Optimiser une biothérapie avant de conclure à son échec

Xavier TRETON

xavier.treton@institutdesmici.fr

Institut des MICI

Groupe Hospitalier Privé Ambroise Paré - Hartmann

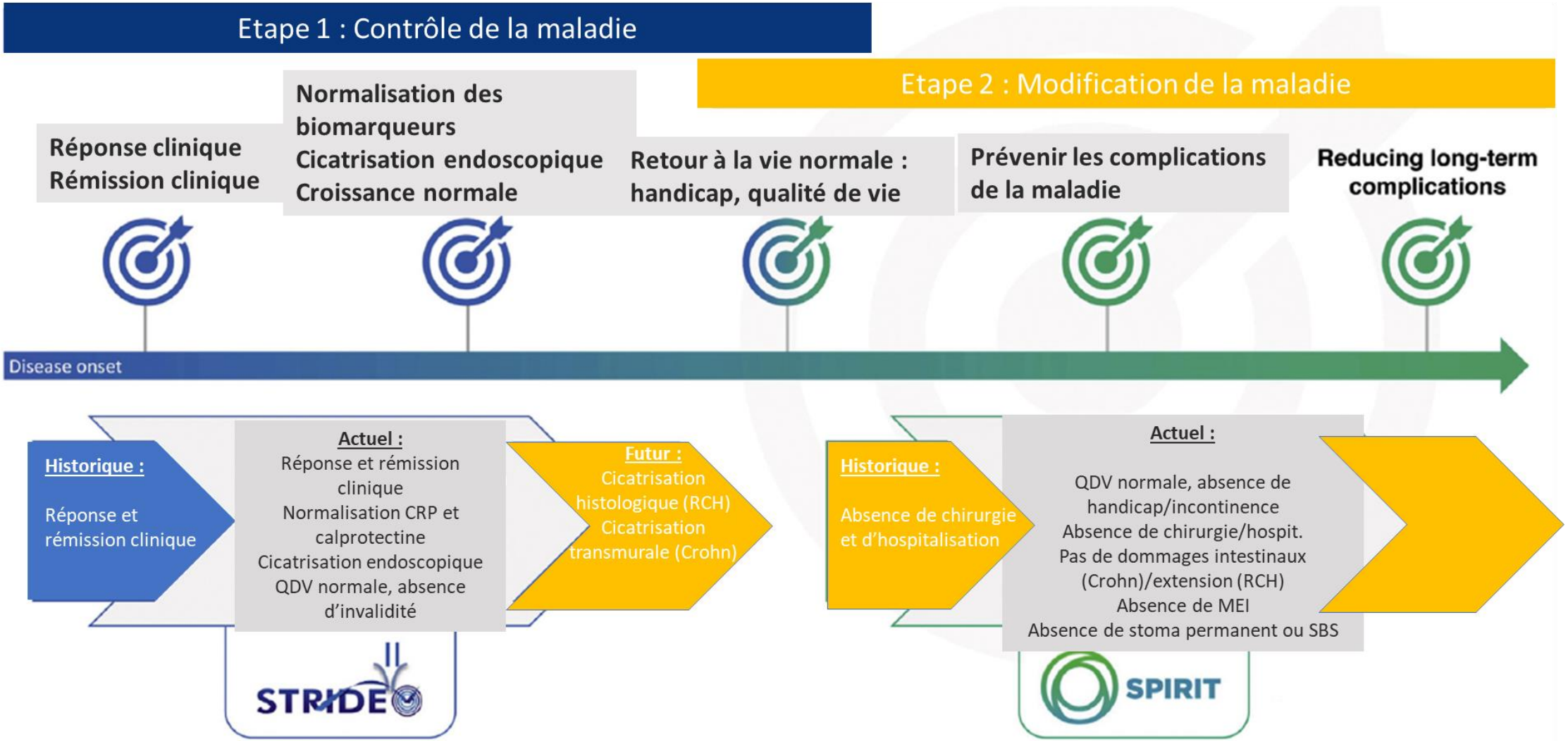
Liens d’intérêts

- Recherches cliniques : Celltrion, Janssen
- Consultant: Abbvie, Johnson&Johnson, Lilly, Takeda, Dr Falk, Alpha-sigma
- Cours, formations: Abbvie, Biogen, Fresenius-Kabi, MSD, Lilly, Pfizer, Tillotts, Takeda, Johnson&Johnson, Alpha-sigma
- Participations : Thabor Therapeutics

Objectifs pédagogiques

- Savoir optimiser une biothérapie (intensification/combothérapie) en fonction des objectifs à atteindre
- Connaître les modalités et les délais d'évaluation d'une optimisation de biothérapie
- Connaître les résultats d'efficacité et le profil de tolérance d'une optimisation de biothérapie
- Connaître les situations cliniques après optimisation justifiant un changement de traitement avancé

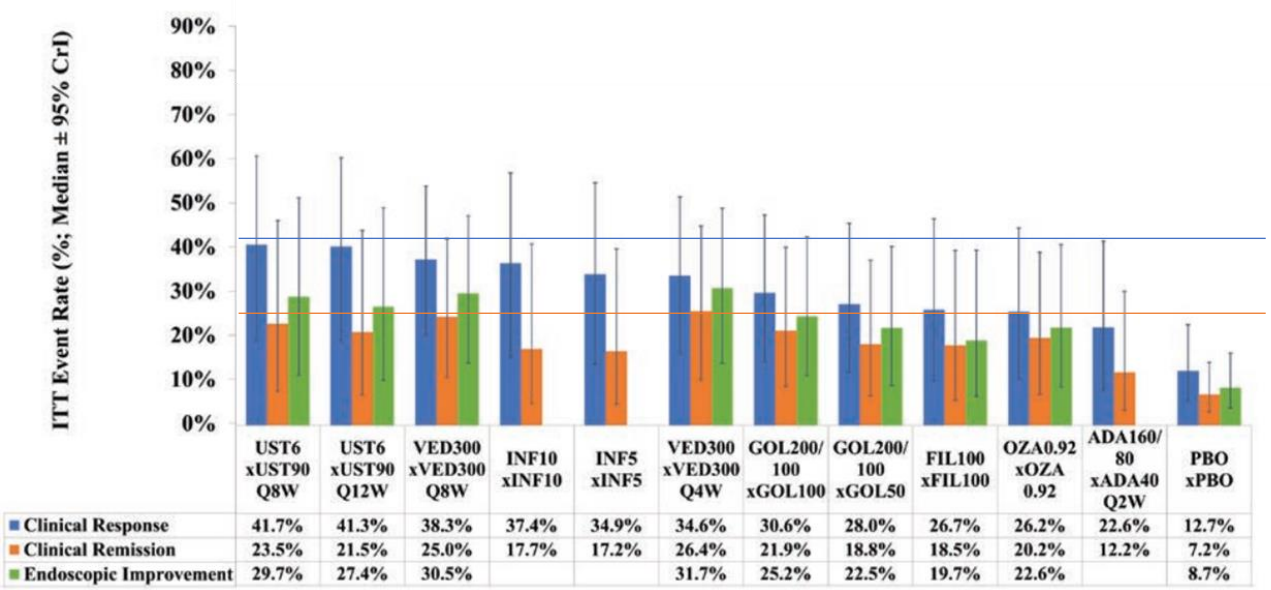
Objectifs thérapeutiques



C. Le Berre *et al.*, Gastroenterology 2022;162:1424–1438

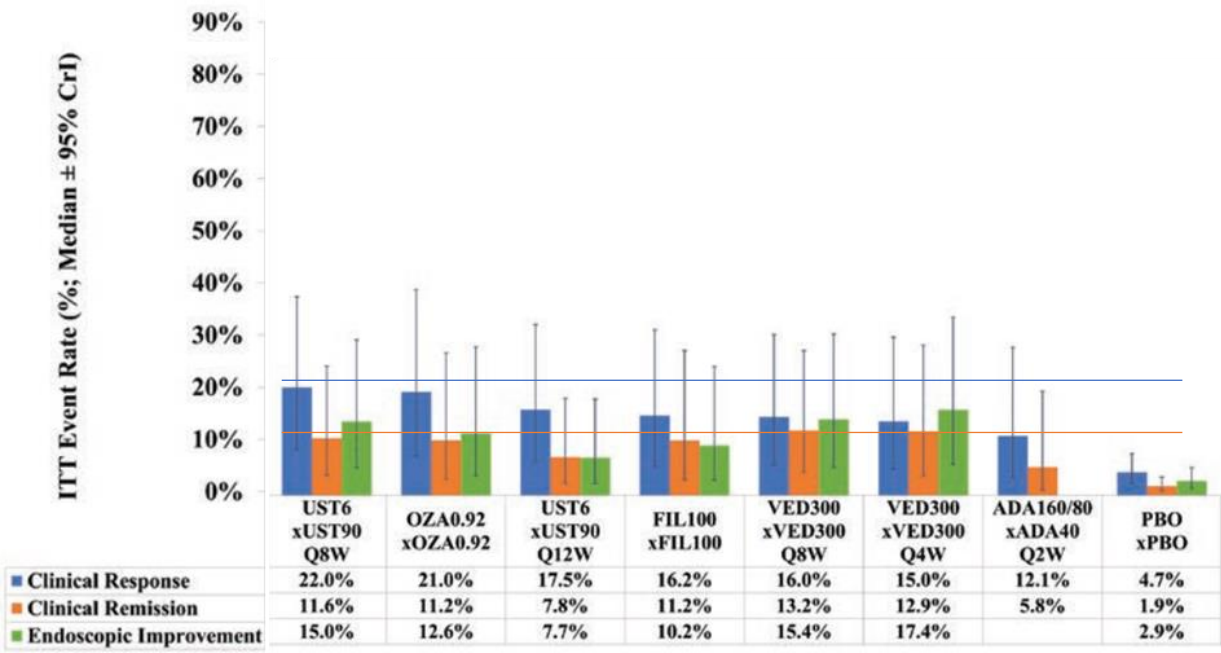
Les traitements en induction…

RCH bionaïfs : induction



	UST6 xUST90 Q8W	UST6 xUST90 Q12W	VED300 xVED300 Q8W	INF10 xINF10	INF5 xINF5	VED300 xVED300 Q4W	GOL200/100 xGOL100	GOL200/100 xGOL50	FIL100 xFIL100	OZA0.92 xOZA 0.92	ADA160/80 xADA40 Q2W	PBO xPBO
Clinical Response	41.7%	41.3%	38.3%	37.4%	34.9%	34.6%	30.6%	28.0%	26.7%	26.2%	22.6%	12.7%
Clinical Remission	23.5%	21.5%	25.0%	17.7%	17.2%	26.4%	21.9%	18.8%	18.5%	20.2%	12.2%	7.2%
Endoscopic Improvement	29.7%	27.4%	30.5%			31.7%	25.2%	22.5%	19.7%	22.6%		8.7%

RCH bioexposés : induction



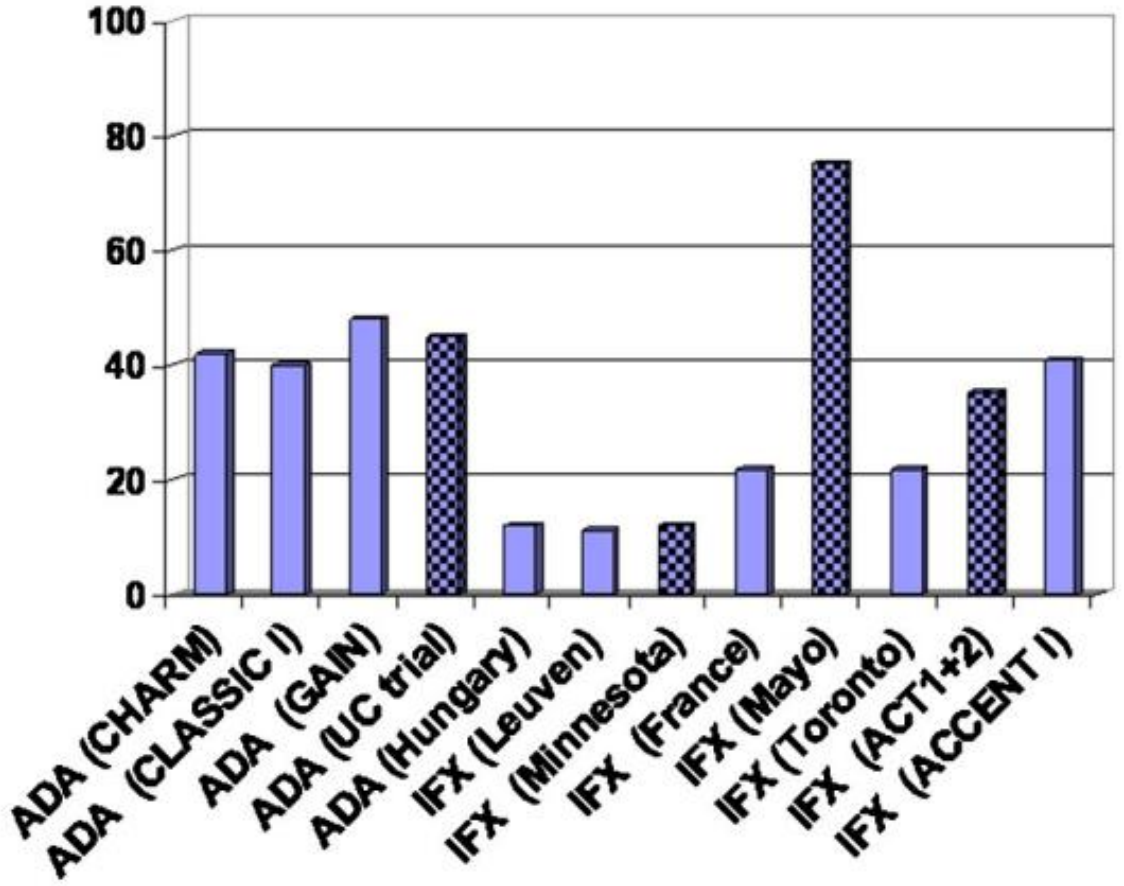
	UST6 xUST90 Q8W	OZA0.92 xOZA0.92	UST6 xUST90 Q12W	FIL100 xFIL100	VED300 xVED300 Q8W	VED300 xVED300 Q4W	ADA160/80 xADA40 Q2W	PBO xPBO
Clinical Response	22.0%	21.0%	17.5%	16.2%	16.0%	15.0%	12.1%	4.7%
Clinical Remission	11.6%	11.2%	7.8%	11.2%	13.2%	12.9%	5.8%	1.9%
Endoscopic Improvement	15.0%	12.6%	7.7%	10.2%	15.4%	17.4%		2.9%

