



# Quel traitement proposer après échec d'une première ligne de biothérapie dans la rectocolite hémorragique ?

Professeur Stéphane NANCEY

CHU Lyon – Université Claude Bernard Lyon 1



# Liens d'intérêt en relation avec la présentation

---

- L'orateur a déclaré les liens d'intérêts suivants :

Takeda, Pfizer, MSD, Abbvie, Janssen, Tillots, HAC Pharma, Novartis, Amgen, Sanofi, Biogen, Roche, Sandoz, Celltrion

# Objectifs pédagogiques

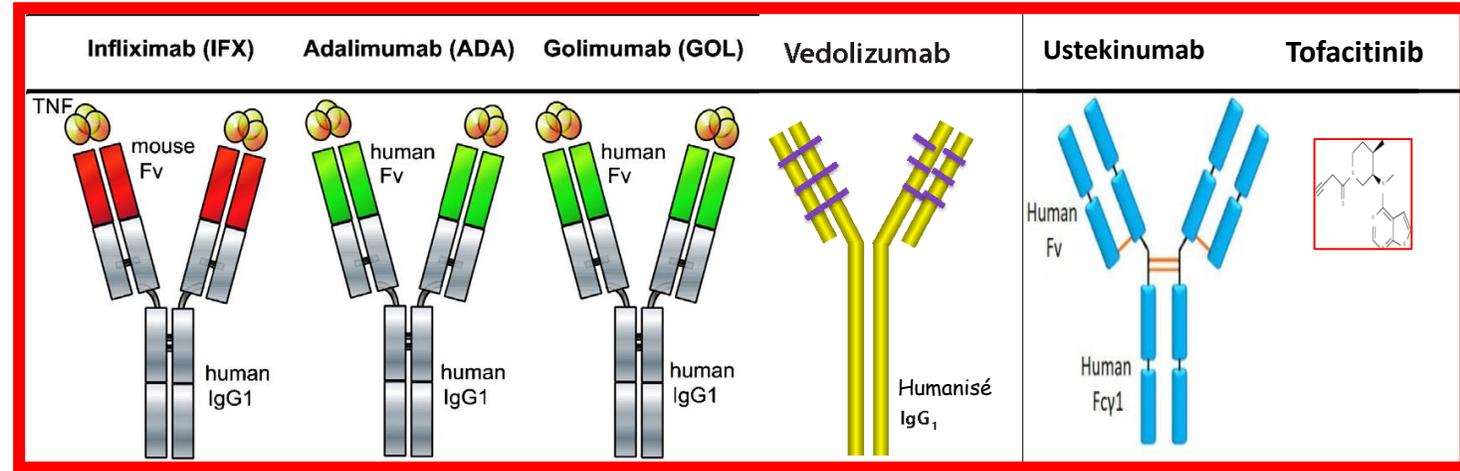
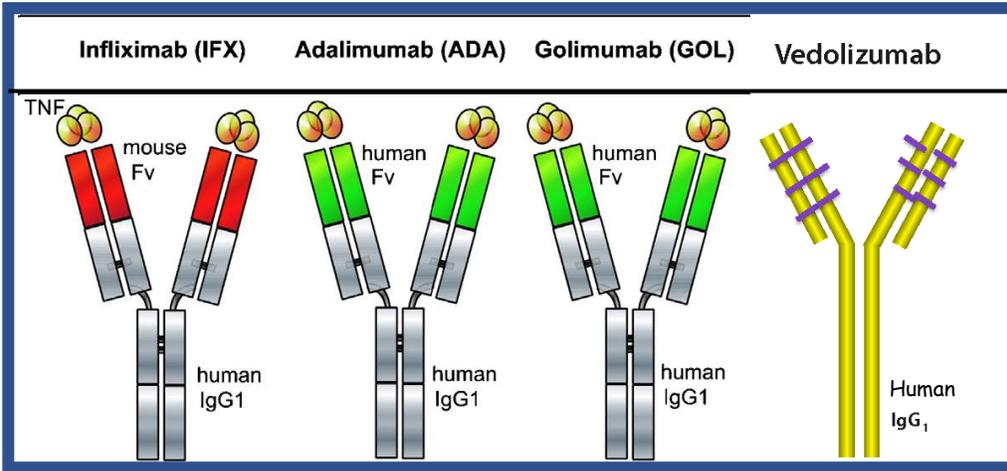
---

- Connaître les traitements médicamenteux disponibles en seconde ligne et leurs résultats
- Connaître les stratégies thérapeutiques à privilégier en fonction du patient et de sa première ligne thérapeutique
- Connaître les données disponibles sur les associations médicamenteuses

# Traitements médicamenteux actuellement disponibles dans la RCH

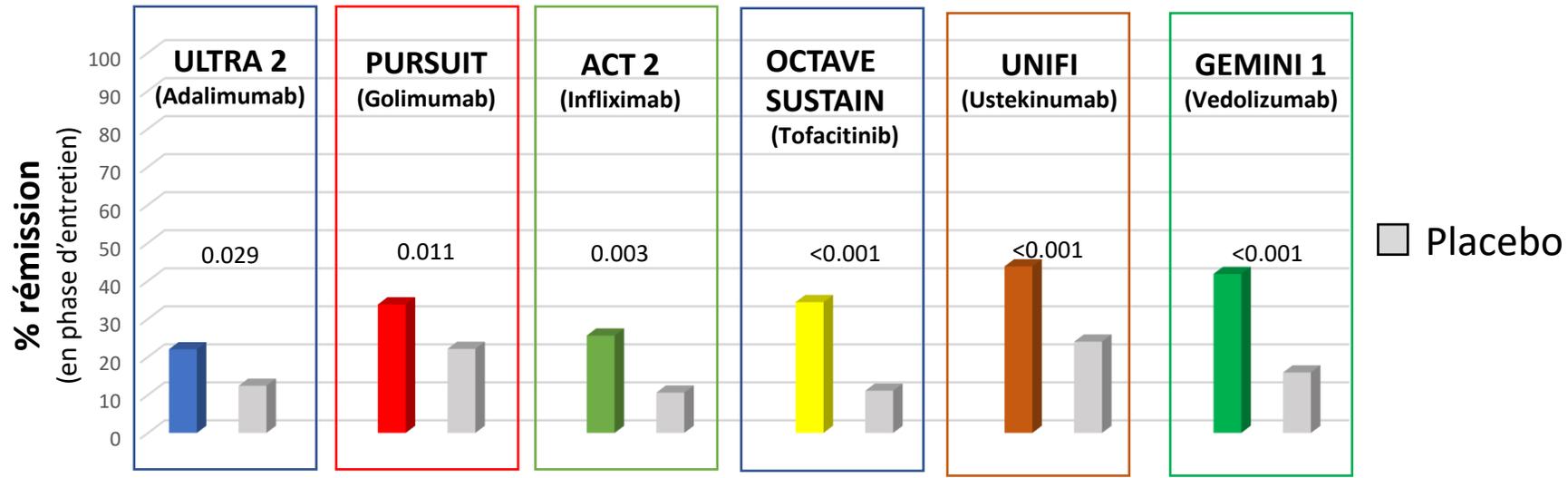
## 1<sup>ère</sup> ligne

## 2<sup>ème</sup> ligne



Classe	Anti-TNFα	Anti-TNFα	Anti-TNFα	Anti-intégrine α4β7	Anti-IL-12/23 p40	Inhibiteur JAK <sub>1-3</sub>
<b>Principes Biosimilaires</b>	+	+	+	+	+	
<b>Administration</b>	iv SC	SC	SC	iv SC	iv SC	orale
<b>Posologie</b>	5-10 mg/kg 120 mg	40-80 mg	50-100 mg	300 mg 108 mg	6 mg/kg 90 mg	5-10 mg
<b>Fréquence</b>	/4-8 sem /2 sem	/2 sem	/4 sem	/4-8 sem /2 sem	/4-12 sem	X2 / jour

