



# Quelle place reste t'il aux biothérapies intraveineuses en 2023?

Pr X ROBLIN  
CHU Saint Etienne

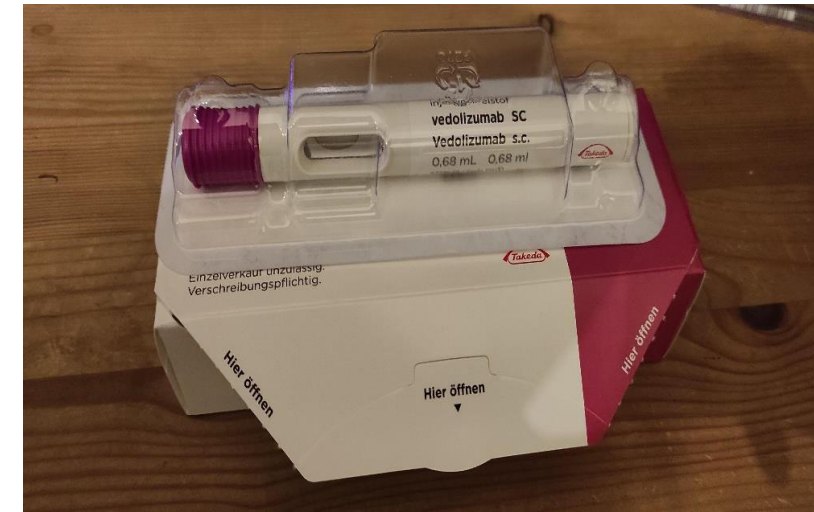


# Conflits d'intérêt

- MSD, Pfizer, Celltrion, Abbvie, Amgen, Biogen, Janssen, Takeda, Galapagos, Lilly, Theradiag

# Objectifs pédagogiques

- Connaitre les critères de choix pour la poursuite d'une biothérapie intra veineuse
- Connaitre les critères de choix pour un passage à la voie sous cutanée
- Connaitre les modalités de surveillance de la voie sous cutanée
- Savoir prendre en compte l'effet Nocebo et ses conséquences sur l'observance



# Les données des essais randomisés

# Des essais positifs avec les Sc

- Infliximab SC (1)
  - Non infériorité PK
  - Taux résiduels significativement plus élevés
  - Moins d'AC neutralisants
  - Efficacité comparable
  - EI comparables
- Vedolizumab SC (2,3)
  - Efficacité clinique MC et RCH
  - PK plus favorable
  - Taux résiduels plus élevés
  - Pas d'EI majeures

1-Schreiber S et al., Gastroenterology. 2021;160(7):2340-2353. 2-Vermeire S et al. JCC 2022 27-38  
3- Sandborn WJ et al., Gastroenterology. 2020; 158:562-72.



# L'utilisation des SC proposées

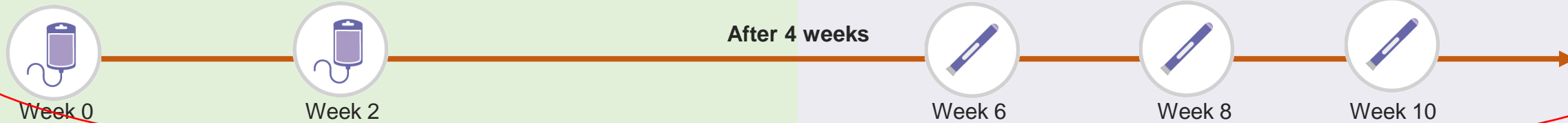
## SC initiating patients

SC injection every 2 weeks after 4 weeks from IV induction at Week 0, 2

### IV induction (all indications)

Induction Maintenance

After 4 weeks



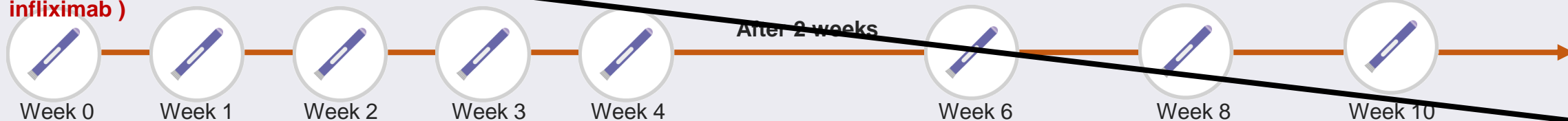
~~SC injection every 2 weeks after SC induction at week 0, 1, 2, 3, and 4<sup>1</sup>~~