Crohns Colitis 360. 2023 Mar 1;5(2):otad009

L’induction de la réponse

Biomédicament	Délai de non-réponse primaire (en semaines)
Infliximab	Semaine 14
Adalimumab	Semaine 8 dans la maladie de Crohn Entre la semaine 12 et la semaine 16 dans la RCH
Golimumab	Semaine 10
Védolizumab	Semaine 14 (possibilité de perfusion supplémentaire à la semaine 10)
Ustékinumab	Semaine 16
Mirikizumab	Semaine 12-possibilité de prolonger à 24 semaines l’induction
Risankizumab	Semaine 12
Guselkumab	Semaine 12

Taux de non-réponse primaire sous anti-TNF

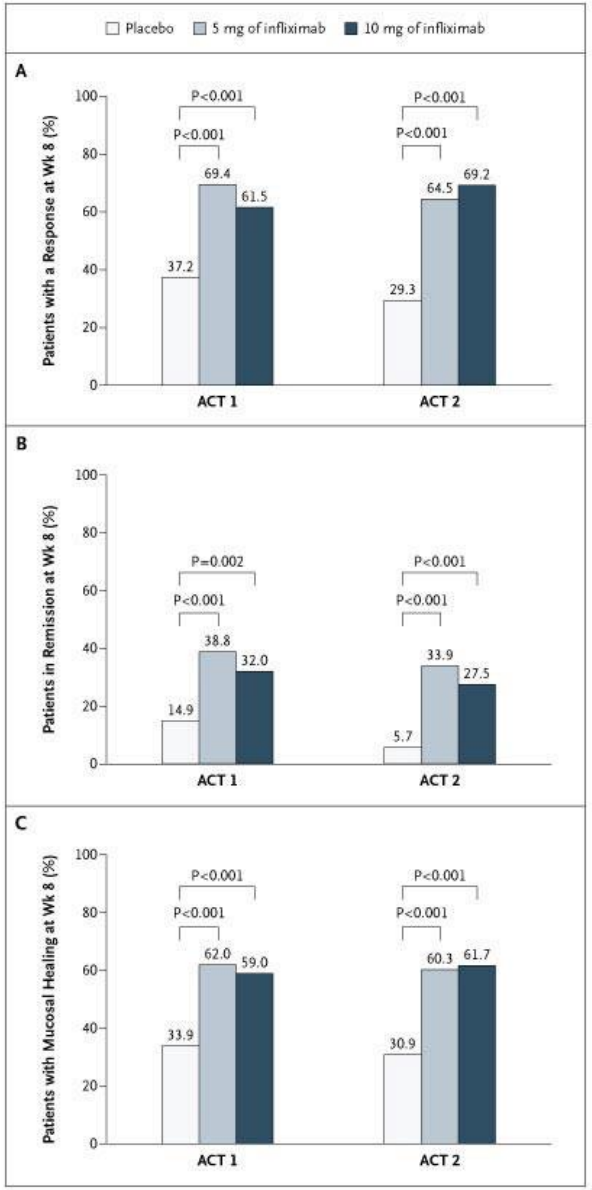


Ben Horin et al, Autoimmun Rev 2013

Induction : Anti-TNF

Infliximab : non réponse primaire à l'induction (S14):

- Essais pivots maladie de Crohn et RCH : 30%
- Etudes en vie courante : 11-24%



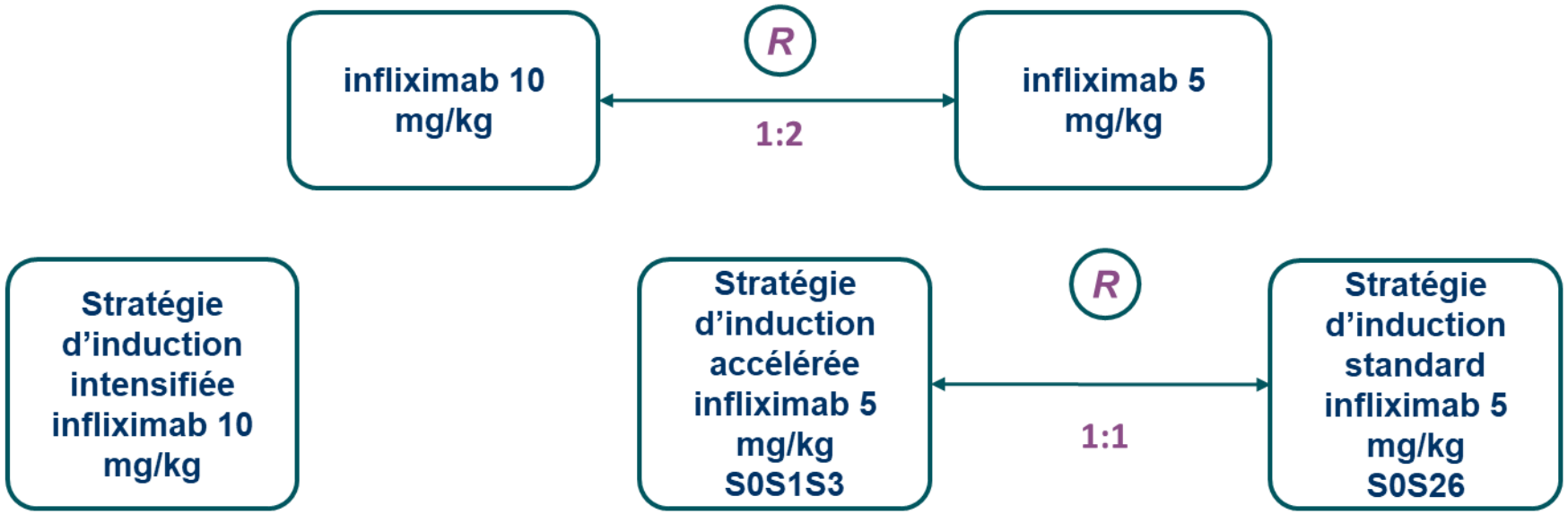
Gut. 2009;58:492–500
Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4:341–53

N Engl J Med 2005;353:2462-2476

Intérêt infliximab (IFX) optimisé pour la CAG corticorésistante

CAG (T&W)
corticoR (Oxford)
+
MES≥2

Réponse clinique
à l'infliximab à J7
→ M3

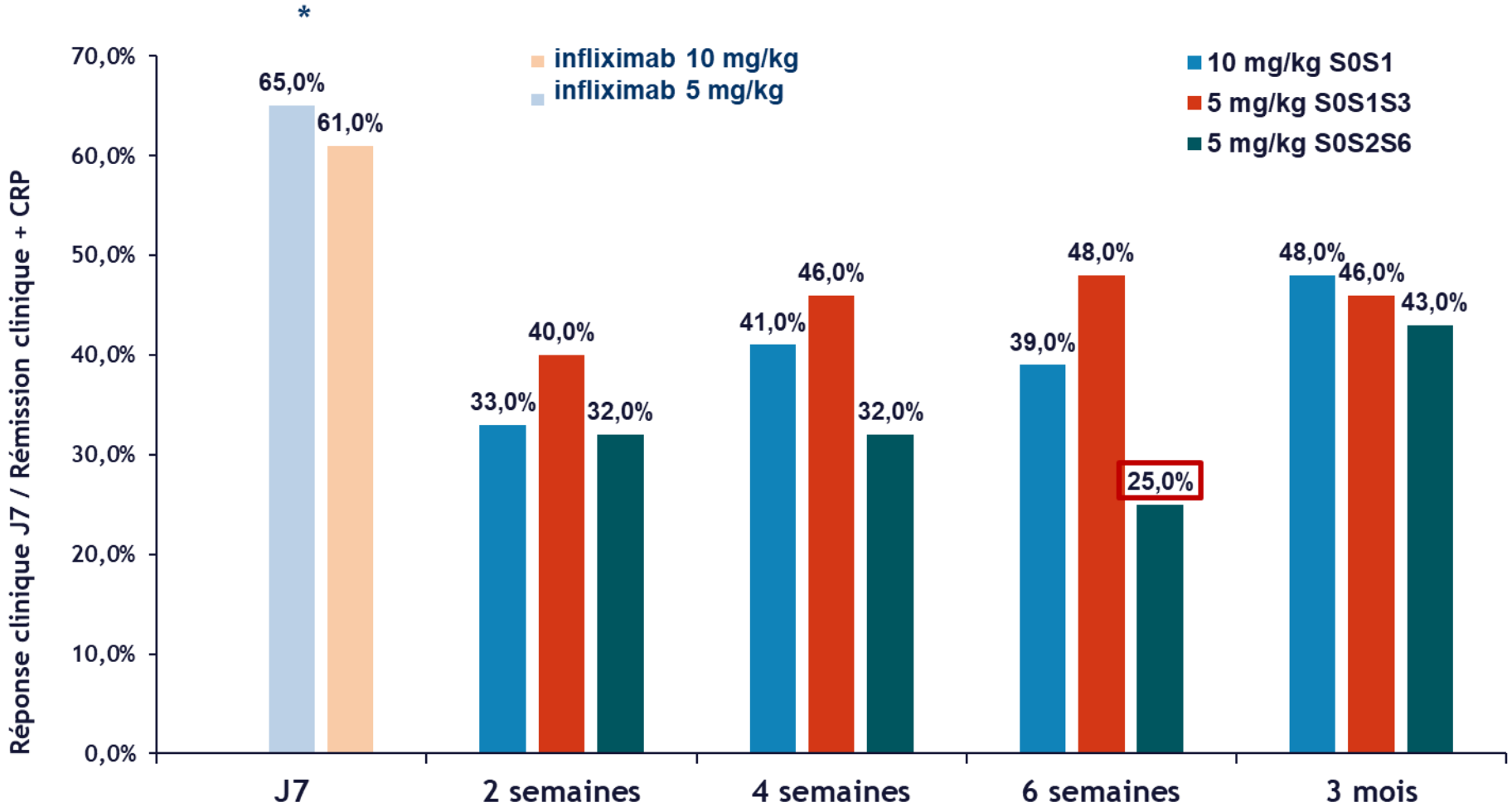


Réponse clinique
(Lichtiger <10
avec δ≥3 et
SFS≤4)

Réponse clinique
à J14
+
Evaluation à M3

Lancet Gastroenterol Hepatol . 2024 Nov;9(11):981-996.

