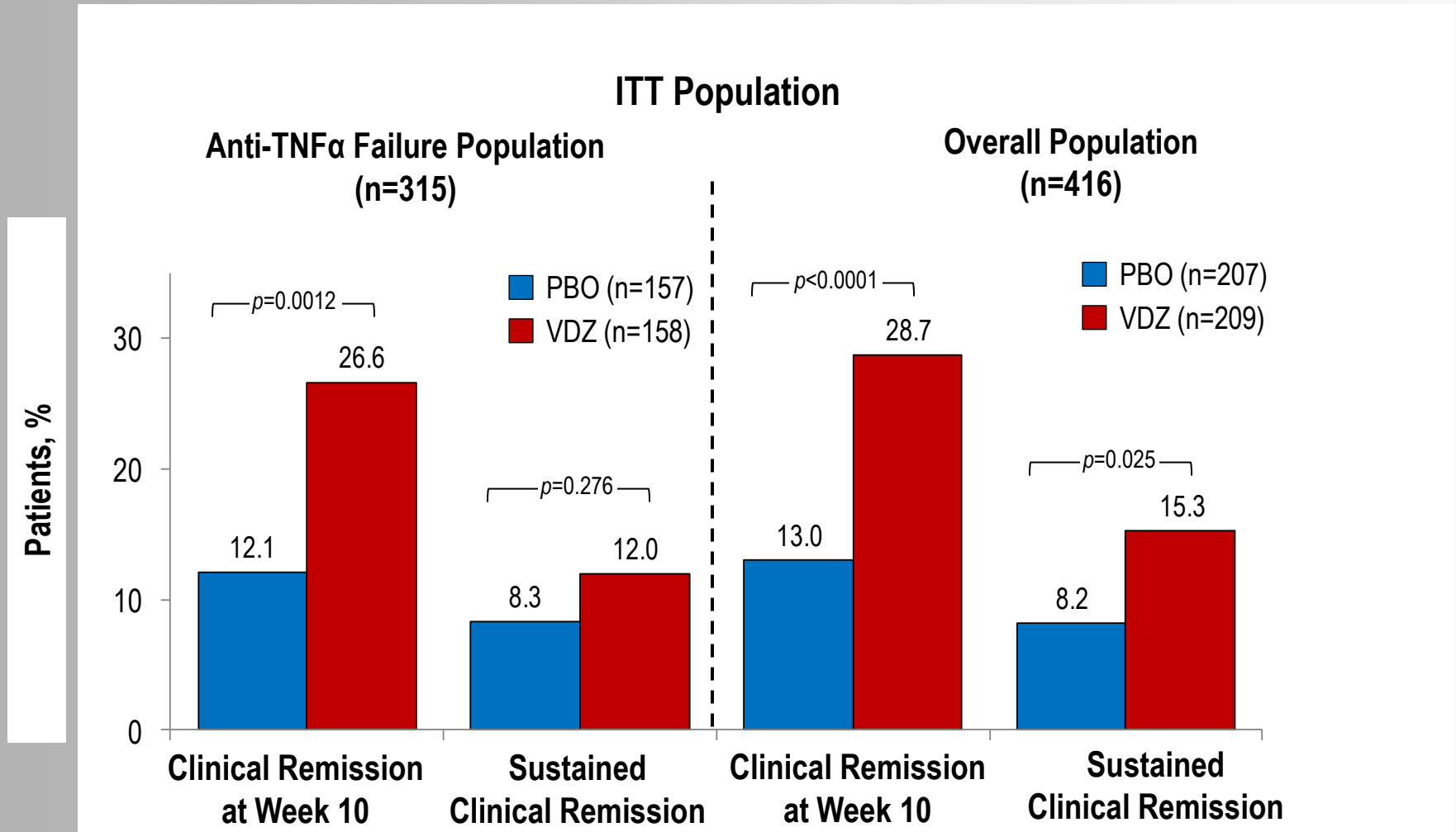
Week 52

Patients with prior anti-TNF exposure, N=149

Patients anti-TNF Naive, N=224



Vedolizumab in Crohn's Disease: Clinical Remission by Prior Anti-TNF α Failure



CDAI, Crohn's Disease Activity Index; ITT, intent-to-treat; PBO, placebo; TNF, tumor necrosis factor; VDZ, vedolizumab.