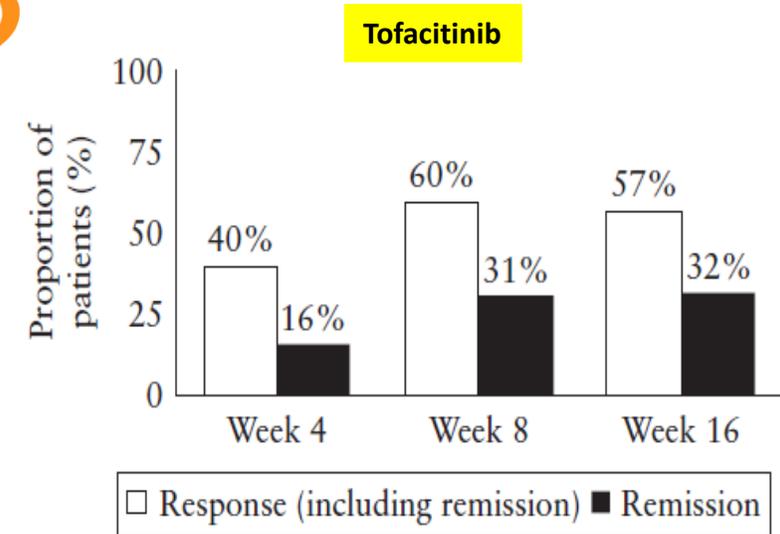
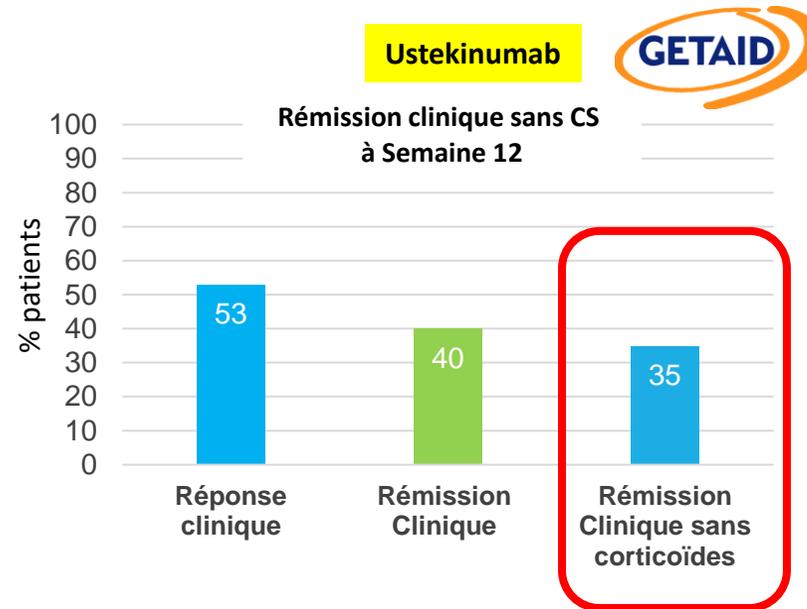
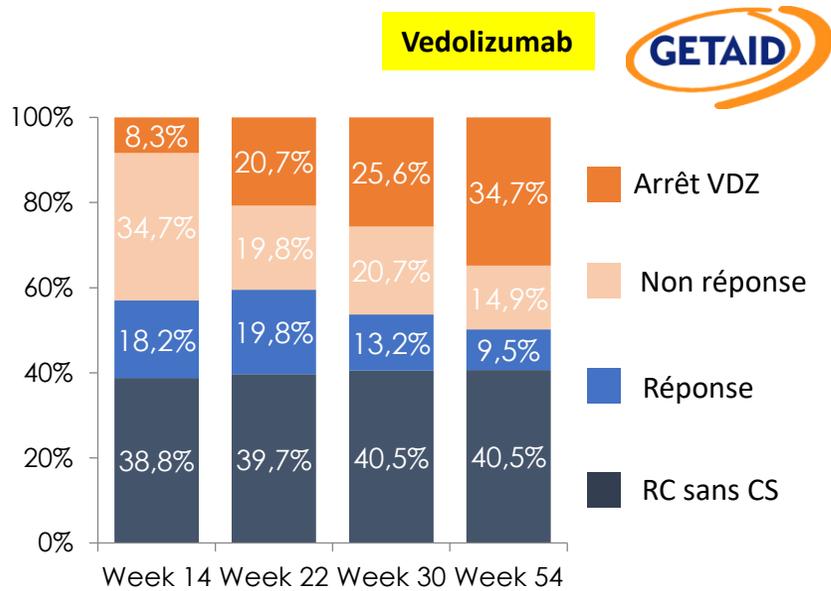
# Efficacité des biothérapies et petites molécules dans la RCH (études pivots)



- ✓ Efficacité de tous les traitements disponibles (études pivots, données en vie réelle)
- ✓ Pas de comparaison possible (populations différentes, exposées ou non au préalable aux anti-TNF, définitions des critères d'efficacité différents, délais d'évaluation variable, sélection ou non des patients répondeurs à l'induction)
- ✓ Efficacité + réduite, quel que soit le traitement à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne (importance du choix de L1 ?)

Parmi les anti-TNF : infliximab > adalimumab ≈ golimumab ?

# Effacité des nouvelles biothérapies et petites molécules après échec des anti-TNF dans la RCH (données en vie réelle)



✓ Pas de comparaison directe possible entre les traitements disponibles en L2 ou plus

# Les 4 piliers qui guident le choix thérapeutique

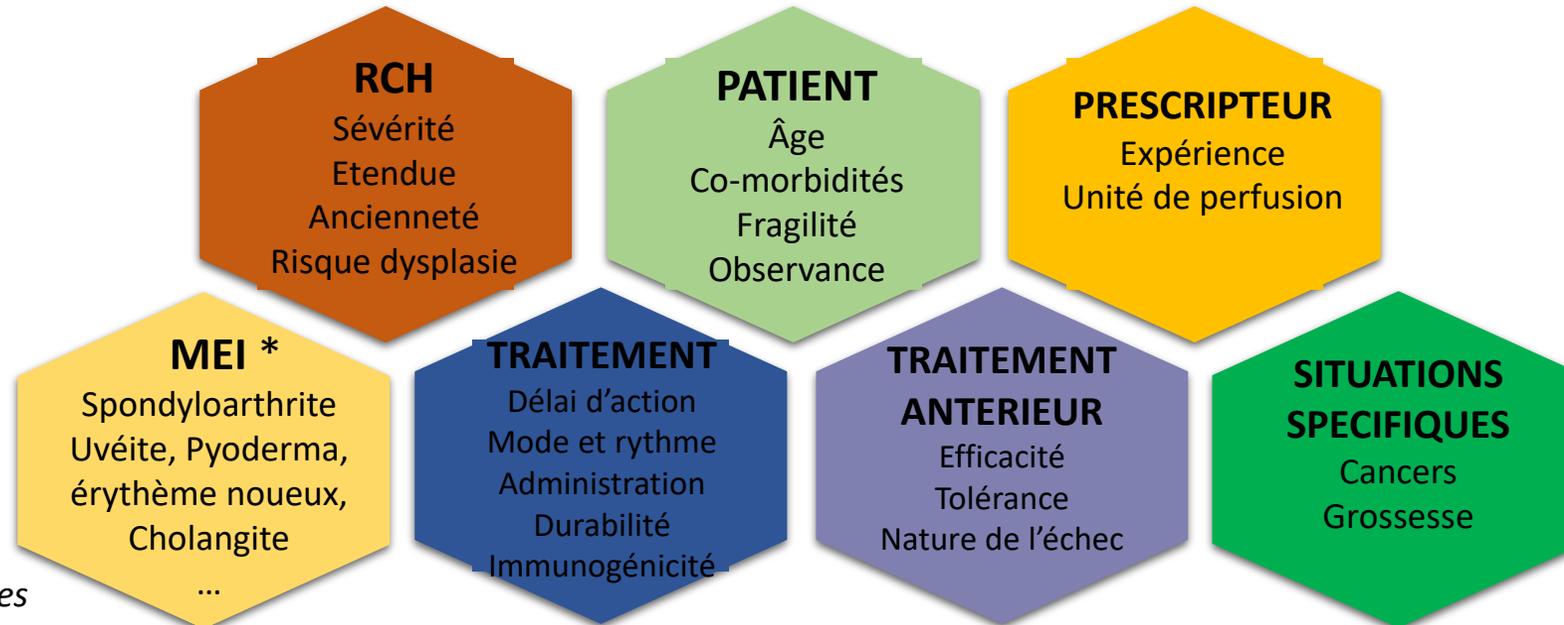
Une décision partagée, personnalisée, parfois difficile ...