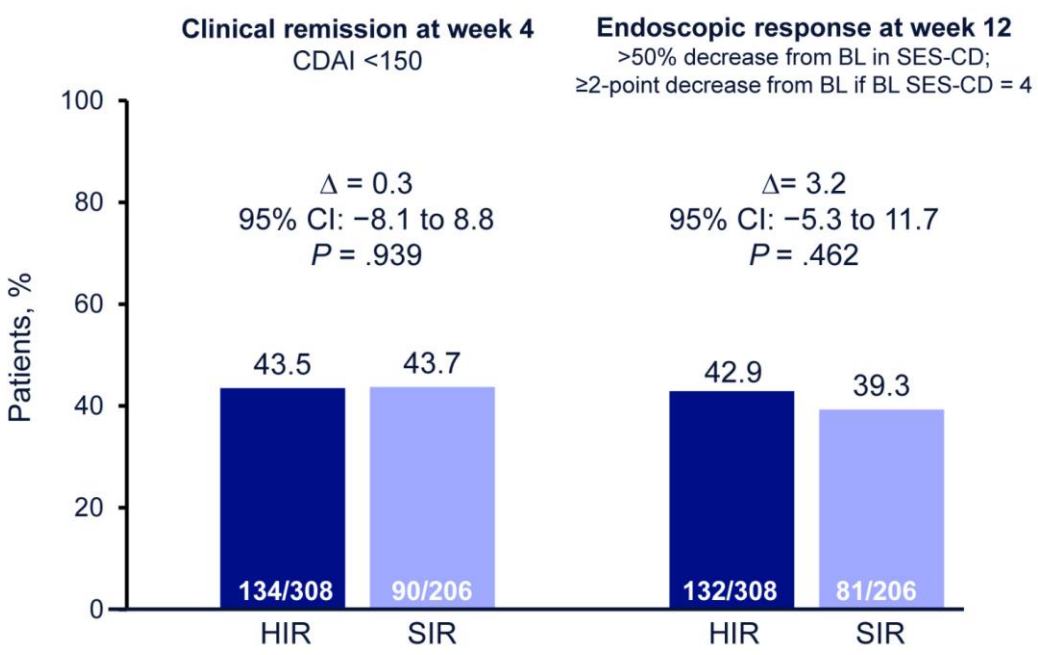
Intérêt infliximab (IFX) optimisé pour la CAG corticorésistante



*45% vs 64% si albumine <25 g/L

Lancet Gastroenterol Hepatol . 2024 Nov;9(11):981-996.

Induction optimisée d'ADA : les études SERENE

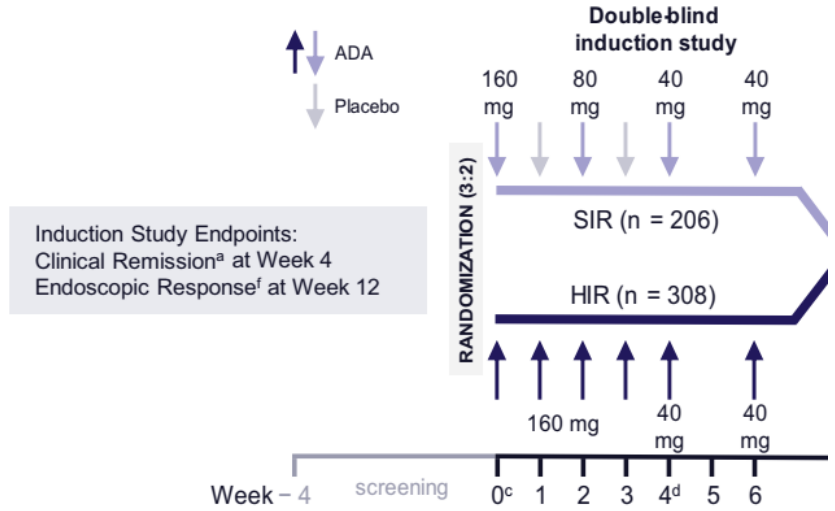


Crohn

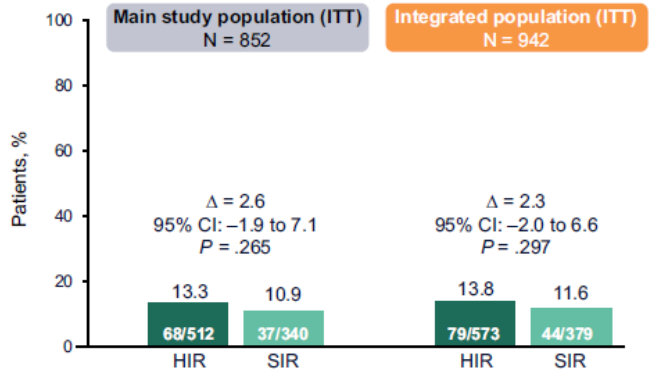
84% réponse

RCH

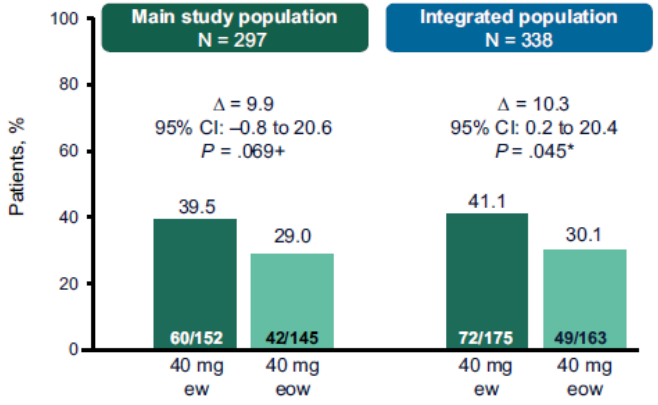
40% de réponse



Remission S8



Réponse S8



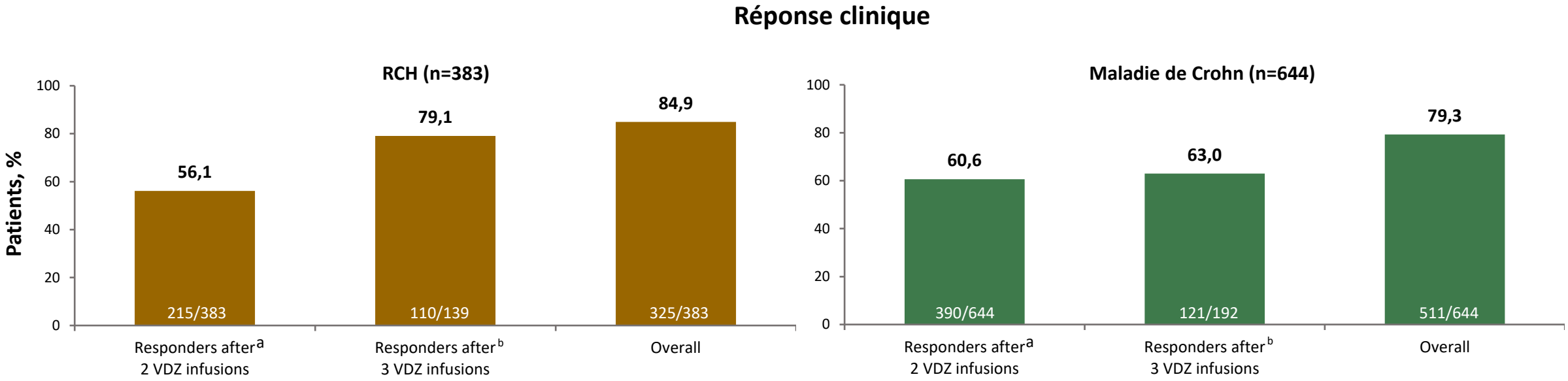
Gastroenterology 2022;162:1891–1910

Gastroenterology 2022;162:1876–1890

VISIBLE 1 VISIBLE 2

VEDOLIZUMAB en INDUCTION

Efficacité après de 2 ou 3 VDZ IV?



Réponse à l'induction à S14 (S0, S2 et S6 à 300 mg IV)
Possibilité d'une perfusion de rattrapage à S10

Loftus EV, et al. Digestive Disease Week; May 18-21, 2019; San Diego, CA; Poster Tu1713.

Optimisation peu efficace en cas de non réponse primaire au Vedolizumab

Phase 4, randomized controlled trial of vedolizumab dose optimization in ulcerative colitis

Patients, study design, and treatment

N = 278

Patients with moderate to severe UC

Vedolizumab 300 mg IV at weeks 0 and 2

1:1

Randomized at week 6

N = 108

N = 53 Standard dosing

Vedolizumab 300 mg IV at week 6, then 300 mg IV every 8 weeks

N = 55 Dose optimized

Regimen A: Vedolizumab 600 mg IV at week 6, then 300 mg IV every 4 weeks[a]

Regimen B: Vedolizumab 600 mg IV at week 6, then 600 mg IV every 4 weeks[b]

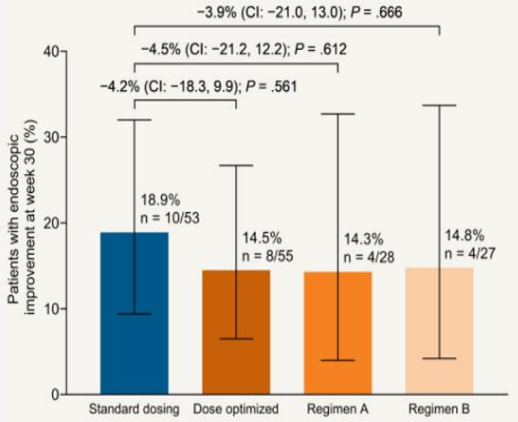
Patients randomized at week 6 had:

Primary nonresponse to vedolizumab at week 6

Serum vedolizumab concentration <50 µg/mL at week 5

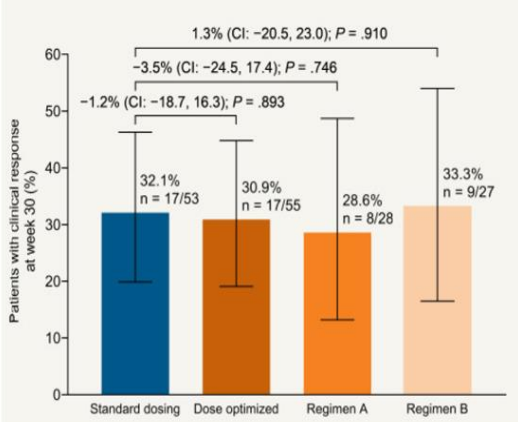
Primary end point

Endoscopic improvement at week 30[c]



Secondary end point

Clinical response at week 30[d]



Conclusions

Early nonresponding patients with high drug clearance had similar outcomes with dose optimized and standard dose vedolizumab

[a]Patients with serum vedolizumab concentration ≥30 µg/mL and < 50 µg/mL at week 5. [b]Patients with serum vedolizumab concentration <30 µg/mL at week 5. [c]Mayo endoscopic subscore ≤1 (modified so a score of 1 did not include friability). [d]Reduction in total Mayo score of ≥3 points and ≥30% from baseline with an accompanying decrease in rectal bleeding subscore of ≥1 point or absolute rectal bleeding subscore of ≤1 point.
CI, confidence interval; IV, intravenous; UC, ulcerative colitis.

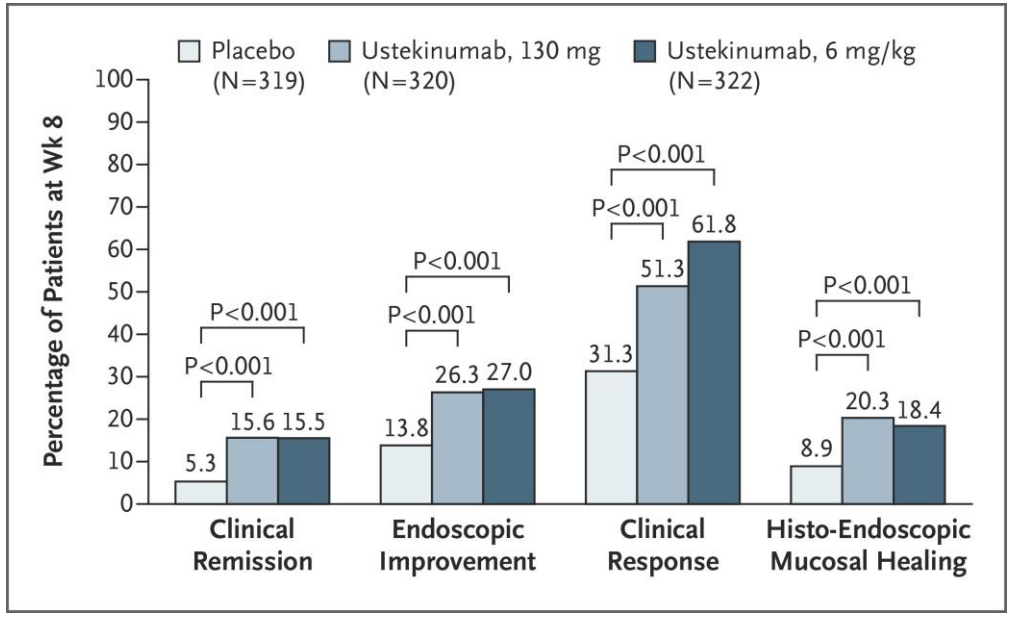
Clinical Gastroenterology and Hepatology