### ~~SC induction\* (RA only for infliximab)~~

~~Induction~~

~~Maintenance~~

~~After 2 weeks~~



## Switching from IFX or VDZ IV

SC injection every 2 weeks after 8 weeks from the last IV infusion

IFX IV users

Every 2 weeks

After 8 weeks



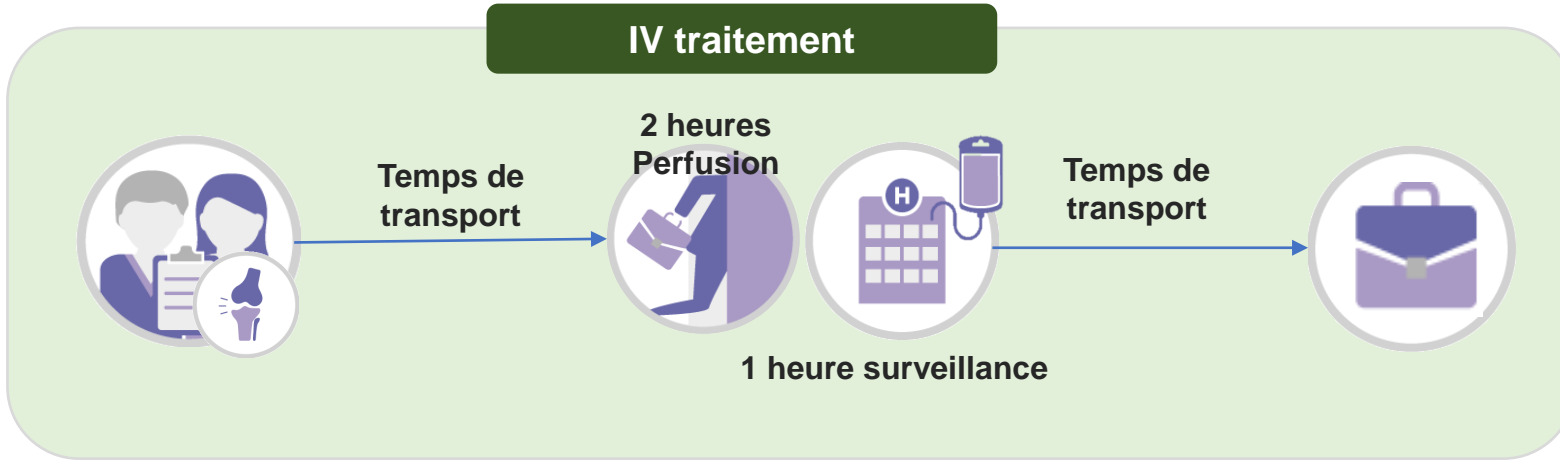
IFX=Infliximab; IV=Intravenous; RA=Rheumatoid Arthritis; SC=Subcutaneous.

1. European Medicines Agency.

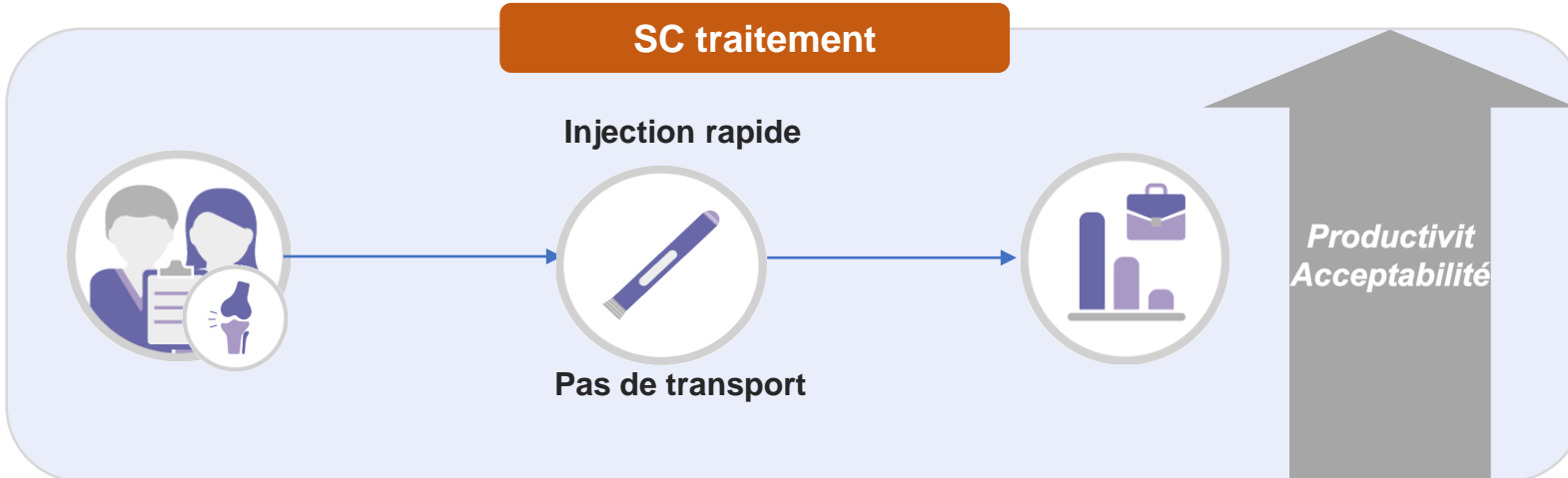
# Acceptabilite et risque d'effets Nocebo

# La voie SC améliore l'acceptabilité

## IV traitement



## SC traitement



Evite Hopital



Flexibilité et indépendance



Utilisation simple



# Comment diminuer un effet Nocebo

- Lien entre le professionnel de santé qui propose le switch et le patient
- Clarté des connaissances et des explications
- Système d'éducation thérapeutique personnalisée