**EFFICACITE**

**TOLERANCE**

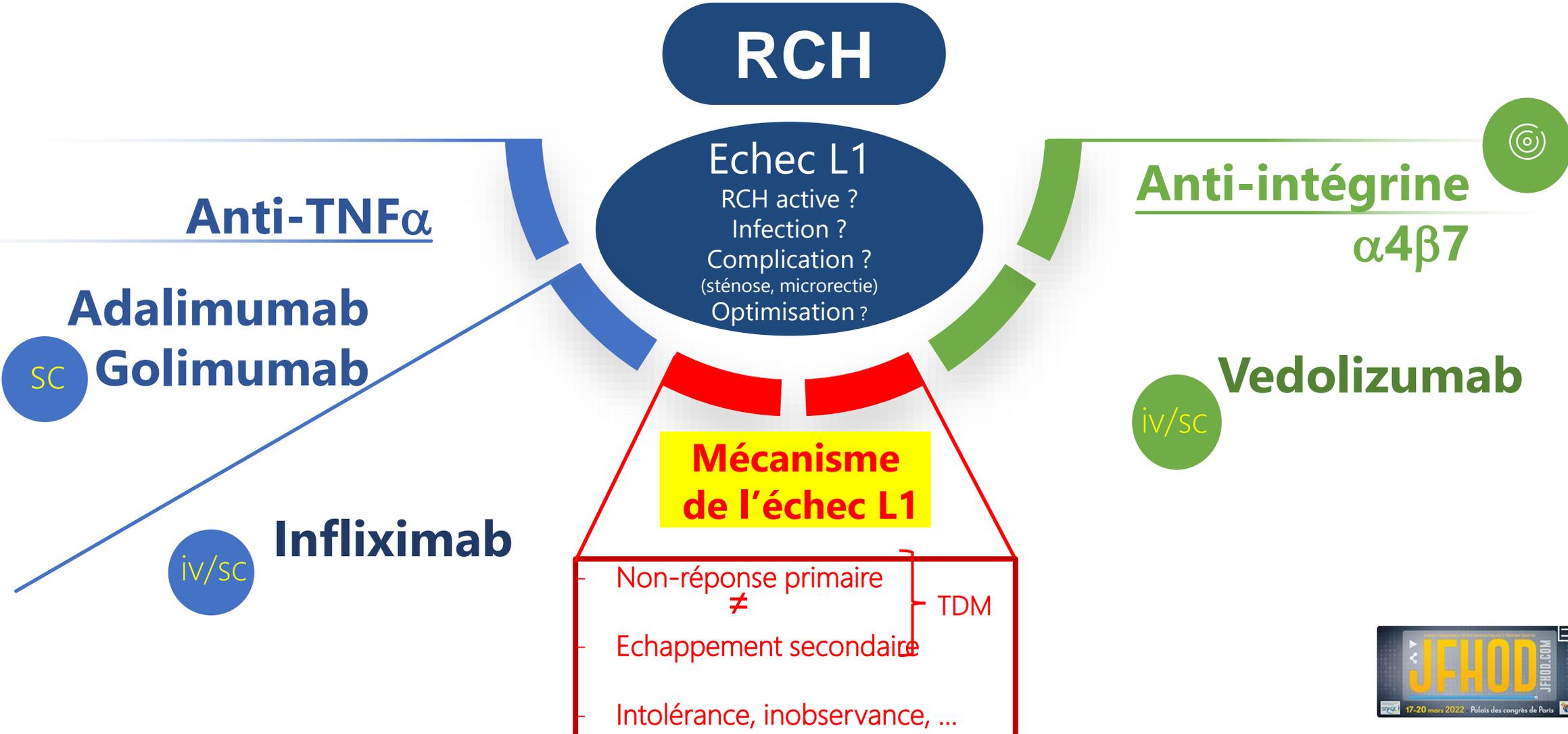
**ACCEPTABILITE**

**COÛT**



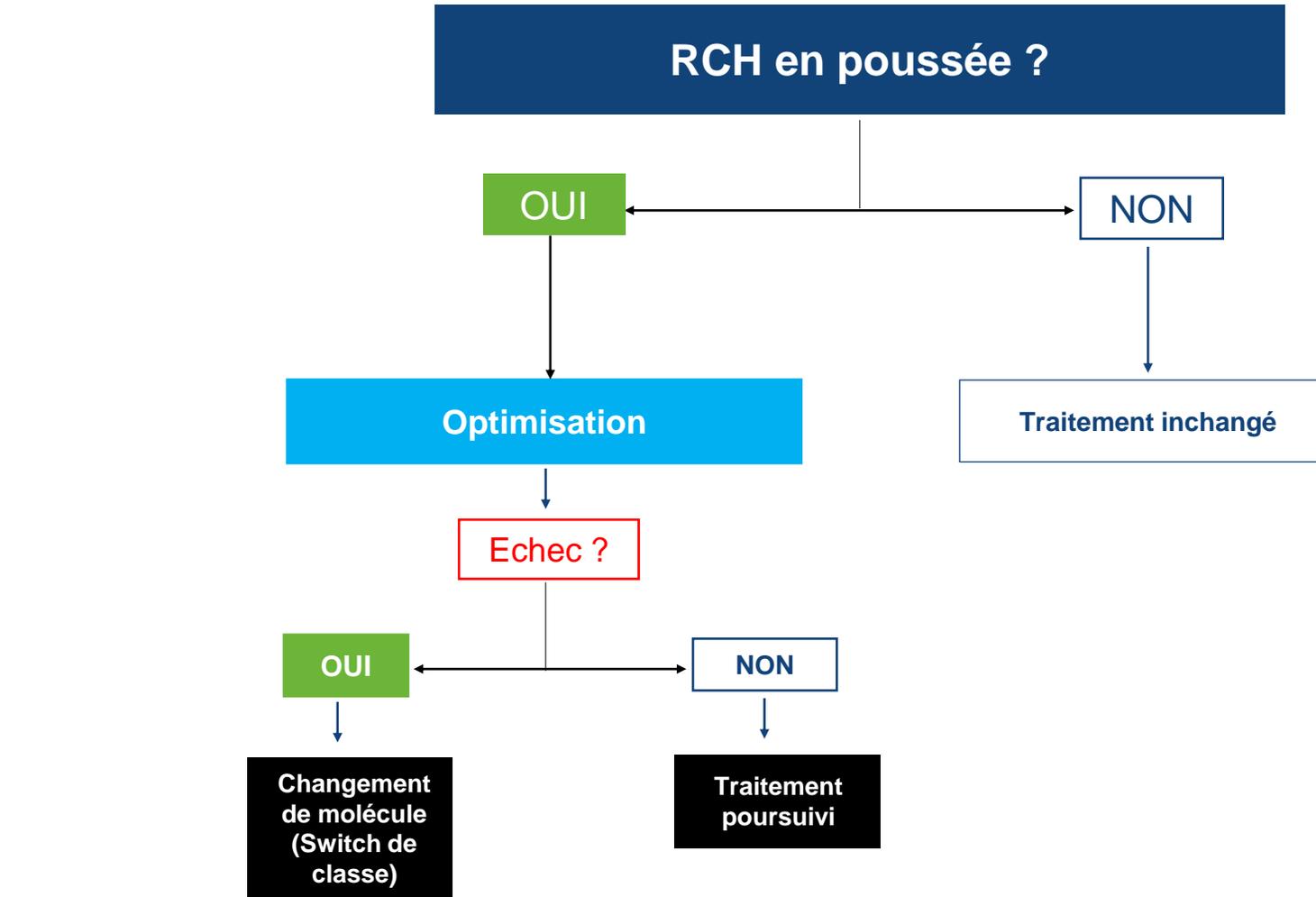
\* Manifestations extra-intestinales

# 2 situations après échec d'une première biothérapie dans la RCH



# En cas de perte de réponse à un 1<sup>er</sup> anti-TNF (1)

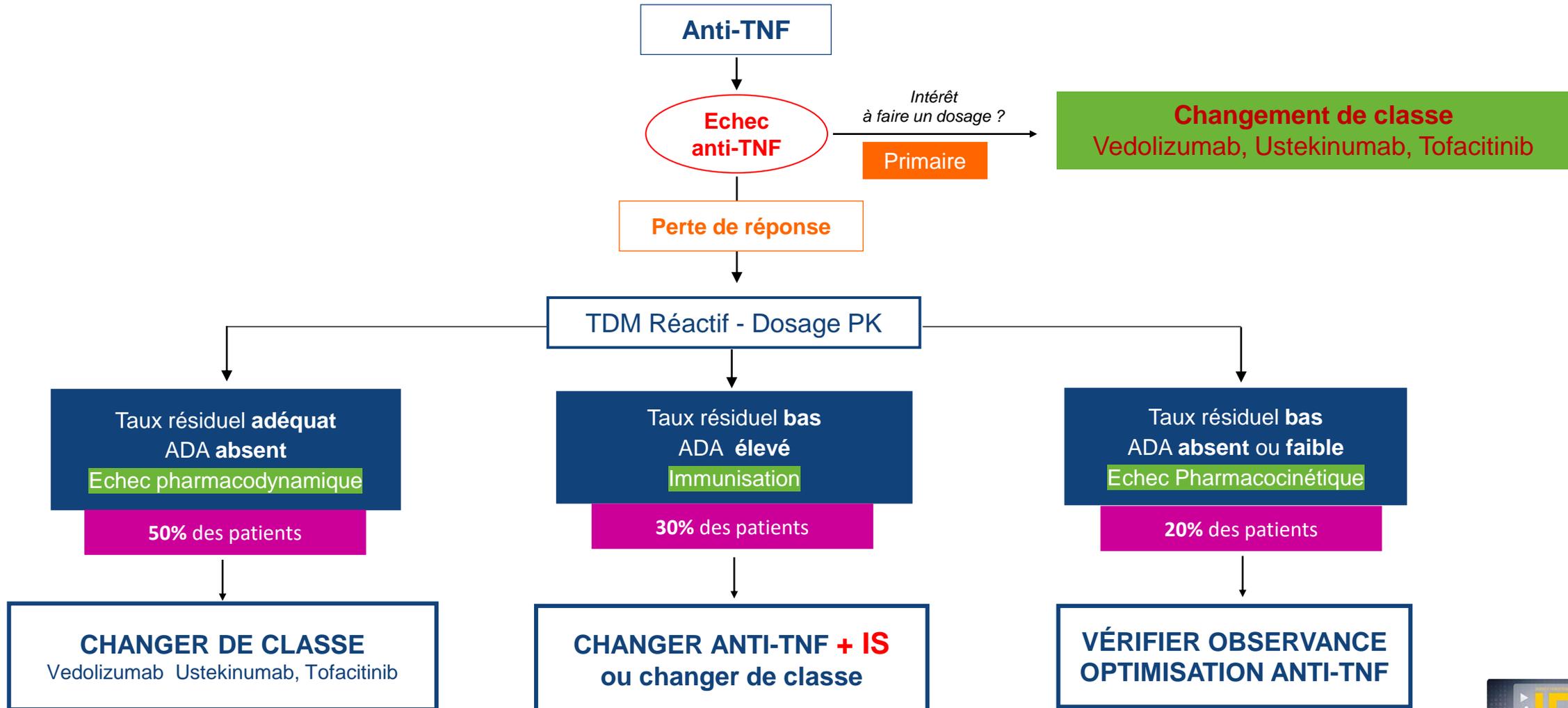
## Stratégie empirique



**Autres biothérapies**  
Vedolizumab, Ustekinumab, Tofacitinib