Vedolizumab: Expérience pratique à Gastro-entérologie La Source-Beaulieu



Démographie des patients

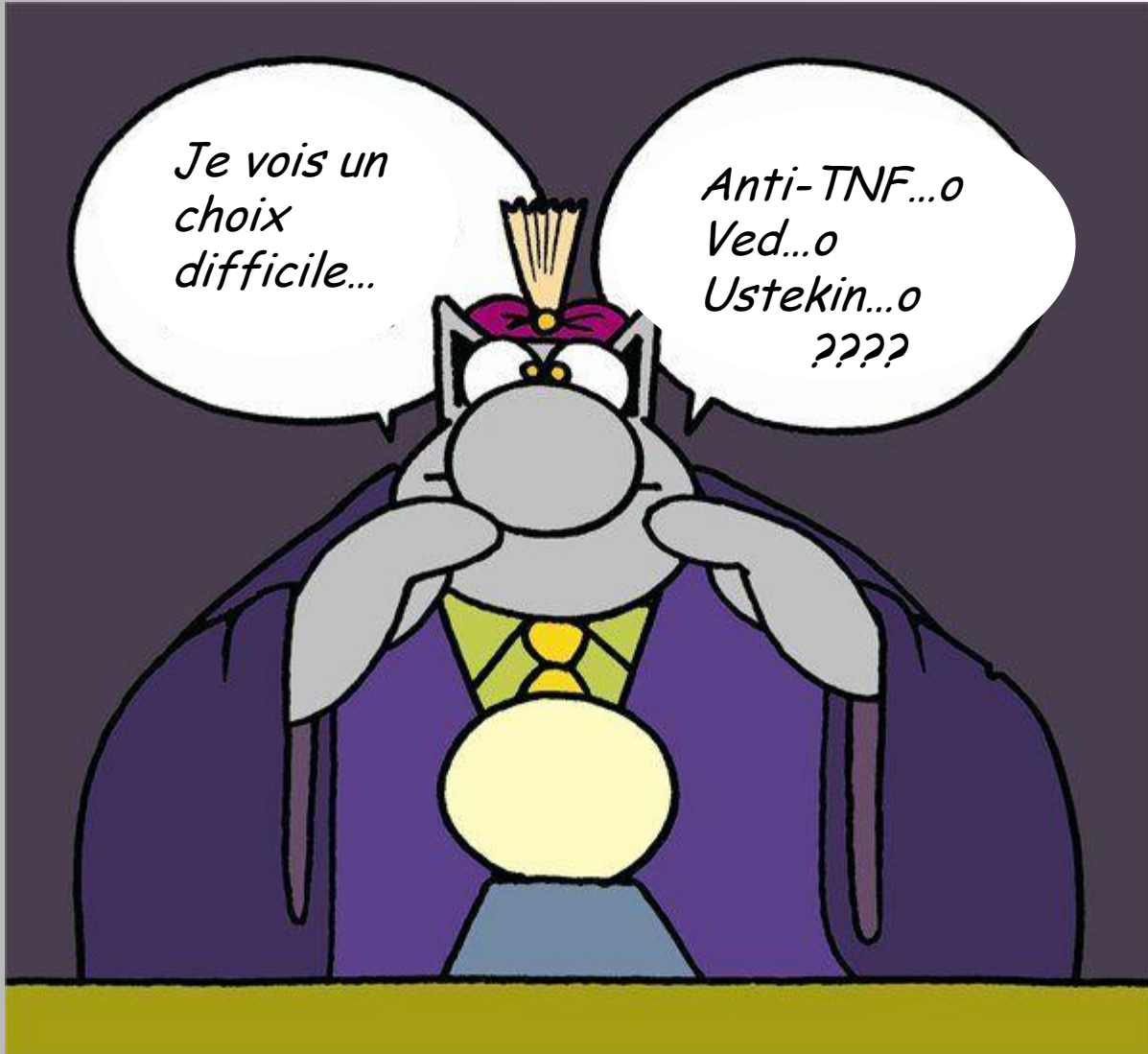
	Maladie de Crohn		Colite ulcéreuse	
N Patients = 103	68		35	
Femmes	44	64%	19	54%
Thérapies antérieures				
AZA / 6-MP / MTX	68	100%	29	74%
Aucun anti-TNF	8	12%	9	31%
Infliximab	56	82%	19	54%
Adalimumab	46	68%	11	34%
Certolizumab pegol	35	51%	1	3%
Ustekinumab	13	19%	--	--
Golimumab	5	7.4%	5	14.3%