Pouillon L et al Alimentary Pharmacol Ther 2019








*Journal of Crohn's and Colitis*, 2022, **XX**, 1–11  
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac009>  
Advance access publication 25 January 2022  
Original Article



## Introduction of Subcutaneous Infliximab CT-P13 and Vedolizumab in Clinical Practice: A Multi-Stakeholder Position Statement Highlighting the Need for Post-Marketing Studies

Liselotte Fierens,<sup>a</sup> Claire Liefferinckx,<sup>b</sup> Eveline Hoefkens,<sup>c</sup> Triana Lobatòn,<sup>d,e</sup> Erwin Dreesen,<sup>f</sup>  the DIAMOND Platform from the Belgian IBD Research and Development (BIRD) Group, João Sabino,<sup>a,g</sup>  Marc Ferrante<sup>a,g</sup> 

# Quand proposer le switch ?



# Les prérequis indispensables

- **L'amélioration de la qualité de vie** doit être l'objectif principal du switch.
- Une **discussion** avant le switch est indispensable avec le prescripteur et/ou l'infirmière d'éducation thérapeutique, en fonction des moyens, pour expliquer ce choix au patient. Cette discussion doit être **reproposée 8 semaines** après le switch.
- Une analyse de **l'observance** du patient est indispensable.
- **Les indications à proposer doivent être celles des remboursements actuels de ces voies SC.** Hors de ces AMM, les dossiers doivent être discutés, au cas par cas, en **réunion de concertation multidisciplinaire**.

# Après quel IFX ?

- Switch quelle que soit la molécule d'IFX IV préalable



# Quand proposer un switch apres induction ?

SC initiating patients

SC injection every 2 weeks after 4 weeks from IV induction at Week 0, 2

IV induction (all indications)

Induction Maintenance

After 4 weeks



Week 0



Week 2



Week 6



Week 8



Week 10

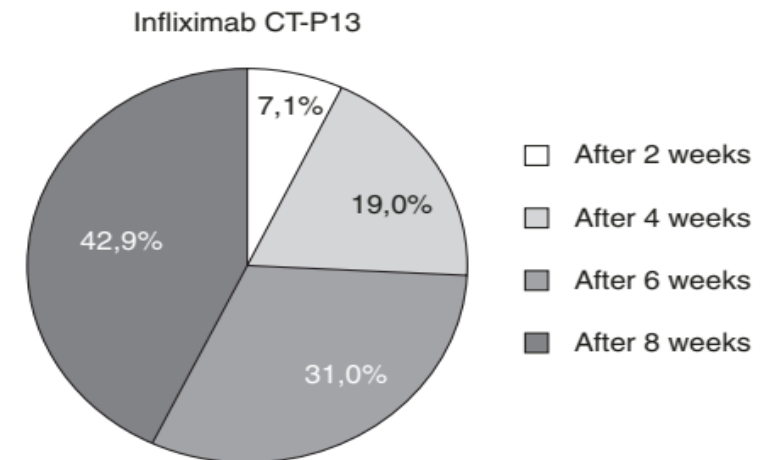
Décision au cas par cas

Au moins en cas de réponse clinique et biomarqueurs ou  
endoscopiques

Exclure les patients avec absence de réponse (risque de NRP,  
formes graves , atteintes de LAP