# En cas de perte de réponse à un 1<sup>er</sup> anti-TNF (2)

## Stratégie guidée par les TDM



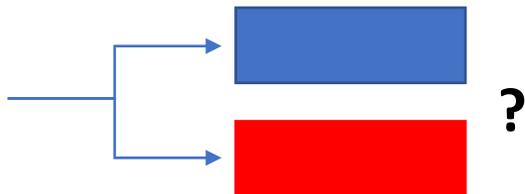
\* IS = immunosuppresseurs

Roblin et al. Am J Gastroenterol 2014  
Van de Castele N, et al. Gastroenterology 2017

# Quels outils pour comparer l'efficacité et la tolérance des traitements dans la RCH en L2 ?

## Comparaisons directes

### Standard



## Comparaisons indirectes

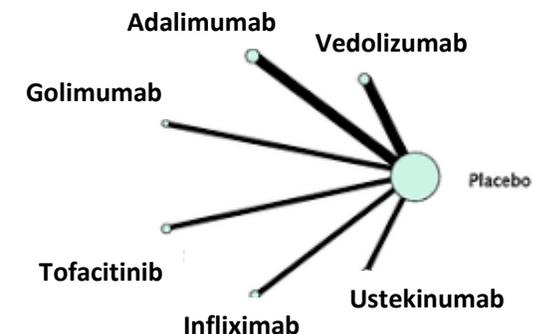
### Données rétrospectives « en vie réelle »