Vedolizumab: Experience in Gastro-entérologie La Source-Beaulieu



Résultats d'efficacité

	Maladie de Crohn		Colite ulcéreuse	
N patients (N=103)	68		35	
Femmes	44	64%	19	54%
Résultats				
Réponse	13	19%	7	20%
Rémission	31	46%	15	43%
Total Répondeurs	44	65%	22	63%
< 3 doses	11		5	
En entretien	48	71%	28	80%
Effets secondaires	27	40%	9	26%
Non ou perte réponse	17	25%	4	11%



*Je vois un
choix
difficile...*

*Anti-TNF...o
Ved...o
Ustekin...o
????*

Comment choisir ?

- Network méta-analyse de 39 études randomisées dans la maladie de Crohn

Traitement d'induction

intervention	Comparateur à l'intervention					
	placebo	AZA	CZP	IFX	ADA	IFX+AZA
AZA	1.2	--				
CZP	1.4	1.1	--			
IFX	2.8	2.3	2.1	--		
ADA	2.9	2.4	2.1	1.0	--	
IFX+AZA	4.3	3.4	3.1	1.5	1.4	--
VDZ	2.0	1.6	1.4	0.7	0.67	0.47

X

Une valeur > 1 favorise l'intervention par rapport au comparateur



= 95% CI différent de 1 par rapport au comparateur