Jairath et al, Clin Gastroenterol Hepatol. 2023

USTEKINUMAB en INDUCTION

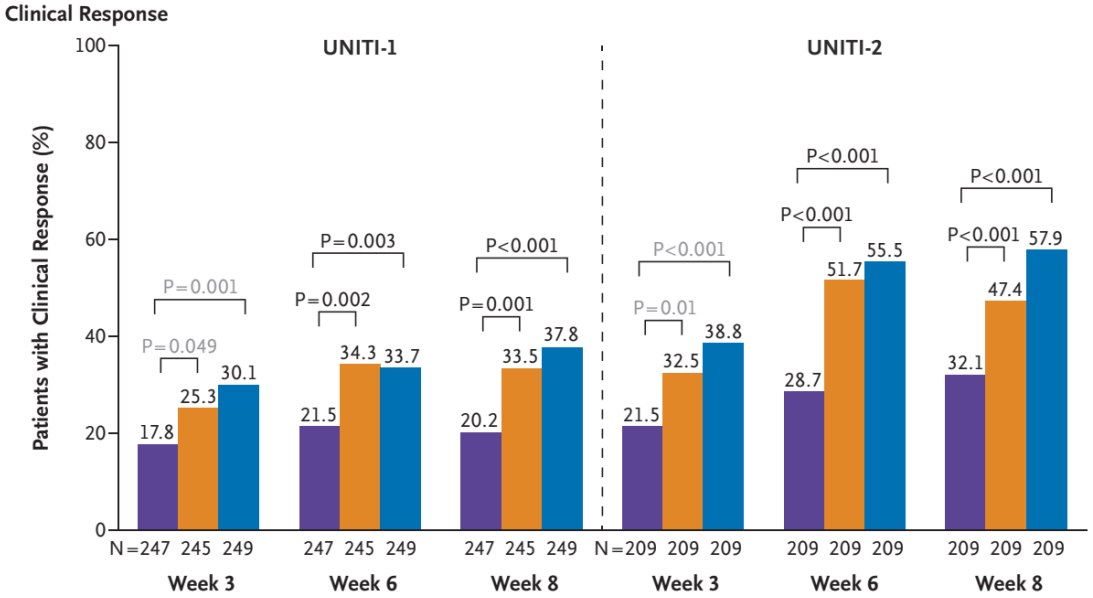
260 mg si< 55 kg
390 mg entre 55 et 85 kg
520 mg si> 85 kg

RCH UNIFI résultats à S8



N Engl J Med 2019;381:1201-1214

Maladie de Crohn UNITI résultats à S8



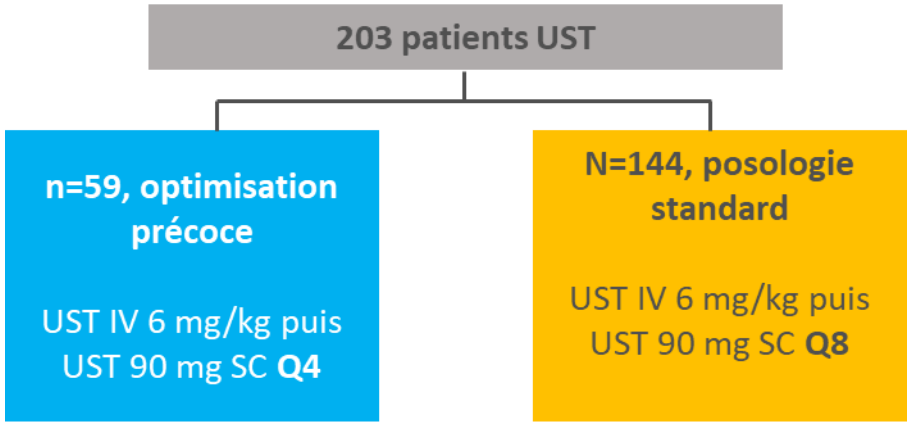
50% de non répondeurs à S8 l'étaient à S16

N Engl J Med 2016;375:1946-1960

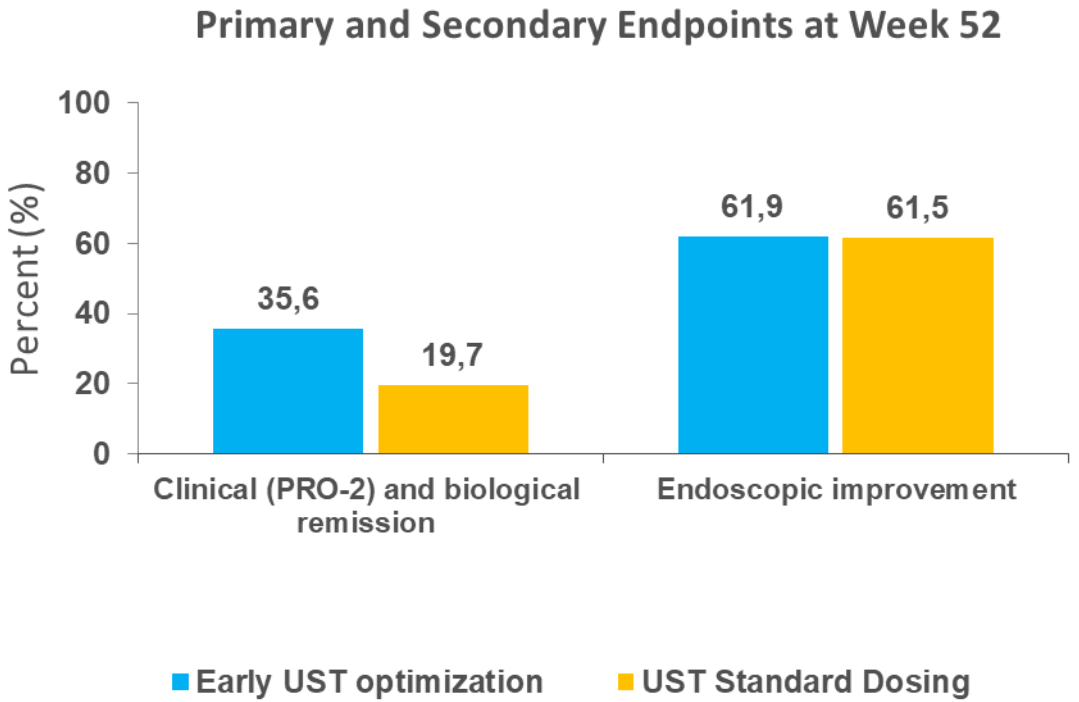
Ustekinumab : optimiser les doses en induction?

Étude MUST

Etude rétrospective multicentrique française évaluant l'efficacité à 1 an de l'UST optimisé précocement (Q4) comparativement à l'UST à la posologie standard (Q8) après l'induction IV-maladie de Crohn en échec d'au moins un biologique



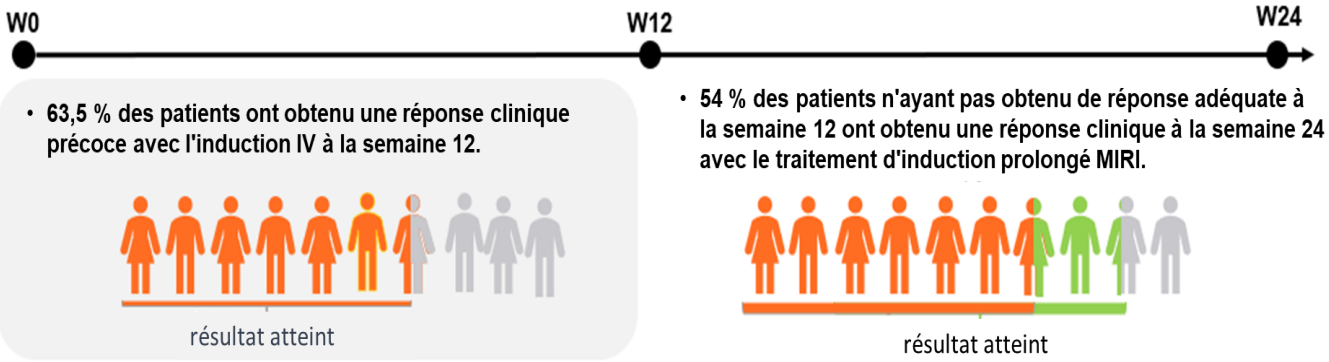
Le choix du schéma posologique était laissé à la discretion du médecin.

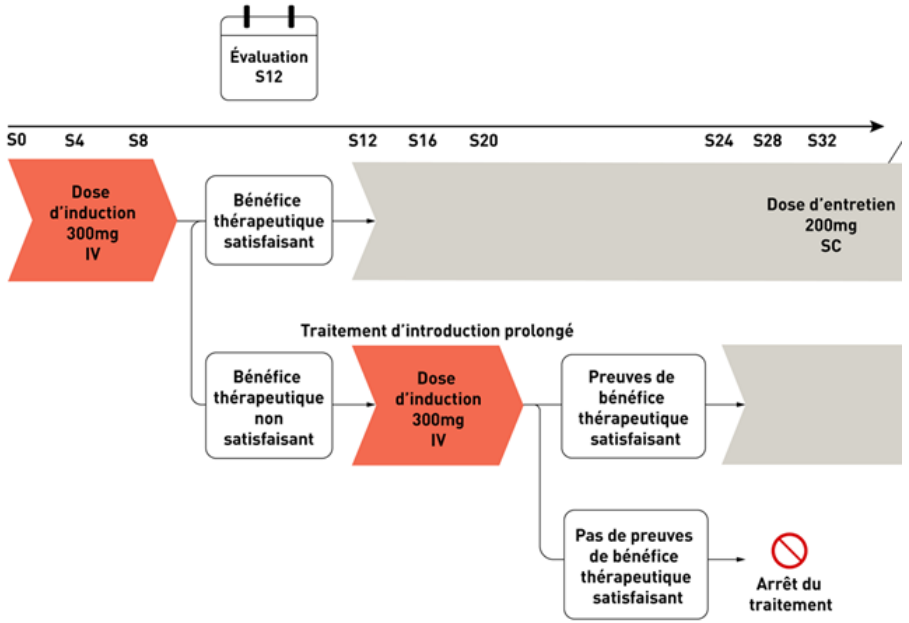


Abdelmoula et al.; JCC 2023, 17 (1), P494

IL-23? Mirikizumab dans la RCH

TAUX DE RÉPONSE À S24 APRÈS L'INDUCTION PROLONGÉE CHEZ LES NON-RÉPONDEURS À S12 (N=272)





Inflammatory Bowel Diseases, 2024, **30**, 2335–2346

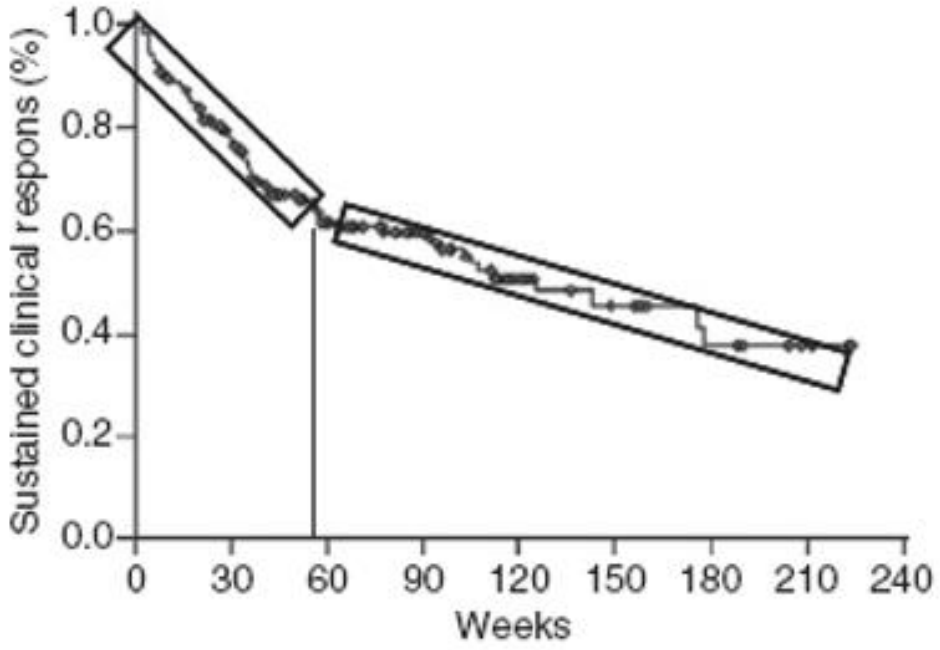
Optimiser en induction?