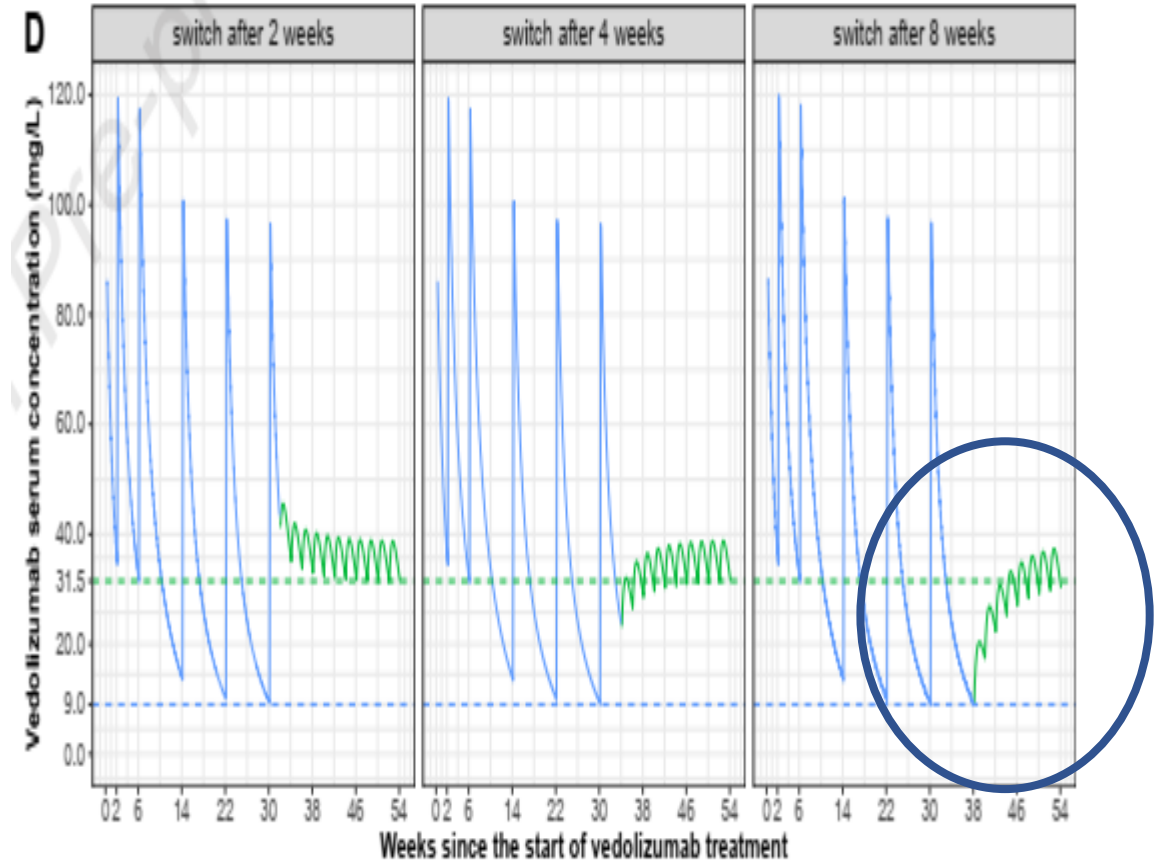
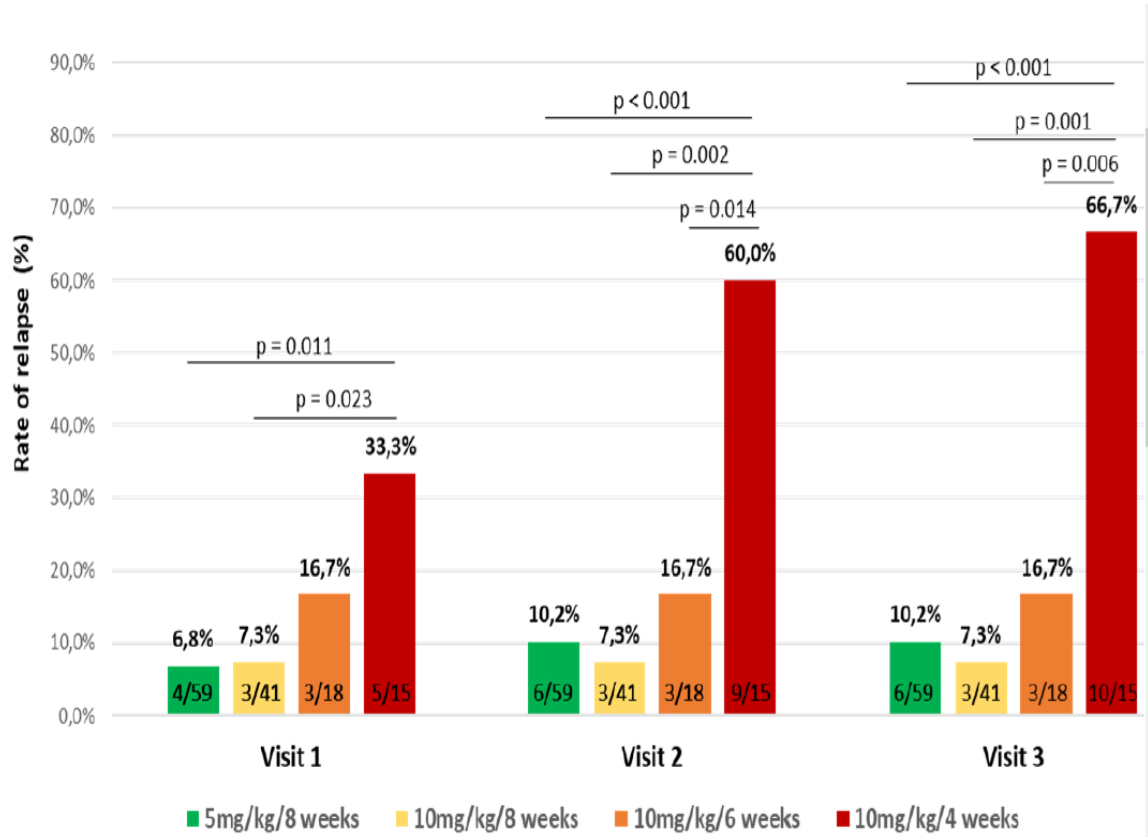
# Quand proposer un switch en entretien?