Network méta-analyse des thérapies dans la maladie de Crohn

Traitement d'entretien

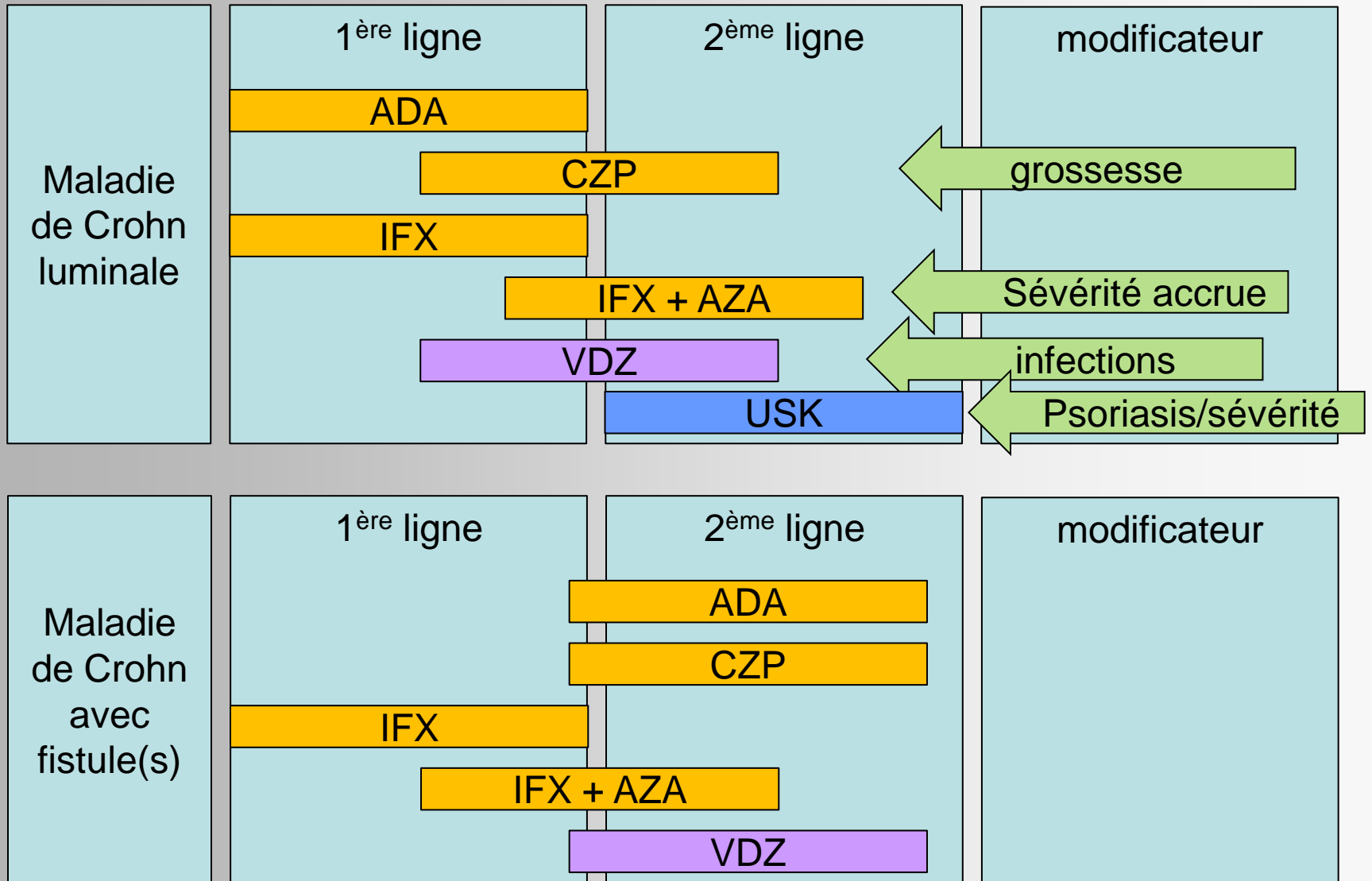
intervention	Comparateur à l'intervention					
	placebo	AZA	CZP	IFX	ADA	IFX+AZA
AZA	1.7	--				
CZP	2.0	1.4	--			
IFX	2.8	1.6	1.4	--		
ADA	5.1	2.9	2.5	1.8	--	
IFX+AZA	5.2	3.0	2.6	1.8	1.0	--
VDZ	2.2	1.3	1.1	0.8	0.4	0.4

X

Une valeur > 1 favorise l'intervention par rapport au comparateur

= 95% CI différent de 1 par rapport au comparateur

Tentative d'algorithme dynamique pour le choix de traitement biologique dans la maladie de Crohn



Network méta-analyse des thérapies biologiques dans la colite ulcéreuse

- Network meta-analysis de 7 études randomisées

Traitement d'induction et entretien

intervention	Comparateur à l'intervention				
	placebo	GLM	IFX	ADA	VDZ
GLM	>1	--			
IFX	>1	<1	--	2.36	
ADA	>1	<1	<1	--	
VDZ	>1	<1	<1	<1	--