- Anti-TNF = non (sauf hypoalbuminémie dans la CAG)
- Vedolizumab = non (?)
- Ustekinumab = non, attendre si possible
- Mirikizumab = non, prolonger l’IV

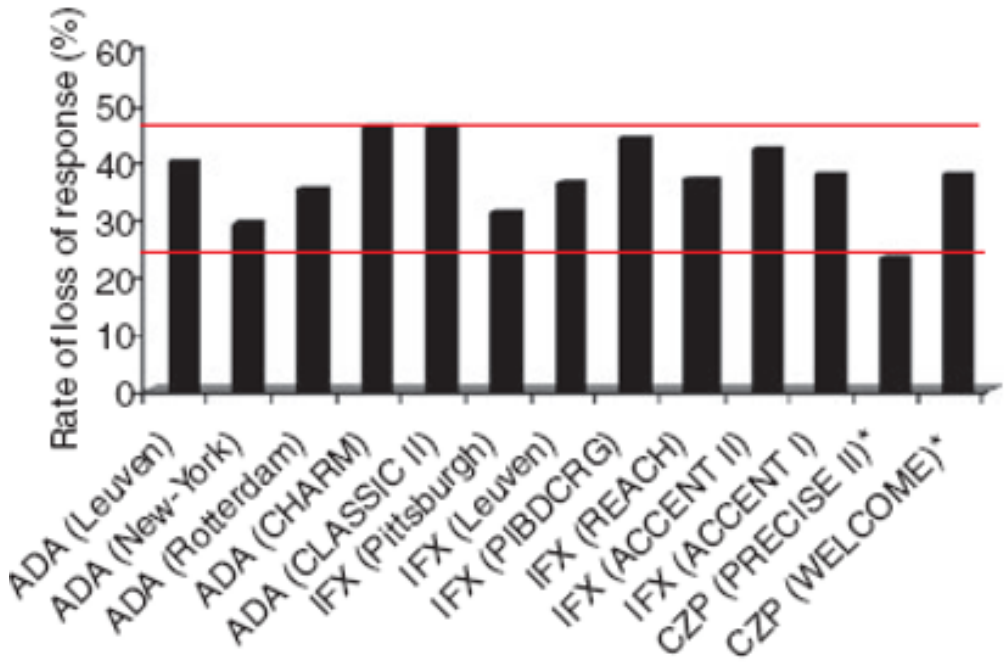
Optimisation des traitements en entretien

Taux de perte de réponse sous anti-TNF

Particulièrement fréquente
dans la première année

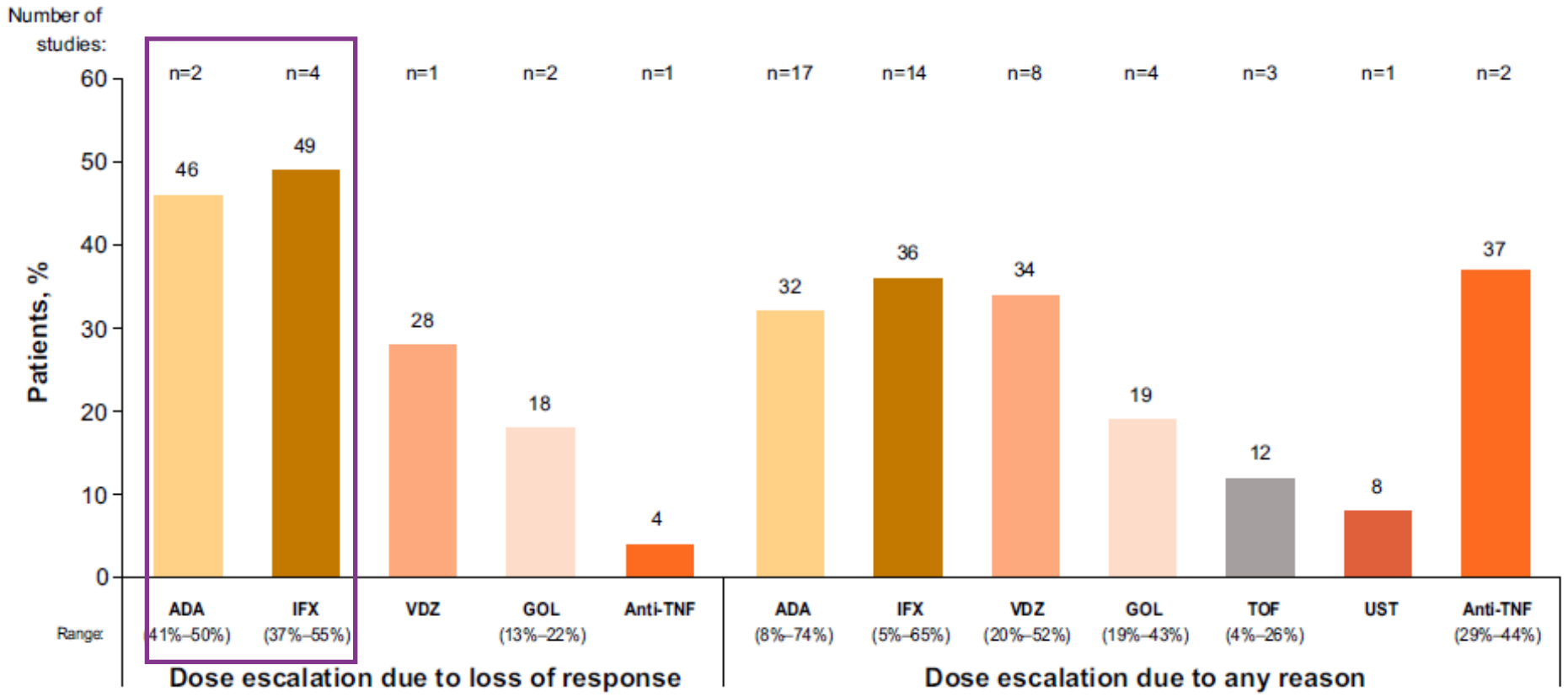


23 à 46% de perte de réponse
dans la 1ère année



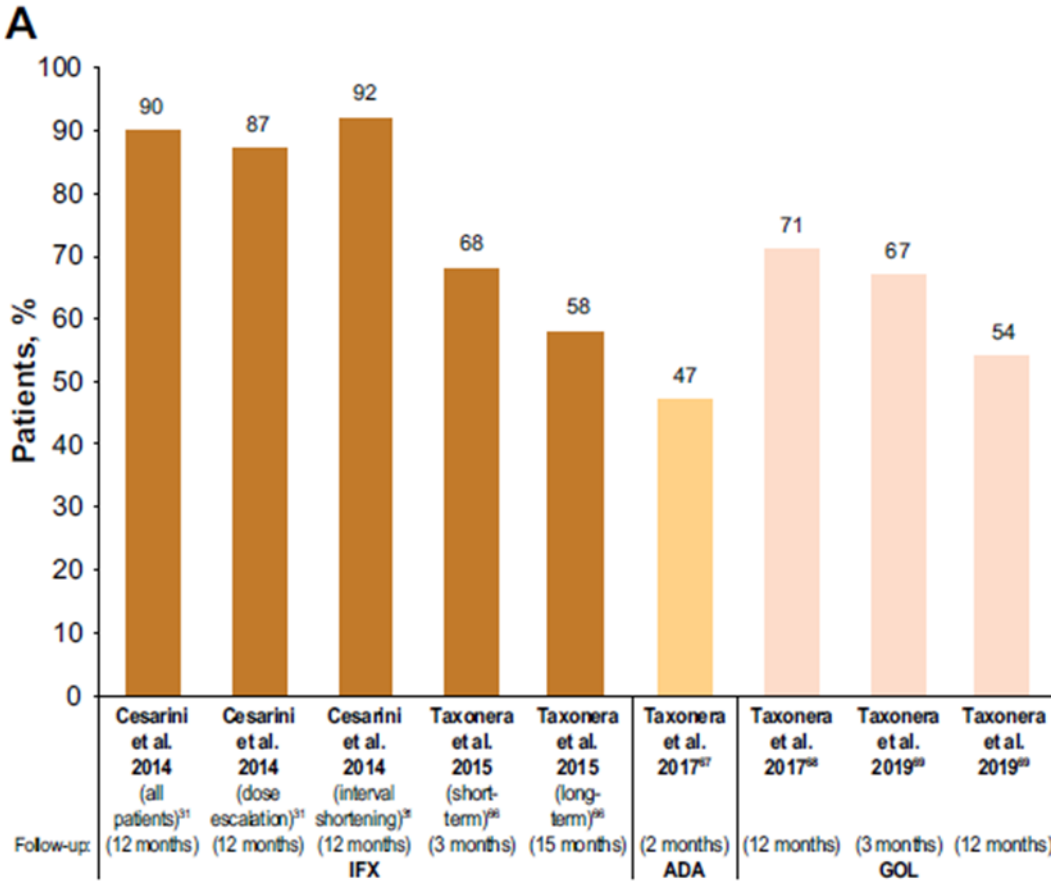
S. Ben Horin et al. Aliment Pharmacol Ther 2011

Fréquence de l’optimisation pour perte de réponse dans la RCH



Singh et al, Clinicoecon Outcomes Res 2023

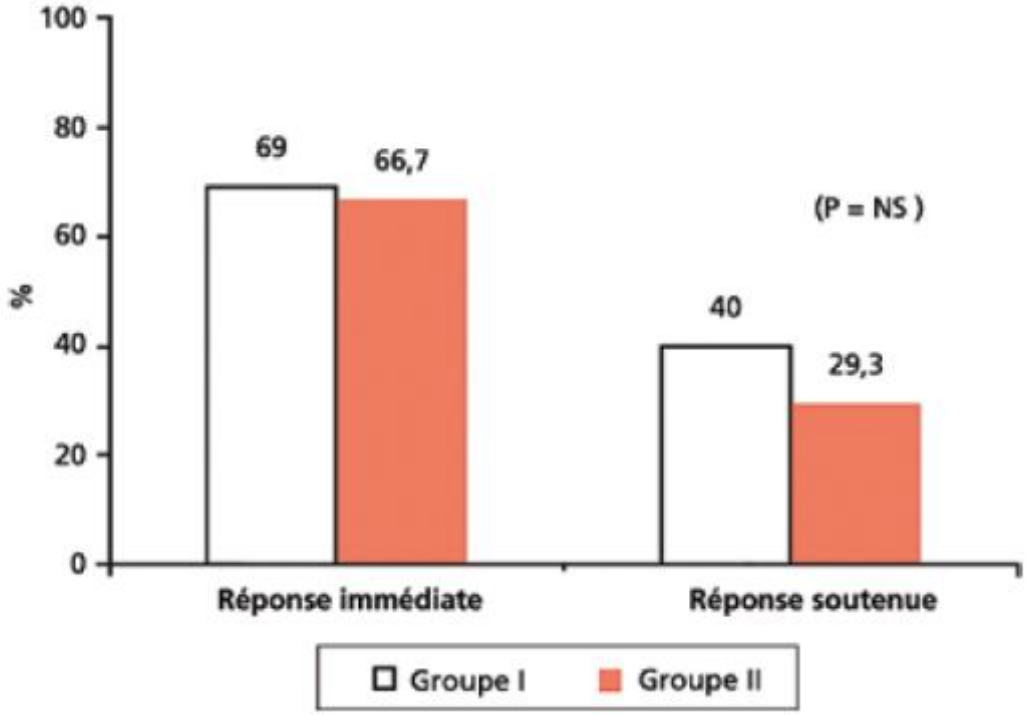
Réponse clinique après optimisation des anti-TNF



Singh et al, Clinicoecon Outcomes Res 2023

Optimisation de l’infliximab

Réponse après optimisation de l’infliximab en cas de perte de réponse secondaire : groupe I (perfusions rapprochées) versus groupe II (augmentation de dose)