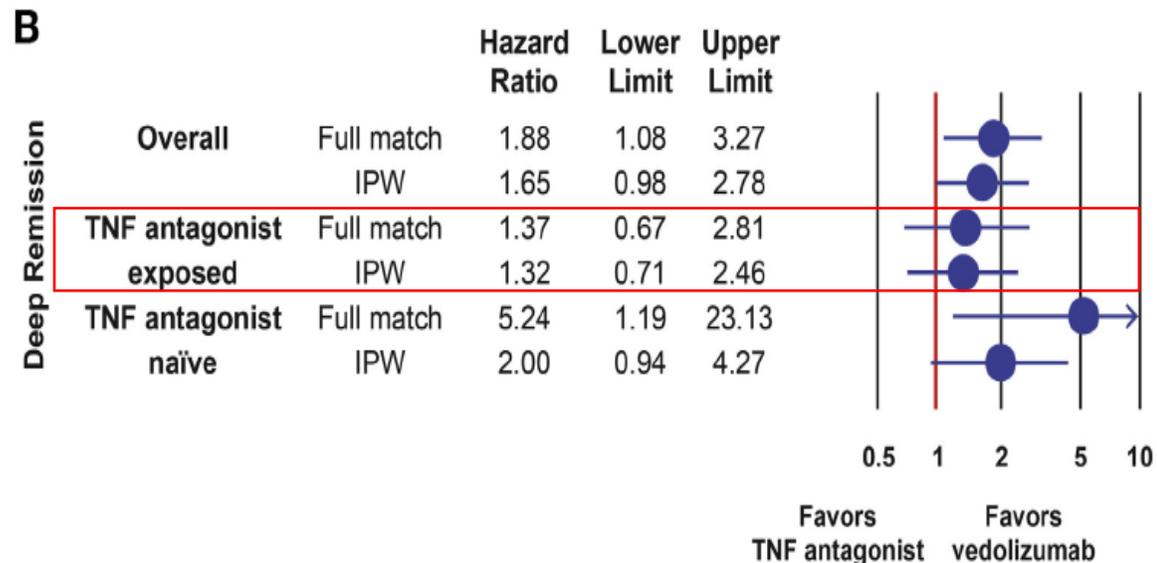
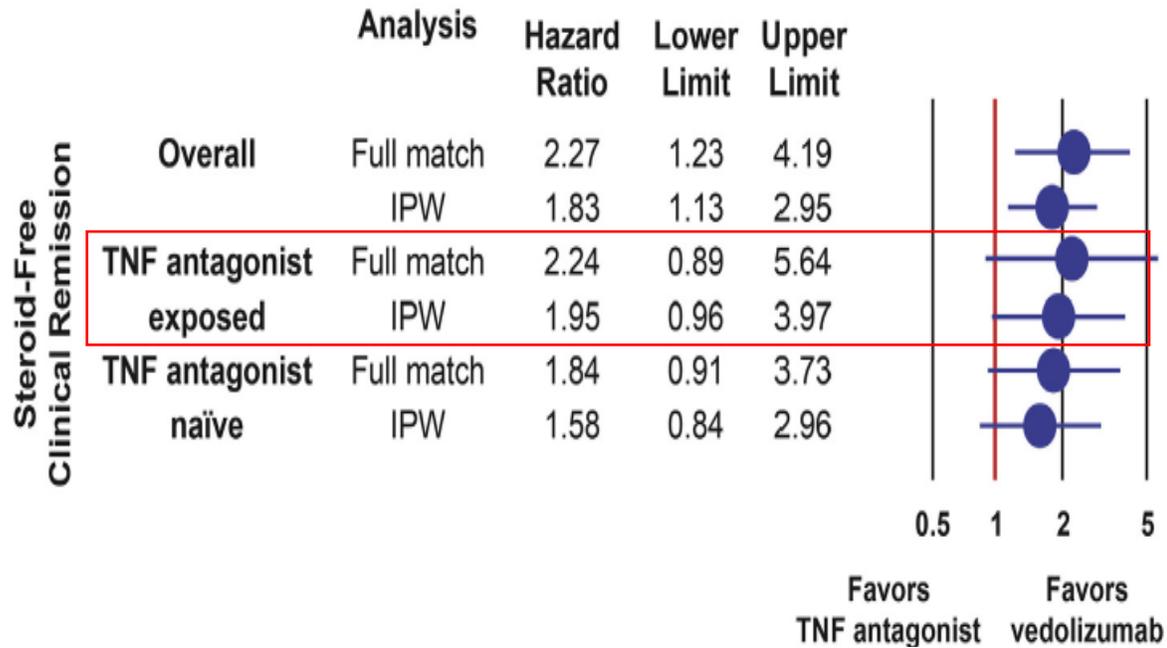
DANS LA VRAIE VIE

Ajustement par scores de propension

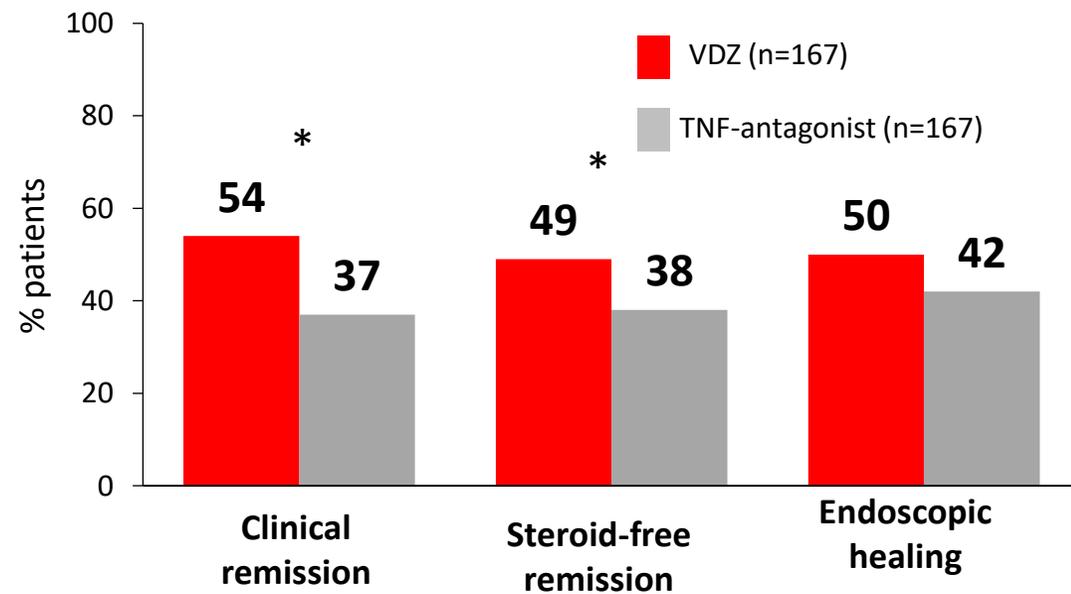
### Méta-analyses « en réseau » à partir de données d'essais pivot