- Le switch en entretien, aux vues des AMM, ne doit se proposer actuellement que chez les patients en doses d'entretien classique IV (5mg/kg/8S pour IFX et 300mg/IV/8S pour le vedolizumab).
- Le passage en SC **doit se faire au plus tard 8 semaines** après la dernière perfusion
- **Mais des évolutions avec le temps:**
  - *Possible après certaines optimisations si rémission*



Fierens et al JCC 2022

# Des données qui peuvent nous faire optimiser plus tôt



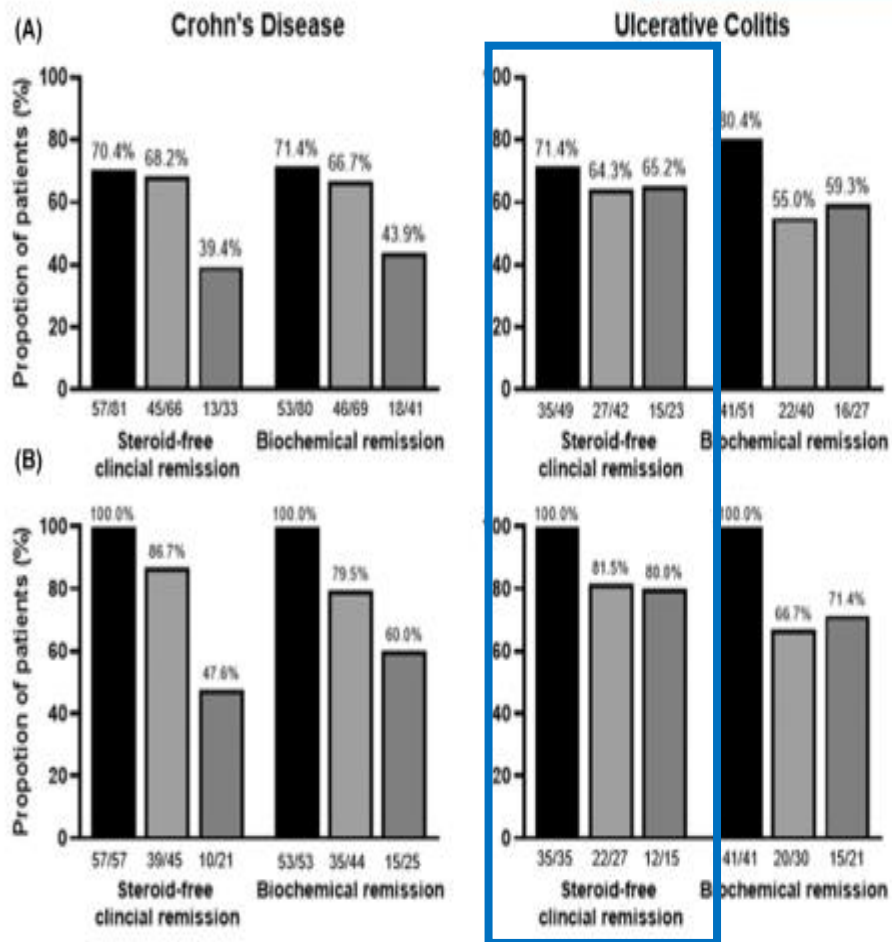
# Quand proposer un switch en entretien?

- **Dans la MC**, le switch en SC ne doit être discuté que chez les patients en **réponse clinique et/ou avec une calprotectine fécale normale**.
- Le switch en SC **ne doit pas être proposé dans la MC anopérinéale active** mais peut être discuté dans la MC quiescente.
- Dans la RCH, le switch en SC ne doit être discuté que chez **les patients en réponse clinique et endoscopique**.



# Des affinements dans l'avenir

Mieux si rémission



En cas d'intolérance ou immunogénéicité de l'IV

Characteristics of the four patients

Patient no.	Age (y)	Gender	IBD type	Reason for stopping CT-P13 IV	Induction	Maintenance	Clinical response	Injection-site reaction	Reason for stopping CT-P13 SC
1	43	F	CD	Severe intolerance	–	120 mg/2 wk	Yes	Yes	Intolerance
2	40	F	CD	Immunogenicity	–	120 mg/2 wk	Yes	Yes	–
3	52	M	CD	Severe intolerance	–	120 mg/2 wk	Yes	No	–
4	53	F	CD	Immunogenicity and severe intolerance	SC 120 mg at week 0, 1, 2, 3, 4	–	No	No	Primary non-response

Abbreviations: CD, Crohn's disease; F, female; IBD, inflammatory bowel disease; IV, intravenous; M, male; SC, subcutaneous.

Et les LAP

Gender	Male	Female
Inter-sphincteric	13 (72%)	
Supra-sphincteric	1 (5.6%)	
Trans-sphincteric	2 (11.1%)	
Extra-sphincteric	2 (11.1%)	
Patients taking thiopurines	11 (61%)	
Mean 6-thioguanine level	250	

TABLE 2: pCD Infiximab level

	Baseline	3 months	6 months	p value
Infiximab drug level**	9.9 µg/mL	15.6 µg/mL	15.5 µg/mL	P < 0.01*** ns****