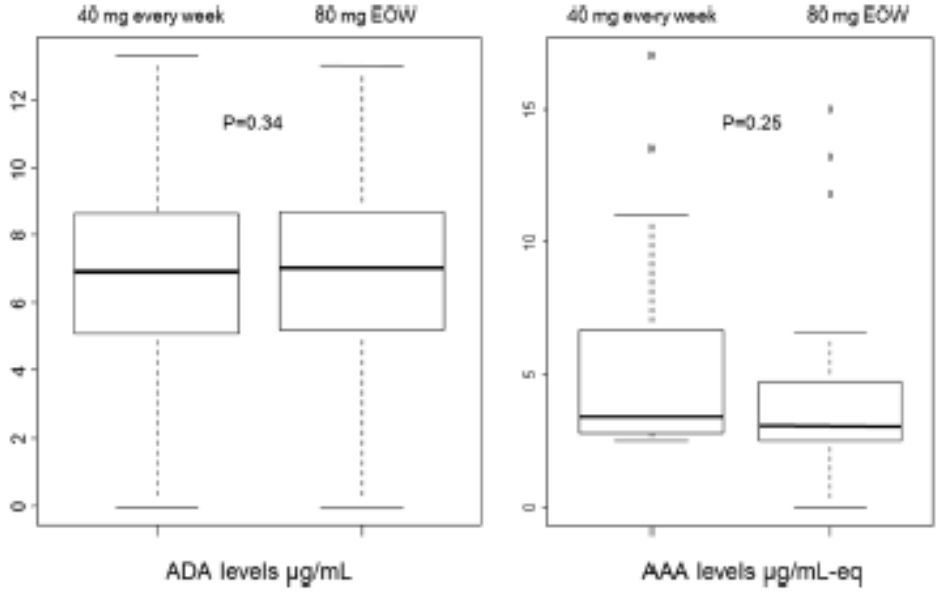


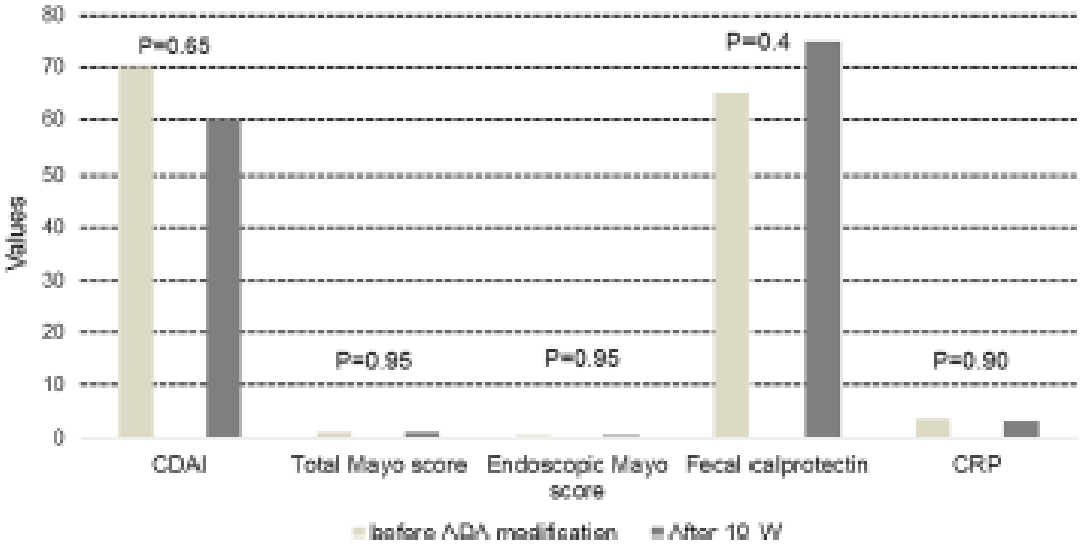
Aliment Pharmacol Ther. févr 2011;33(3):349-57

Mode d’optimisation de l’ADA

No Difference of Adalimumab Pharmacokinetics When Dosed at 40 mg Every Week or 80 mg Every Other Week in IBD Patients in Clinical Remission After Adalimumab Dose Intensification

Stephane Paul[1,2] · Nicolas Williet[3] · Stéphane Nancey[4,5,6] · Pauline Veyrard[3] · Gilles Boschetti[4,5,6] · Jean-Marc Phelip[3] · Bernard Flourie[4,5,6] · Xavier Roblin[2,3,4]

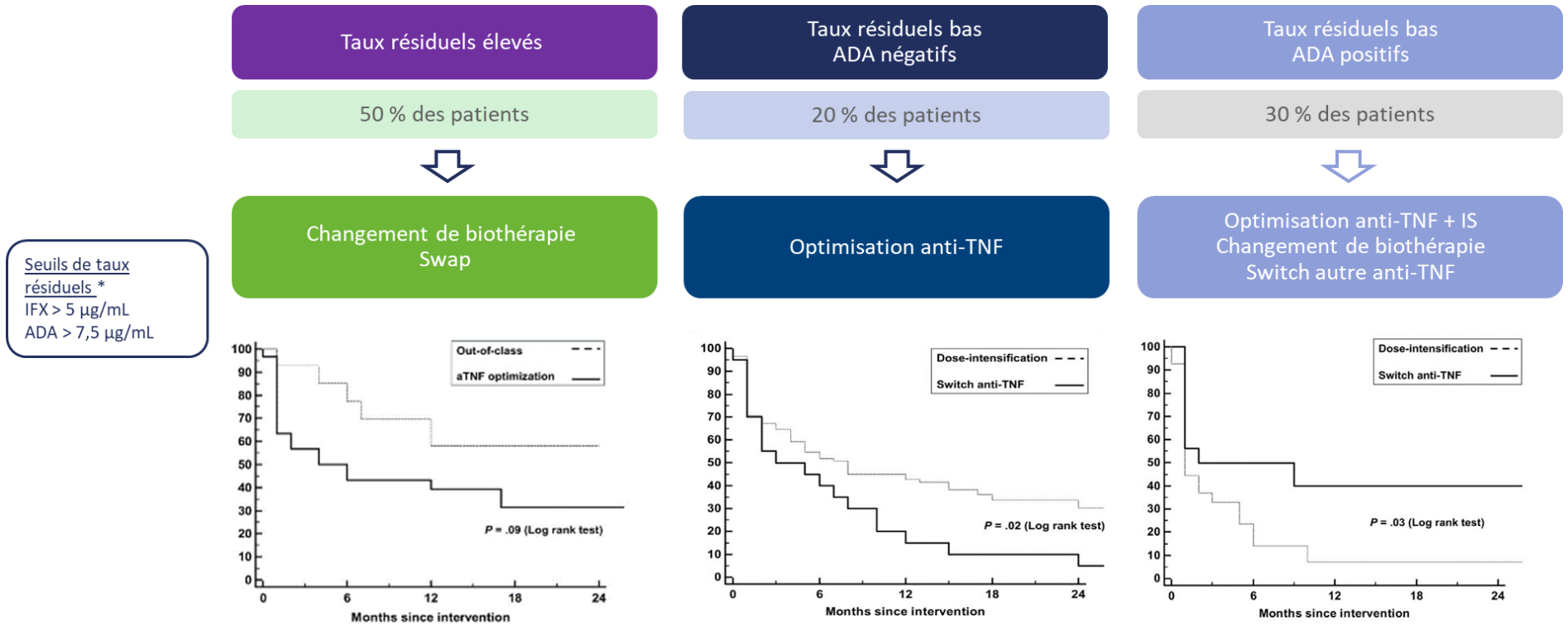




Paul et al, Dig Dis Sci 2021

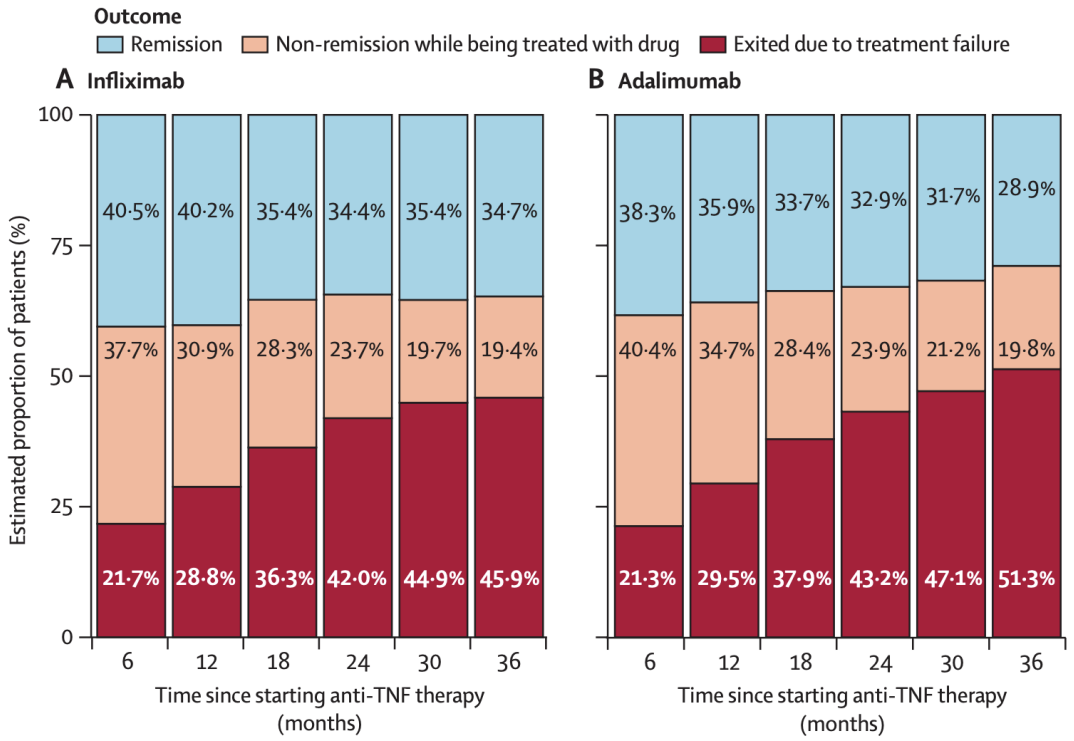
Algorithme thérapeutique en cas de perte de réponse sous anti-TNF: dosages « réactifs »

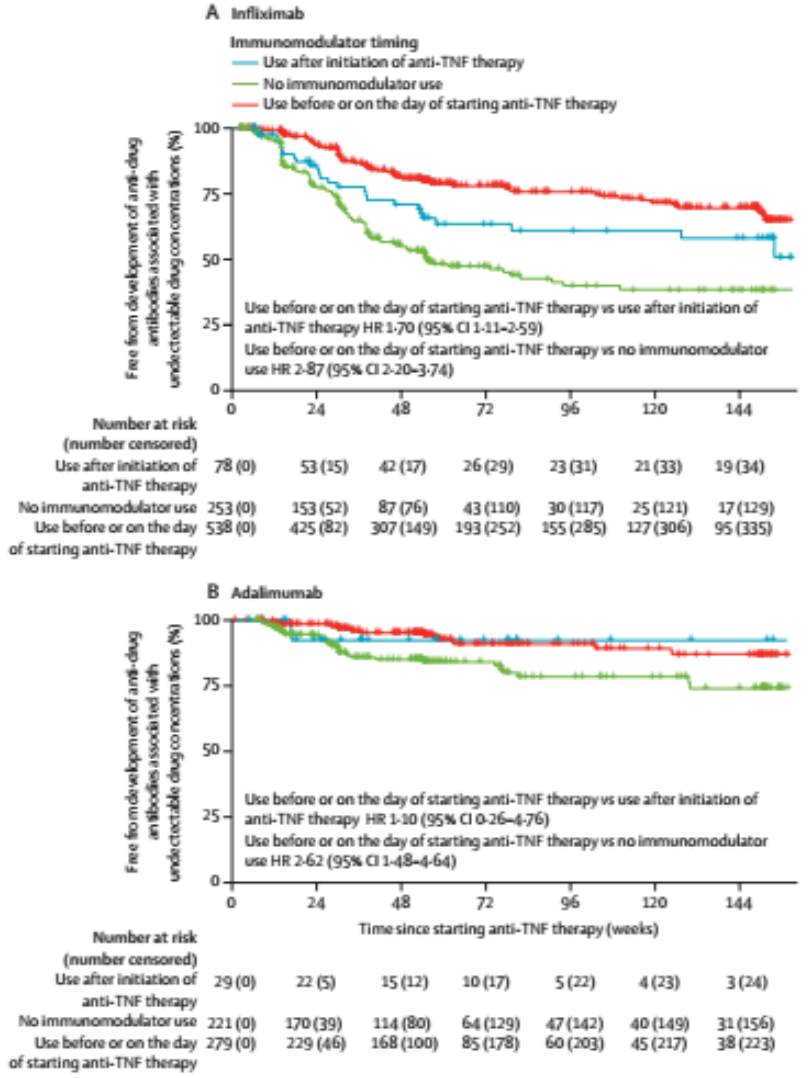
	Anticorps négatifs	Anticorps positifs
Taux résiduels élevés	Changement de classe thérapeutique	
Taux résiduels bas	Optimiser l'anti-TNF	Switcher vers un autre anti-TNF (en combothérapie) ou rajout d'un immunosuppresseur (et optimiser)



Roblin X, et al. Am J Gastroenterol. 2014; Yanai H, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;Feuerstein JD, et al. AGA guidelines. Gastroenterology. 2017

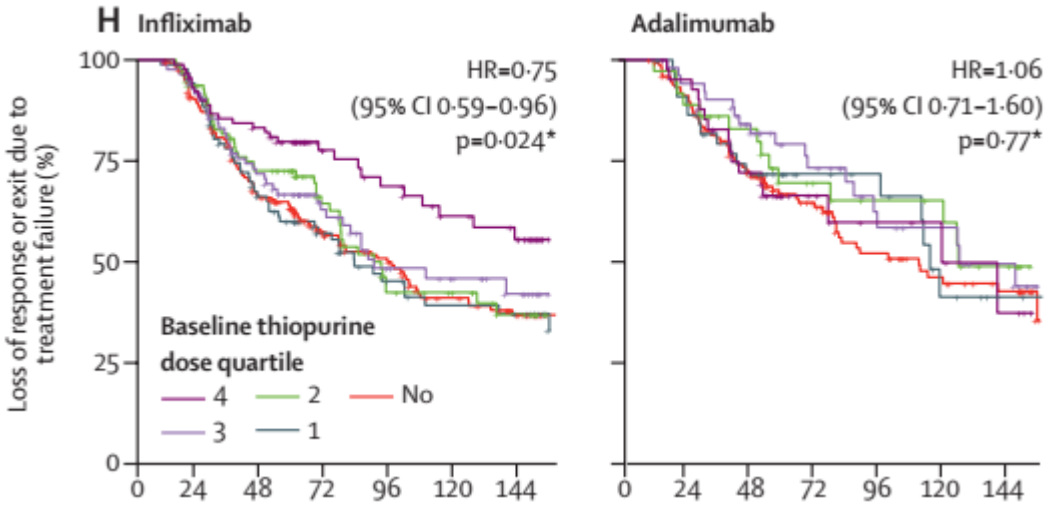
PANTS: anti-TNF dans la maladie de Crohn