# Vedolizumab vs anti-TNF en cas d'échec des anti-TNF ?



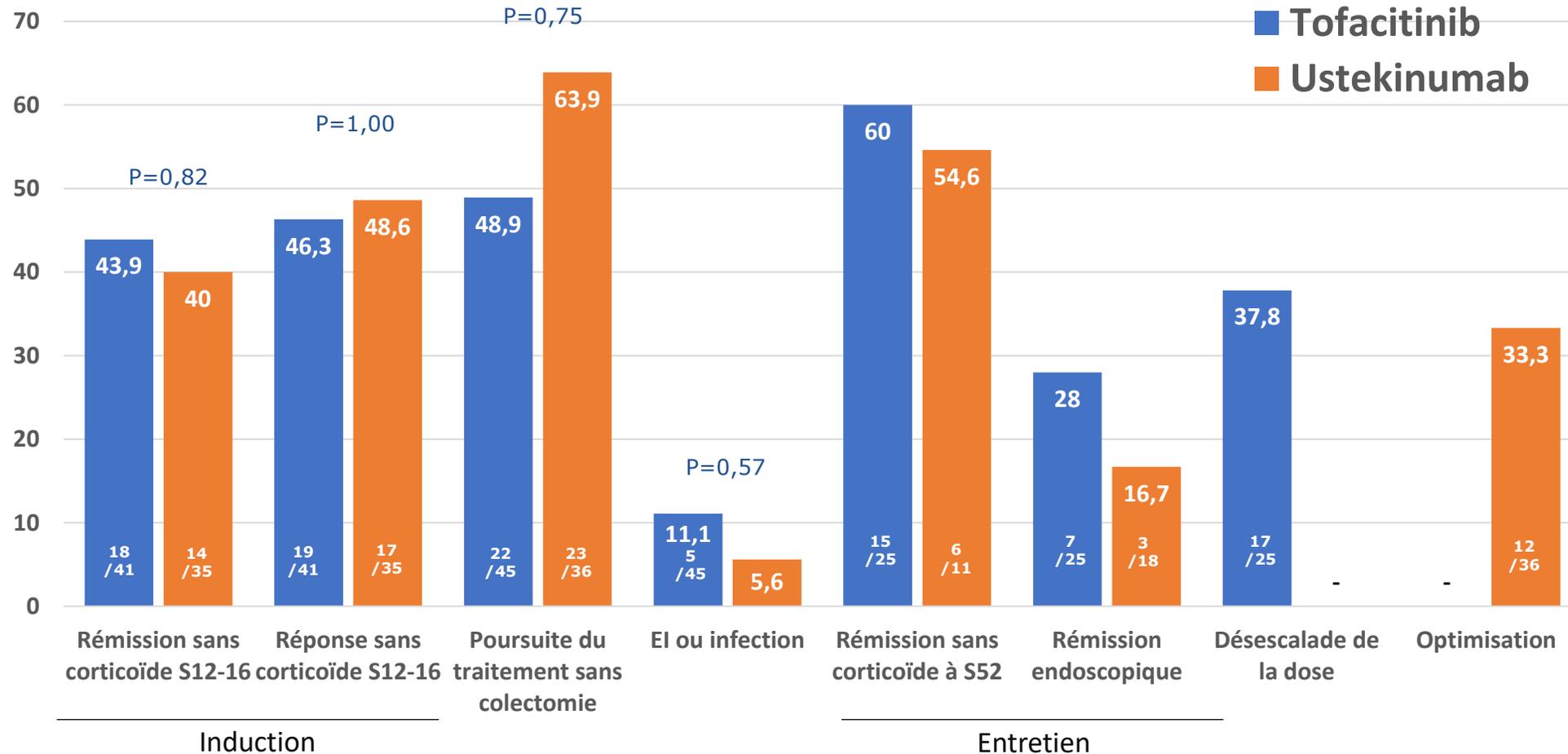
Cumulative rates of clinical and steroid-free remission and endoscopic healing at month 12



Faleck D, et al. ECCO 2018; Abstract OP026  
 Lukin D, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2021



# Ustekinumab vs Tofacitinib en cas d'échec des anti-TNF ?



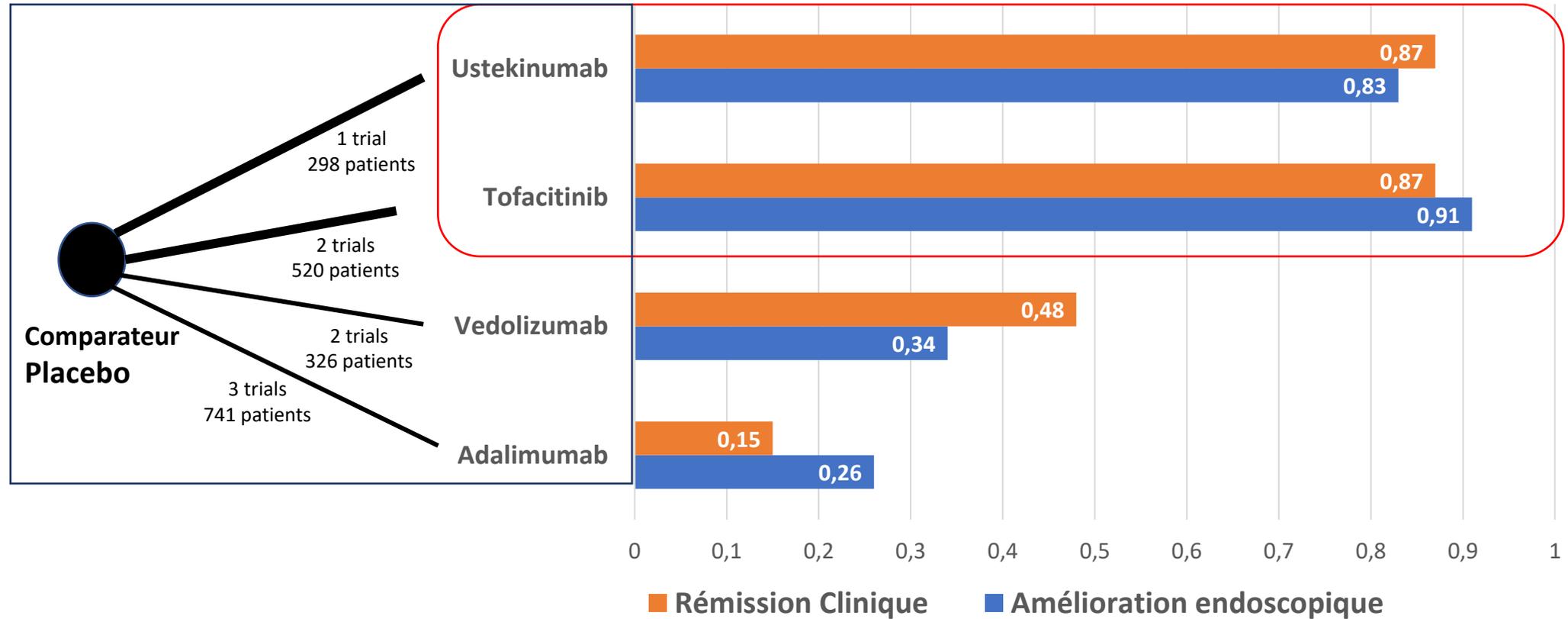
Dalal RS et al., Inflamm Bowel Disease 2021



# Méta-analyse en réseau : Efficacité relative parmi les traitements "du réseau"

SUCRA (surface sous la courbe de probabilités de rang cumulées)

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



Infliximab et golimumab absents du réseau ...

## ***Déterminants du choix de traitement***



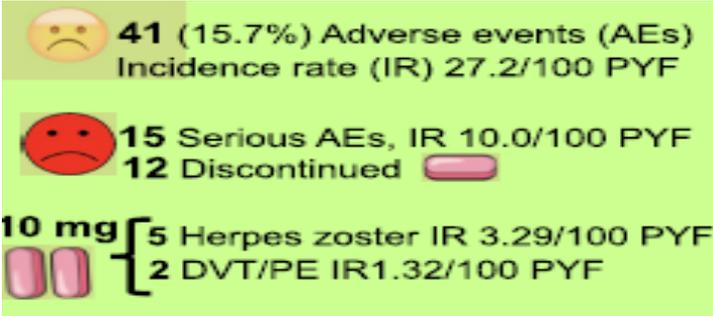
## Tofacitinib

### ORAL surveillance <sup>1</sup>

1456 PR sous TOFA 10 mg; 1455 PR sous TOFA 5 mg  
 1451 PR sous anti-TNF - **Patients à risques > 50 ans, ≥ 1FRCV**  
 Suivi médian 4 ans  
 → Hazard ratio : **1,33** 95%CI [0,91-1,94] pour **MACE**  
**1,48** 95%CI [1,04-2,09] pour **cancers**

### Consortium TROPIC <sup>2</sup>

260 RCH sous TOFA (217 exposés sous anti-TNF)  
 Suivi médian : 6 mois - données en vie réelle



### Registre prospectif ENEIDA <sup>3</sup>

113 RCH sous TOFA  
 Exposition médiane 44 sem - données en vie réelle  
 → **15 % AE (hyperchol, infections à HZ, Salmonelle)**  
 → **Pas MTE, pas cancers**  
 → **7 patients (6%) arrêt Tofa**