\*\*Mean\*\*\*T-Test Baseline vs. 3 months, Baseline vs. 6 months

\*\*\*\*T-Test 3 months vs. 6 months; ns, non-significant

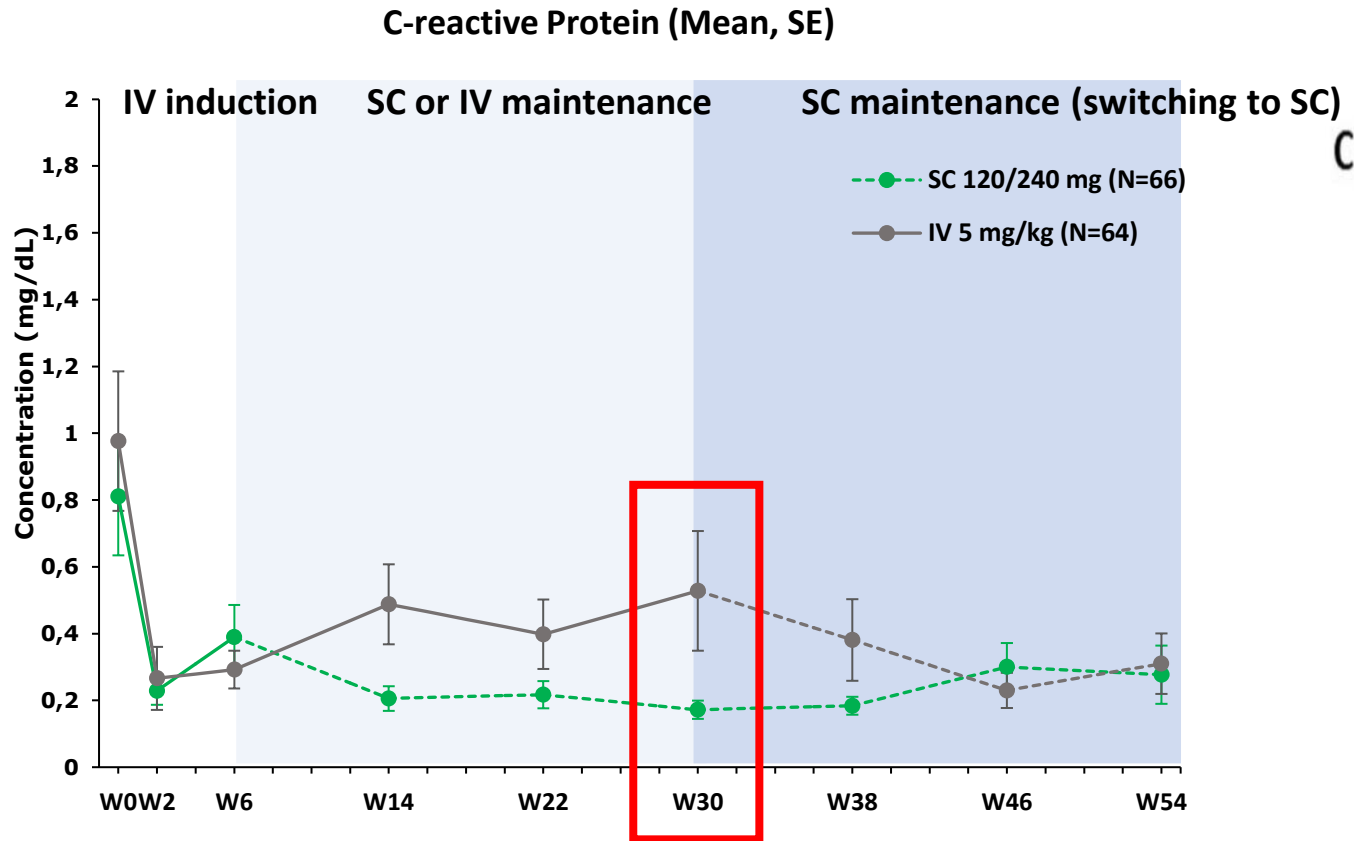
Volkers et al APT 2022; Caron et al APT 2022; Smith et al JCC 2022