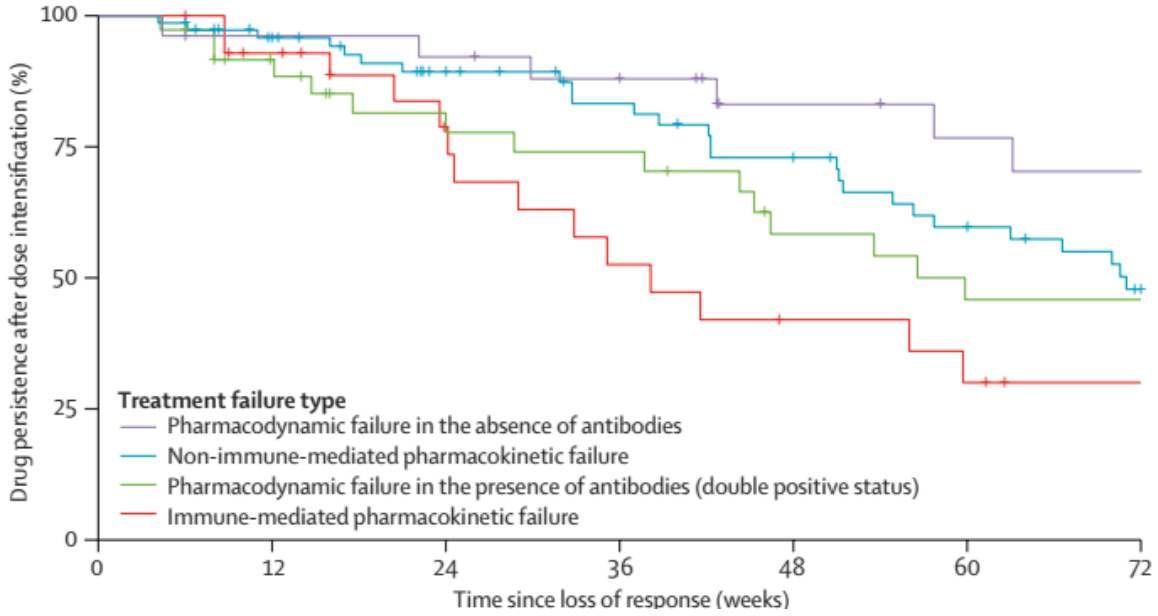


Chanchlani et al. Lancet Gastro Hepatol 2024

PANTS: anti-TNF dans la maladie de Crohn



Posologie de thiopurine en comboTT



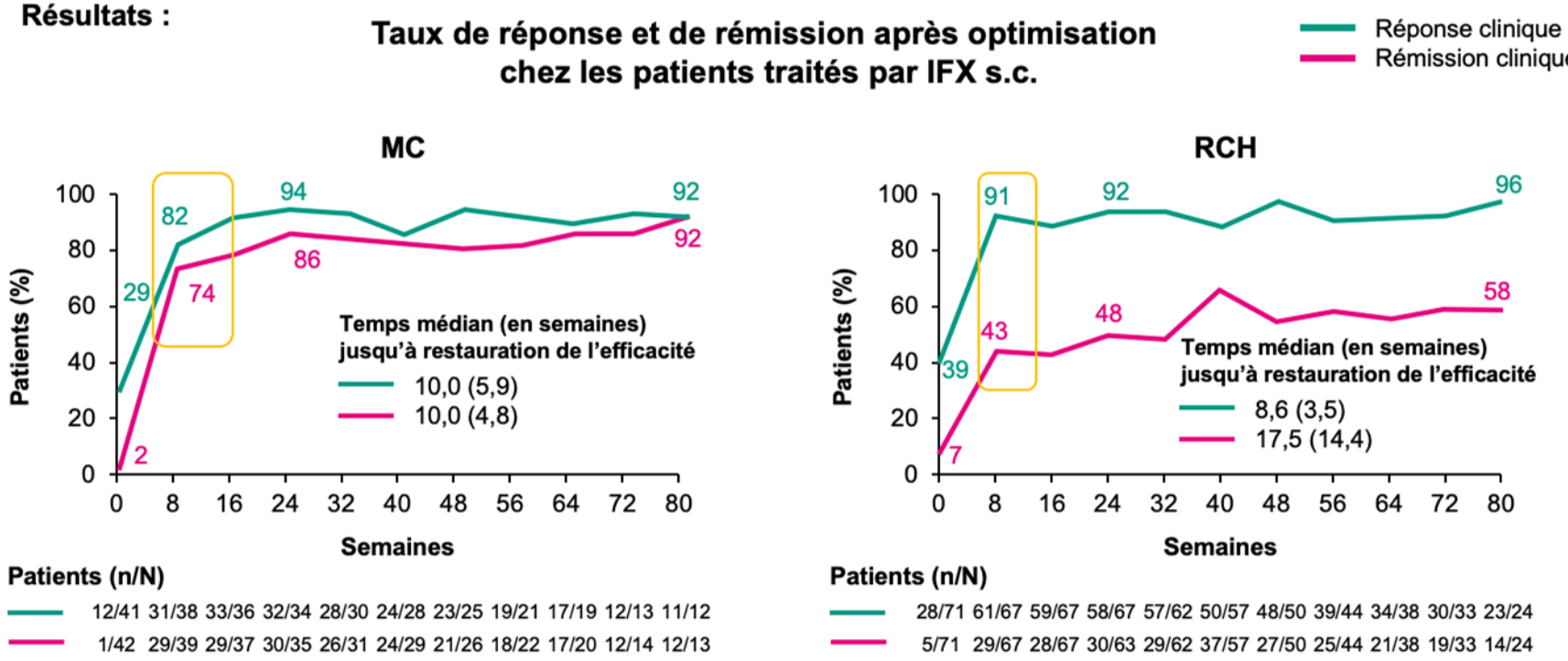
Persistance de l'IFX après son optimisation selon le mécanisme de l'échec

Chanchlani et al. Lancet Gastro Hepatol 2024

Optimisation de l'IFX sous-cutané?

- **Méthode :**
  - Analyse post hoc des phases d'extension des études d'enregistrement de l'IFX s.c. (CT-P13) LIBERTY-UC et LIBERTY-CD
  - Évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'optimisation de l'IFX s.c. passant de 120 à 240 mg toutes les 2 semaines en cas de perte de réponse secondaire
  - 237 patients souffrant de rectocolite hémorragique (RCH) et 180 de maladie de Crohn (MC) : 71 optimisations dans la RCH (30 %) et 37 dans la MC (20,6 %)
- **Résultats :**

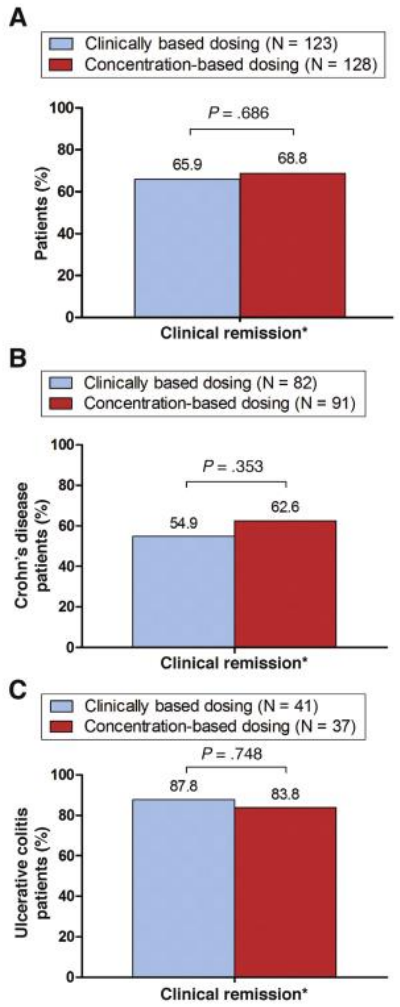
Taux de réponse et de rémission après optimisation chez les patients traités par IFX s.c.



Gastroenterology 2024;167:919–933

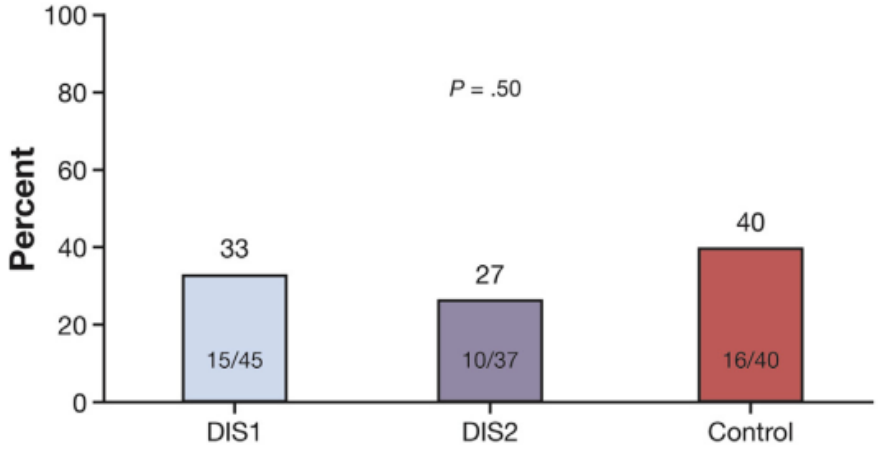
Intérêt des dosages « pro actifs »?

TAXIT



Gastroenterology 2015;148:1320–1329

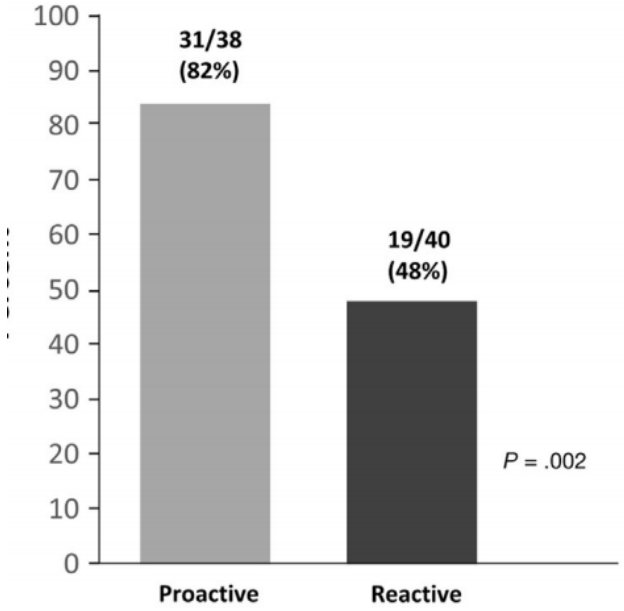
TAILORIX



Rémission clinique sans corticoïdes entre S22 et S52

Gastroenterology 2018;154:1343–1351

Pediatrie

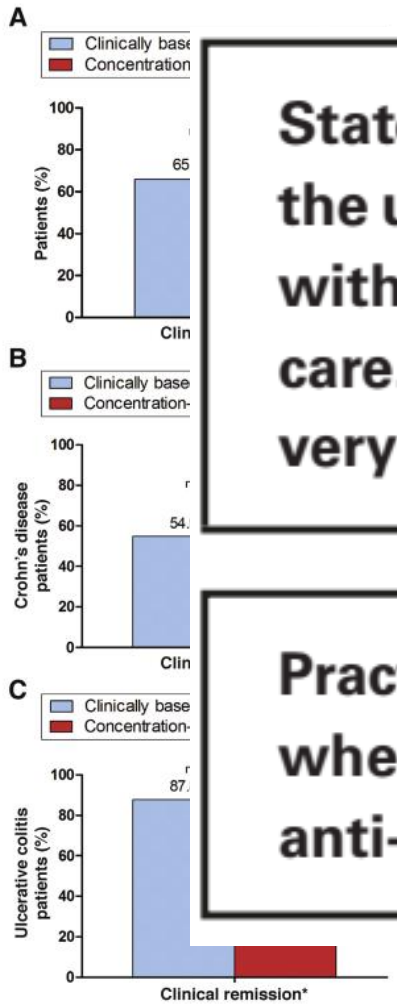


Rémission clinique soutenue entre S8 et S72

Gastroenterology 2019;157:985–996

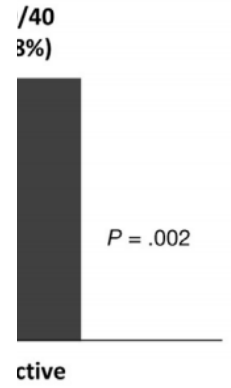
Intérêt des dosages « pro actifs »?