<sup>1</sup> Ytterberg SR, et al N Engl J Med 2022

<sup>2</sup> Deepak P, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2021

<sup>3</sup> Chaparro M, J Crohns Colitis 2021

# Tolérance

## Ustekinumab

	Crohn		RCH	
	Placebo (n=943)	UST (n=1749)	Placebo (n=446)	UST (n=826)
Patients-années de suivi	526	2897	390	1063
<b>Signaux de tolérance principaux pour 100 patients-années (IC95%)</b>				
EI	588.62 (568.07, 609.72)	413.66 (406.29, 421.14)	354.11 (335.68, 373.28)	328.12 (317.32, 339.19)
EI graves	36.87 (31.87, 42.44)	24.48 (22.71, 26.35)	19.73 (15.57, 24.66)	13.64 (11.51, 16.05)
Infections <sup>a</sup>	123.92 (114.59, 133.81)	102.04 (98.40, 105.79)	90.19 (81.02, 100.12)	89.27 (83.68, 95.14)
Infections graves <sup>a</sup>	6.46 (4.48, 9.03)	4.45 (3.72, 5.29)	3.33 (1.77, 5.70)	3.01 (2.06, 4.25)
MACE	0.19 (0.00, 1.06)	0.28 (0.12, 0.54)	0.51 (0.06, 1.85)	0.38 (0.10, 0.96)

### Database données de Santé US <sup>4</sup>

19 096 anti-TNF, 2 420 UST, and 305 TOFA

### Risque d'infections :

**Ustekinumab < anti-TNFα ≈ Tofacitinib**

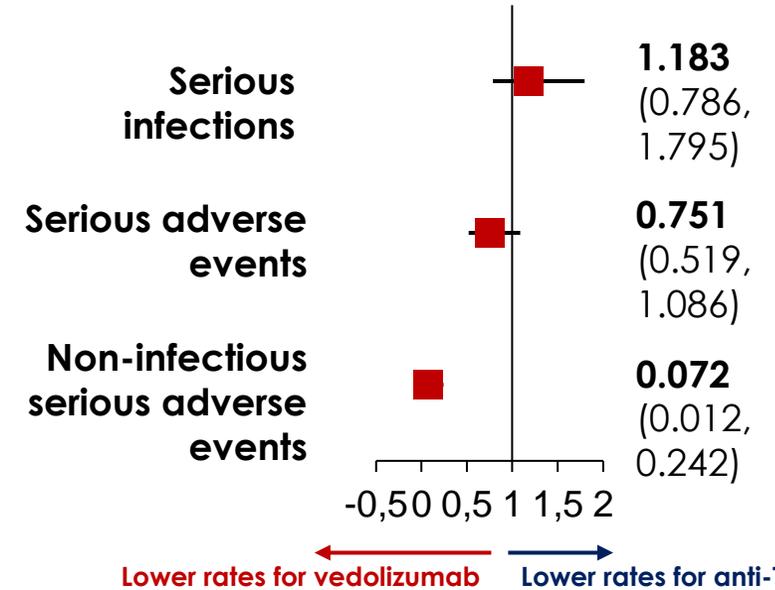
**HR 0.93 , 95% CI (0.86-0,99)**

<sup>4</sup> Cheng D, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2022



## Vedolizumab vs anti-TNF

Odds Ratio (95% CI)  
 Vedolizumab (N=659) vs anti-TNF monotherapy (N=607)



Event	Vedolizumab vs. TNFα antagonists, Hazard ratio (95% CI)
Overall IBD	0.79 (0.56-1.13)
Crohn's disease	1.30 (0.80-2.11)
Ulcerative colitis	0.54 (0.35-0.83)

Bohm et al. Aliment Pharmacol Ther. 2020

Singh S, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2021



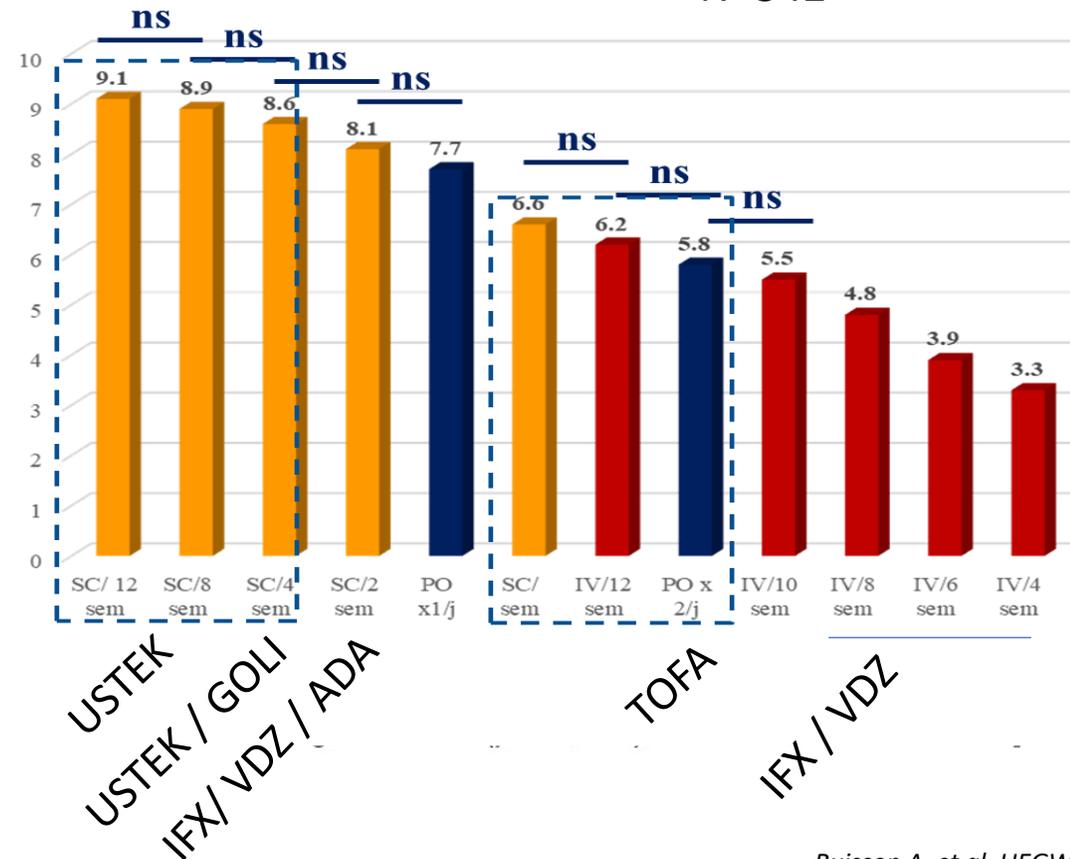
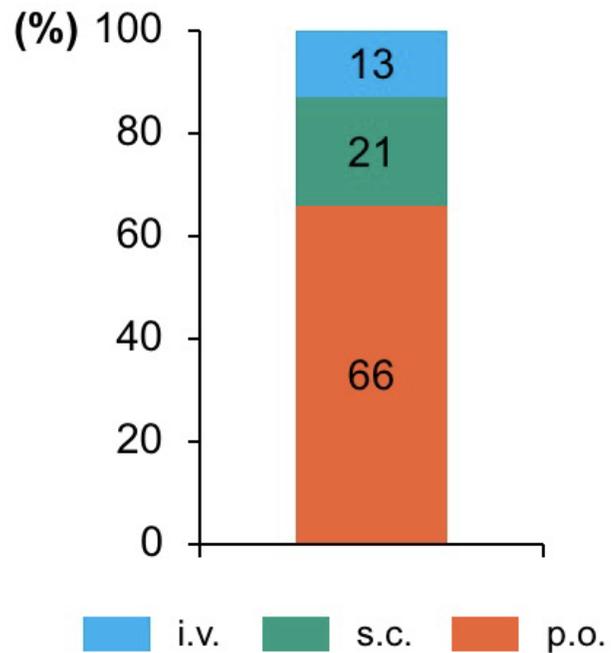
# Acceptabilité des traitements