10% d'échec

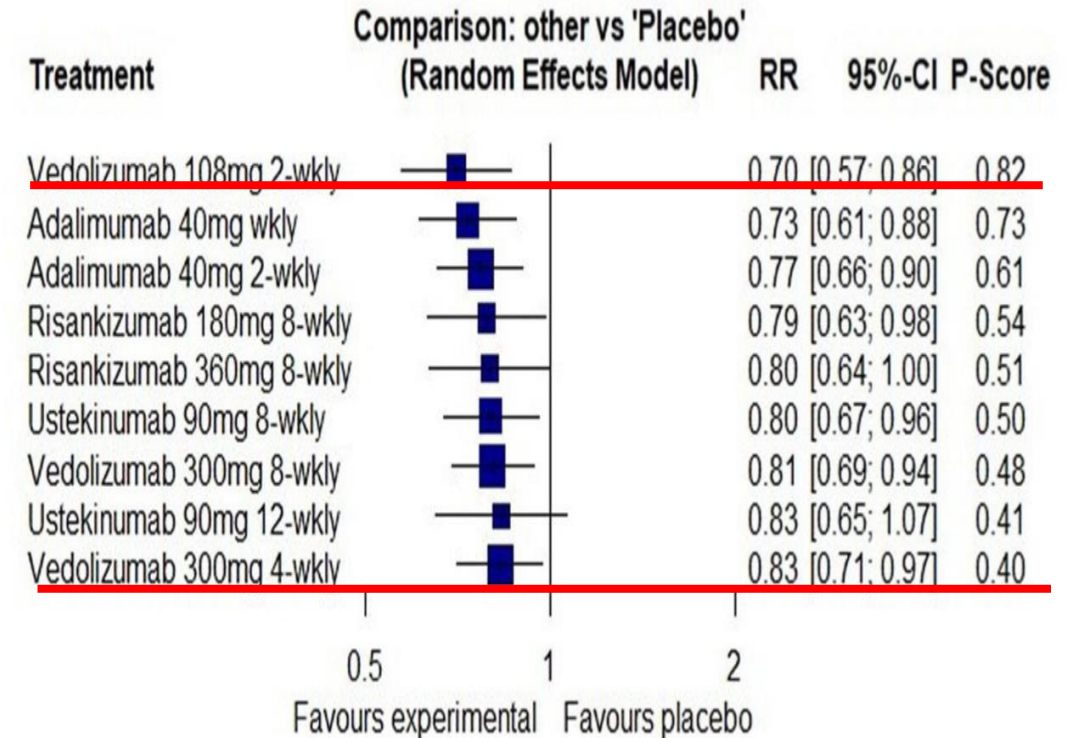


# Y a t'il une supériorité à la voie SC ? Non mais...

Evolution de la CRP SC versus IV IFX



Maintien de la rémission clinique dans la MC  
En echec de biothérapie



Schreiber S et al., *Gastroenterology*. 2021;160(7):2340-2353; Barberio B, et al. *Gut* 2023;72:264-274.



# Doit on proposer une association avec un IS ?

- Proposition belge :
  - Oui pendant au moins 6 mois avec IFX SC
  - Non avec le vedolizumab SC

I19. Combination therapy with a thiopurine or methotrexate is recommended during at least the first 6 months of infliximab therapy, even after a switch to subcutaneous infliximab CT-P13.

V19. Combination therapy with a thiopurine or methotrexate is NOT recommended during the first 6 months of vedolizumab therapy, even after a switch to subcutaneous vedolizumab.

# Que faire après une perte d'efficacité après un switch?

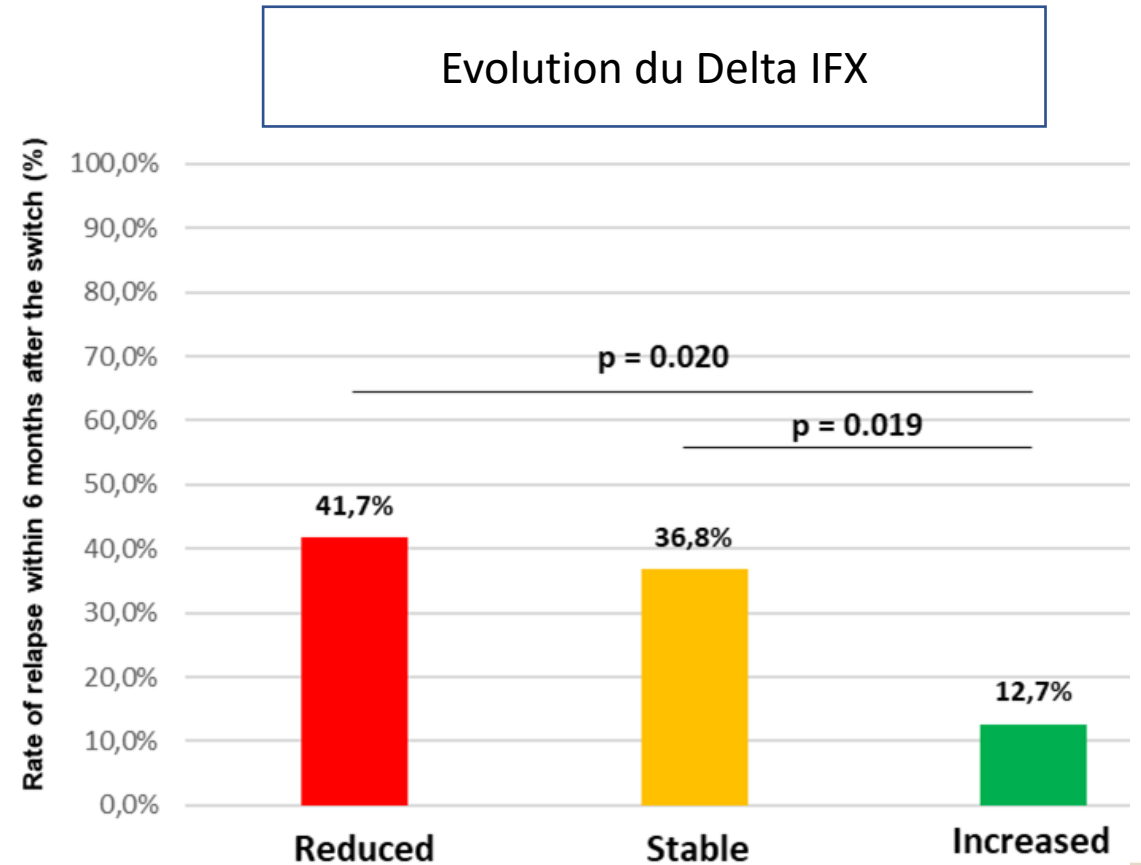
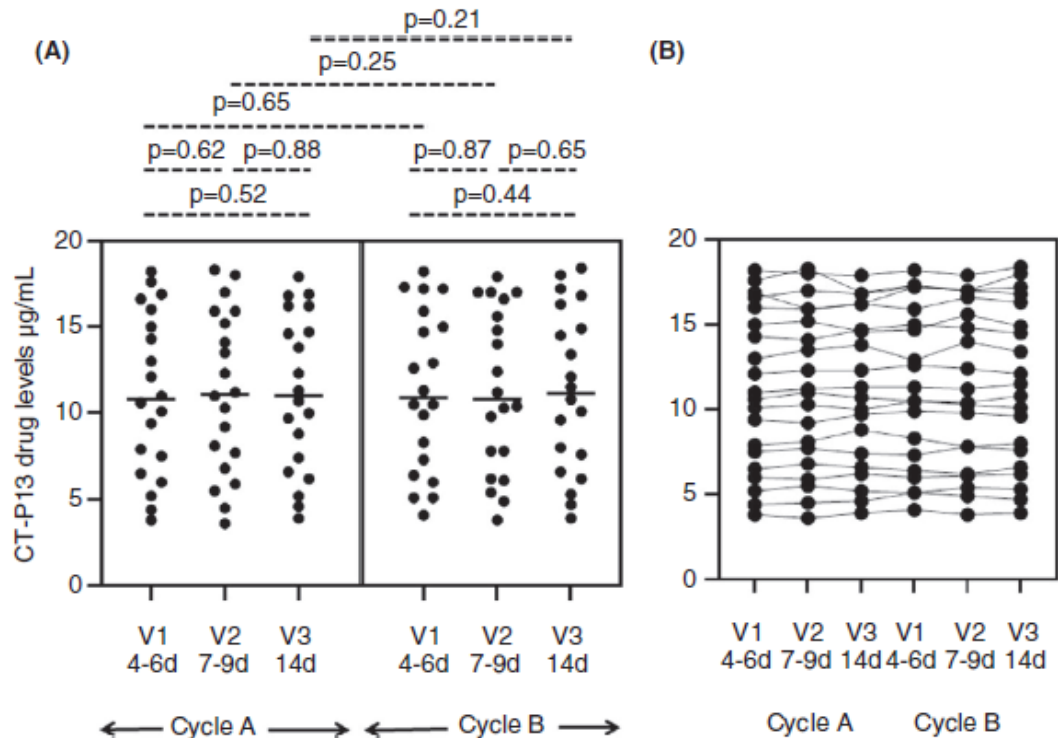
- Soit Switch back
- Soit Optimisation de la SC toutes les semaines