x

Une valeur > 1 favorise l'intervention par rapport au comparateur

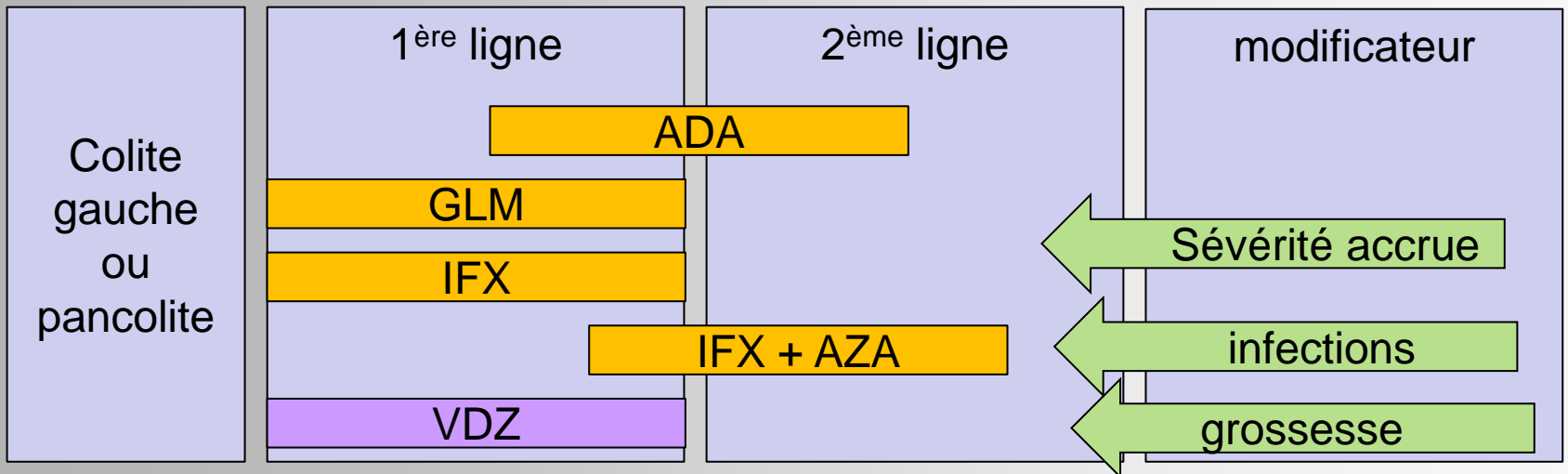


= 95% CI minimum > 1 par rapport au comparateur pour induction et entretien

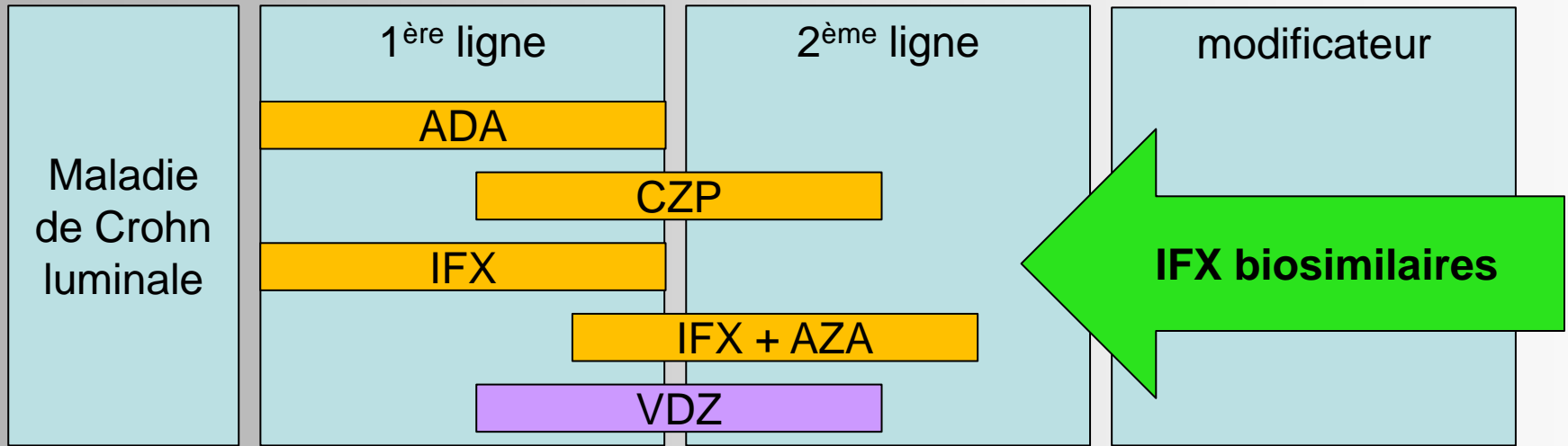


= 95% CI minimum > 1 par rapport au comparateur pour induction seulement

Tentative d'algorithme dynamique pour le choix de traitement biologique dans la colite ulcéreuse



Tentative d'algorithme dynamique pour le choix de traitement biologique dans la maladie de Crohn





Merci de votre attention