Exposition préalable à au moins une biothérapie SC

Acceptabilité du schéma thérapeutique

N=342

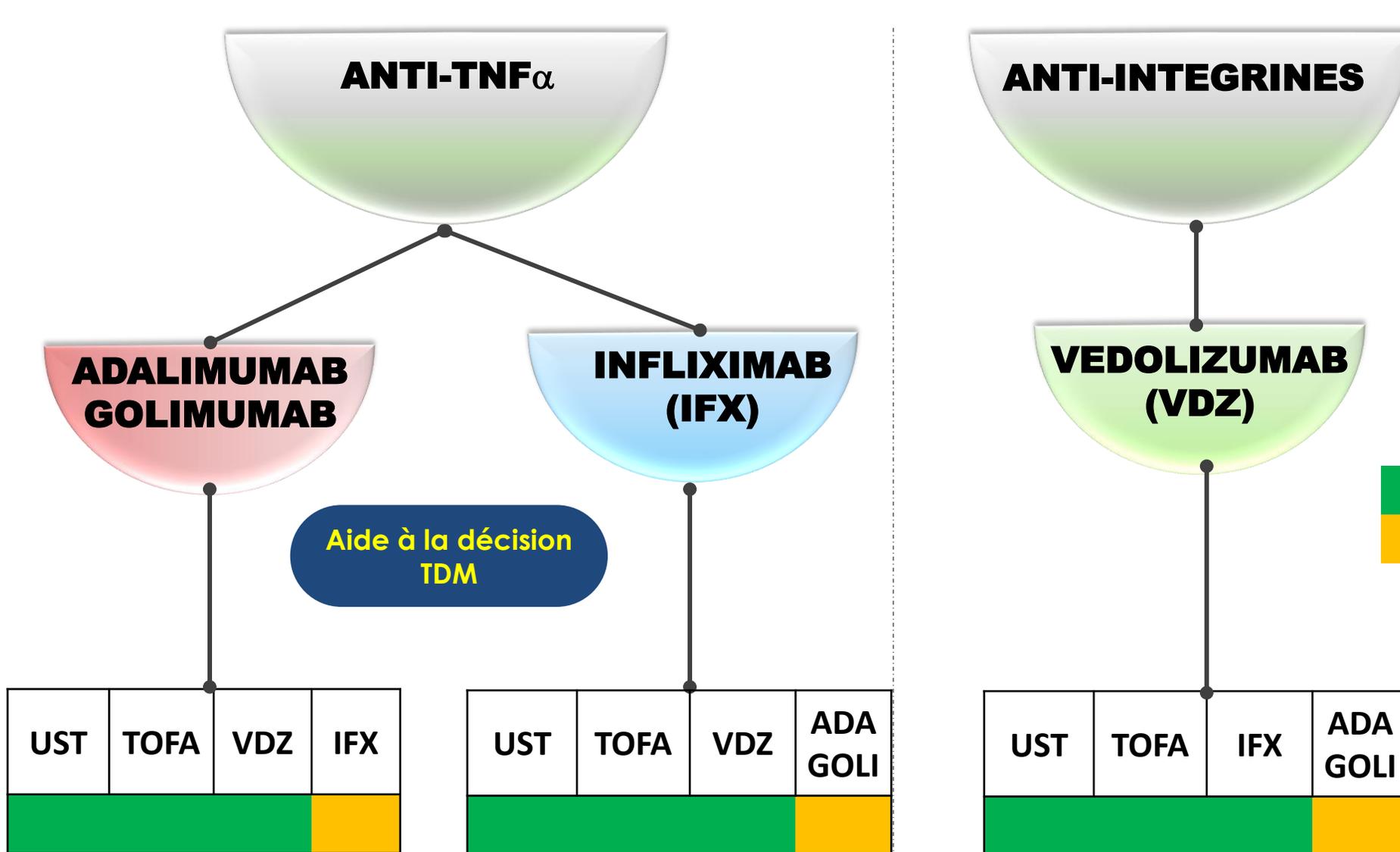
Choix préférentiel de la voie d'administration



# Proposition d'aide à la décision d'un traitement en 2<sup>ème</sup> ligne dans la RCH

L1

L2



 Souhaitable  
 Peut être envisagé



Discussion au cas par cas !

# Situations spécifiques

Devrait être utilisé/validé  
 Peut être envisagé  
 N'est pas recommandé

## Privilégier un changement de traitement

Ustek	Tofa	Vedo	Anti-TNF

## Privilégier une efficacité conjointe (RCH + SpA)

Anti-TNF	Tofa	Vedo	Ustek

01 Lésions cutanées « paradoxales » sévères induites par les anti-TNF



02 Projet de Grossesse



## Privilégier l'innocuité/sécurité

Anti-TNF	Vedo	Ustek	Tofa

## Situations spécifiques



04 Spondyloarthrite axiale



03 Sujets âgés  
Co-morbidités  
Fragilité

## Privilégier la tolérance

Vedo	Ustek	Anti-TNF	Tofa

Van der Heijde et al. *Ann Rheum Dis*. 2017  
 Macaluso et al. *Dig Liver Dis*. 2018  
 Liefferinckx et al. *J Crohns Colitis*. 2019  
 Ward et al. *Arthritis Rheumatol*. 2019

Kochar B, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022  
 Singh S, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2021  
 Gisbert JP, et al. *Drugs* 2020



# Conclusions - Perspectives

Traitement RCH en L2

- Importance du choix de traitement en L1 +++ (Efficacité en L2 < L1, quel que soit le traitement)
- Décision thérapeutique personnalisée en L2
  - ✓ **Patient** (terrain, co-morbidités, fragilité)
  - ✓ **RCH** (sévérité)
  - ✓ **Traitement** (réponse, tolérance, mécanisme d'échec L1, caractéristiques du traitement envisagé en L2)
- **Décision partagée avec le patient (bénéfice/risque ++)**

Besoins non satisfaits

- Manque de données de **comparaison directes**
- Manque de **recommandations** pour guider le choix
- Manque de données et **considérations médico-économiques**
- Manque de **prédicteurs de réponse thérapeutique**

Perspectives

- Arsenal thérapeutique enrichi (JAKi préférentiels, anti-IL-23, modulateurs S1P, ...) : complexité du choix avenir !
- Essais stratégiques de séquençage des traitements (STARTER)
- Efficacité des associations de biothérapies
- Aide à la décision par l'IA ?



« Il est aussi insupportable de faire le mauvais choix au bon moment que le bon choix au mauvais moment »

# Points forts

---

- 1- Avant de changer de traitement, l'échec d'une première ligne de biothérapie dans la RCH doit être confirmé par la présence de signes objectifs d'inflammation, sans surinfection. La nature de cet échec doit être précisée : non réponse, perte de réponse, intolérance.
- 2- En l'absence de comparaisons directes entre les traitements disponibles, le choix de la deuxième ligne doit d'abord prendre en compte la tolérance et les préférences du patient pour le traitement
- 3- En cas d'échec immunogène à un premier anti TNF, l'ajout d'un immunosuppresseur à un second anti-TNF est recommandé. La combothérapie avec le vedolizumab ou l'ustekinumab n'a pas montré de supériorité d'efficacité comparée à la monothérapie.
- 4 -En cas d'échec des anti-TNF et notamment de l'infliximab en 1ère ligne, un traitement par ustekinumab, vedolizumab ou tofacitinib est possible.
- 5- En cas d'échec au vedolizumab en 1ère ligne, l'infliximab, l'ustekinumab ou le tofacitinib en seconde ligne sont à considérer.