Dans Etude REMSWITCH  
14/15 rémission clinique apres optimisation



# Y a-t-il un intérêt à doser (TDM) ?

- Trop tôt pour conclure



# Chez qui continuer les voies IV en 2023 ?

- En l'absence d'acceptabilité du patient pour la voie SC
- En cas d'observance discutable
- L'induction par voie IV d'au moins deux doses de biothérapies est indispensable.
- La présence d'une **forme active** clinique, endoscopique ou de biomarqueurs nécessite une optimisation thérapeutique de doses IV et non d'un switch tant dans les formes lumineales qu'anopérinéales.
- Dans les **formes déjà très optimisées** en IV notamment pour IFX (10mg/kg/4S), le switch en SC ne parait pas recommandable.
- **La colite aiguë grave** au moins à un stade initiale, n'est aucunement une indication à la voire SC pour l'IFX.



# Conclusions

- Switch clair dans certaines indications
- Discutables pour d'autres en attendant des études en cours sur certaines indications:
  - Post opératoire
  - Grossesse
  - Optimisation
  - Combothérapie
  - TDM
  - Moment le plus important du switch
- Importance des études GETAID : PEREM et DOPER

# Les points forts

- **L'infliximab ou CT-P13 SC ainsi que le vedolizumab SC ont montré leurs équivalences en termes d'efficacité, tolérance avec des taux sériques plus élevés que la voie IV en entretien ou post induction dans les MICI. L'acceptabilité de ces voies SC est forte.**
- **L'AMM de ces voies SC est à proposer dès la semaine 6 après deux perfusions IV ou en entretien en switch à la date prévue de la perfusion future. Ces AMM doivent être respectées jusqu'à la publication de nouvelles études qui pourront modifier ces autorisations d'utilisation. Hors AMM, ces indications doivent être validées en réunion de concertation.**
- **Actuellement, ces voies SC doivent être proposées chez des patients répondeurs après induction ou chez des patients en entretien par voie IV, en rémission clinique avec des biomarqueurs normaux.**
- **L'utilisation des voies IV reste incontournable pour l'induction et l'optimisation en cas de réponses insuffisantes sur le plan clinique et/ou des biomarqueurs et/ou endoscopique et chez les patients souhaitant continuer les voies IV.**
- **Une consultation axée sur cette voie SC et/ou d'éducation thérapeutique, avant le switch paraît nécessaire pour améliorer l'acceptabilité, l'observance et diminuer un effet Nocebo du switch en SC.**