TAXIT **TAILORIX** **Pediatrie**



Statement 8.1. There is insufficient evidence to recommend the use of proactive therapeutic drug monitoring. compared with reactive therapeutic drug monitoring or standard of care. when using anti-TNF agents [weak recommendation, very low-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Practice Point 1: Therapeutic drug monitoring may be used when optimising dose in patients with CD treated with anti-TNF therapy. [Consensus: 94%]



soutenue
72

Gastroenterology 2015;148:1320–1329 *Journal of Crohn's and Colitis*, 2024, **18**, 1531–1555 Gastroenterology 2019;157:985–996

Cas particulier de la maladie fistulisante anale?

Cohorte rétrospective = un seuil à 10 µg/ml?

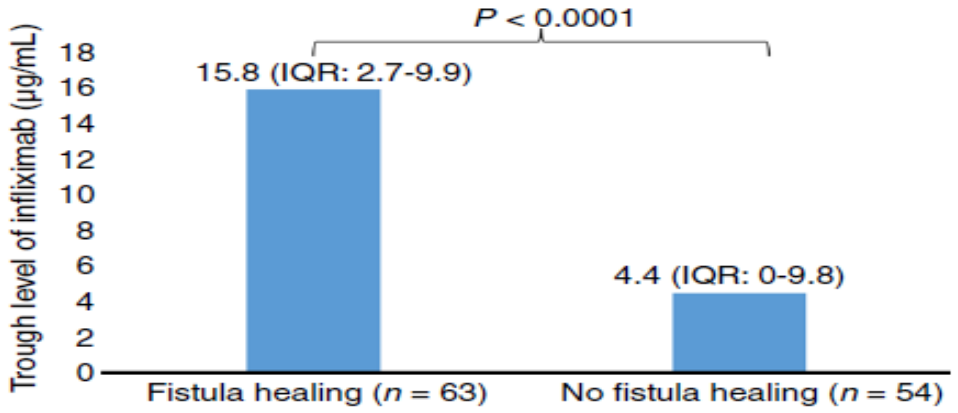
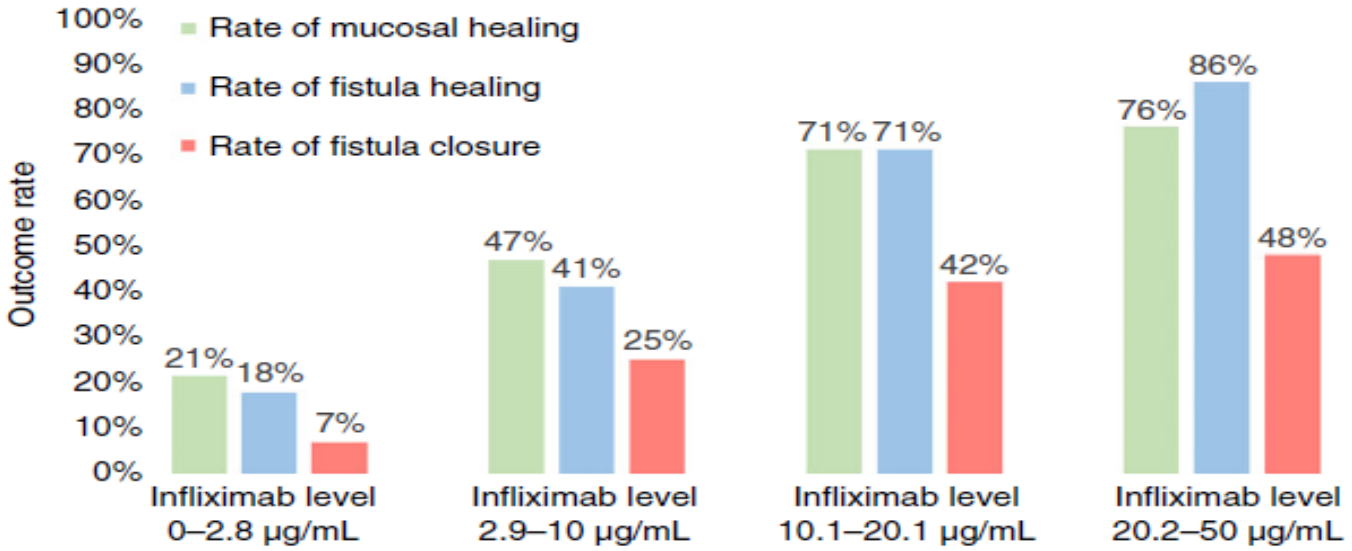


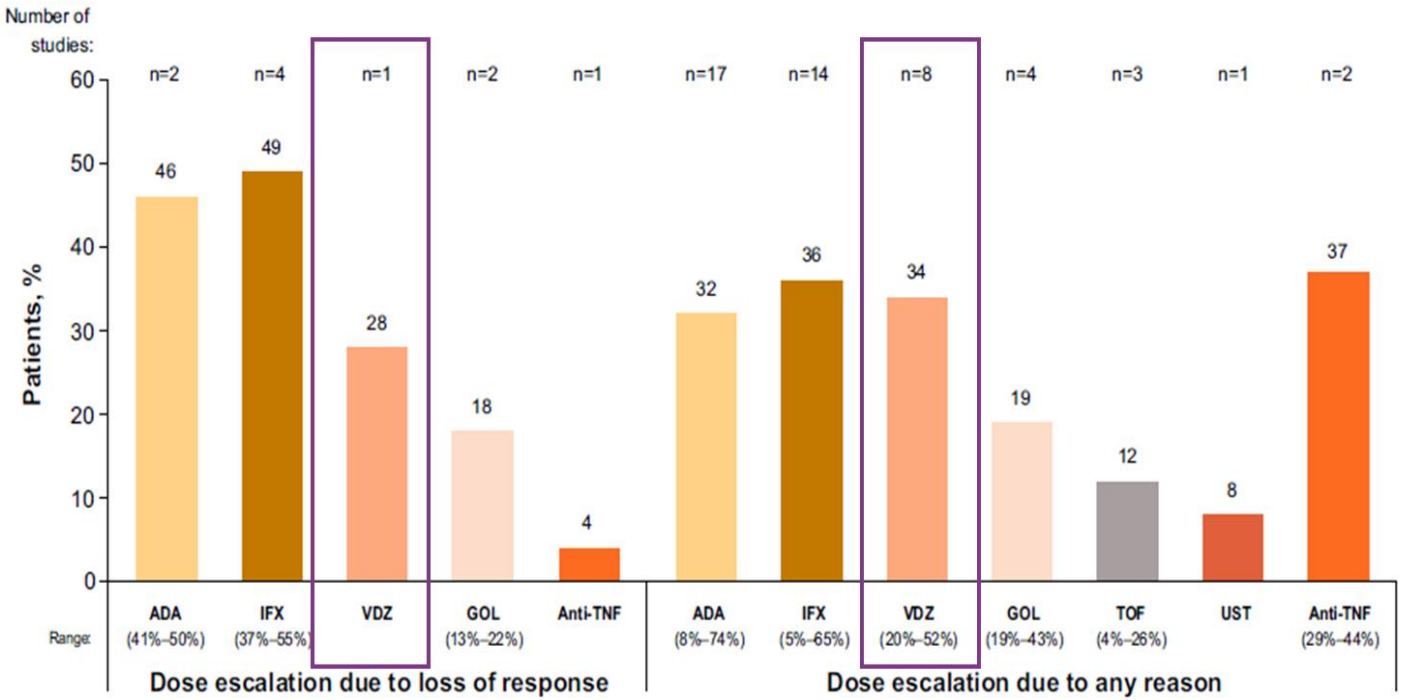
Figure 1 | Difference in median trough infliximab levels between the group with and without fistula healing



Yarur et al. APT 2017

Données prospectives et interventionnelles?

Fréquence de l'optimisation du VDZ pour perte de réponse dans la RCH



- 300 patients
- 3 ans de suivi
- 50% d'échappement et d'optimisation du VDZ IV/4 semaines

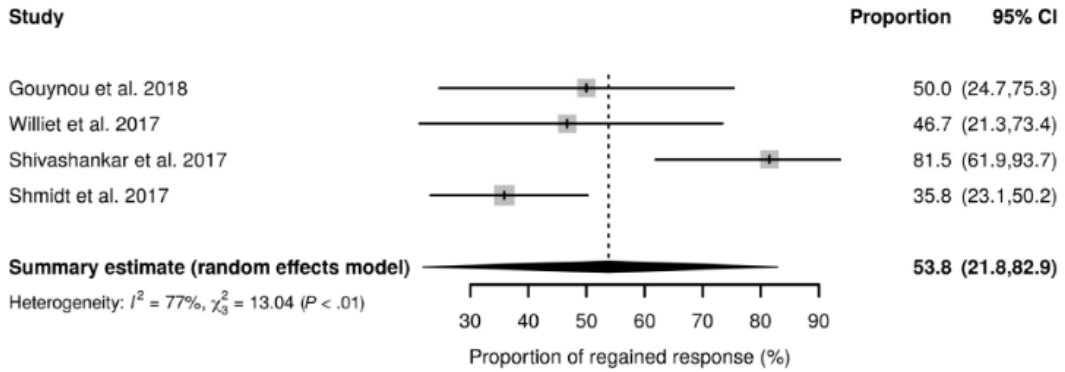
Singh et al, Clinicoecon Outcomes Res 2023

Aliment Pharmacol Ther. 2019;50:40–53.

Réponse clinique après optimisation du VDZ

Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Intensification to Restore Response in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis

Laurent Peyrin-Biroulet,[*] Silvio Danese,[‡,§] Marjorie Argollo,[§,‖] Lieven Pouillon,[*,¶] Spyros Peppas,[#] Marien Gonzalez-Lorenzo,[‡,§] Theodore Lytras,[**] and Stefanos Bonovas[‡,§]

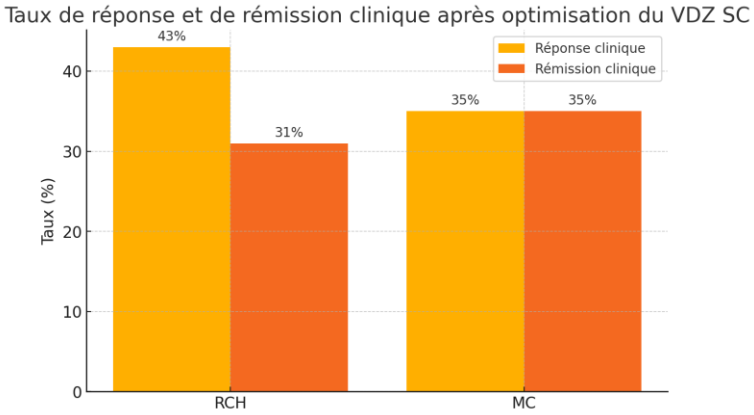


GEMINI : les taux de réponse et de rémission à l'optimisation toutes les 4 semaines IV étaient respectivement de 41 % et 28 %

Pas de bénéfice démontré à ajouter un immunosuppresseur

OPTIVEDO **GETAID**

- N=154 (52 avec une MC et 102 avec une RCH)
- l'optimisation était par VDZ 108mg SC/semaine.
- La réponse clinique à 3 mois, sans corticoïdes
- Persistance du VDZ optimisé: 50 % dans les 12 mois pour la MC et dans les 8 mois pour la RCH

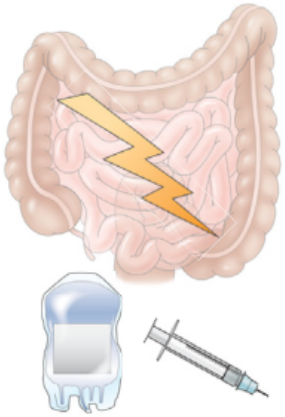


J Crohns Colitis. 2016;jjw177.

ECCO 2025 P Wils P0706

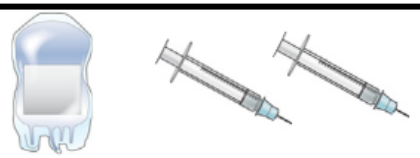
Ustekinumab : IV ou 90 mg/4 semaines en cas de perte de réponse?

Ustekinumab dose escalation in those with active disease despite standard dose induction and maintenance **captures clinical response in majority** of patients with **Crohn's disease**



925 patients with **CD** with **inadequate response**, or loss of response, with standard ustekinumab dosing

Ustekinumab dose escalation



Re-induction and/or dose interval shortening

Capturing Response	
Clinical Response	55%
Steroid-free Clinical Remission	40%
Endoscopic Response	61%
Normalized CRP	21%

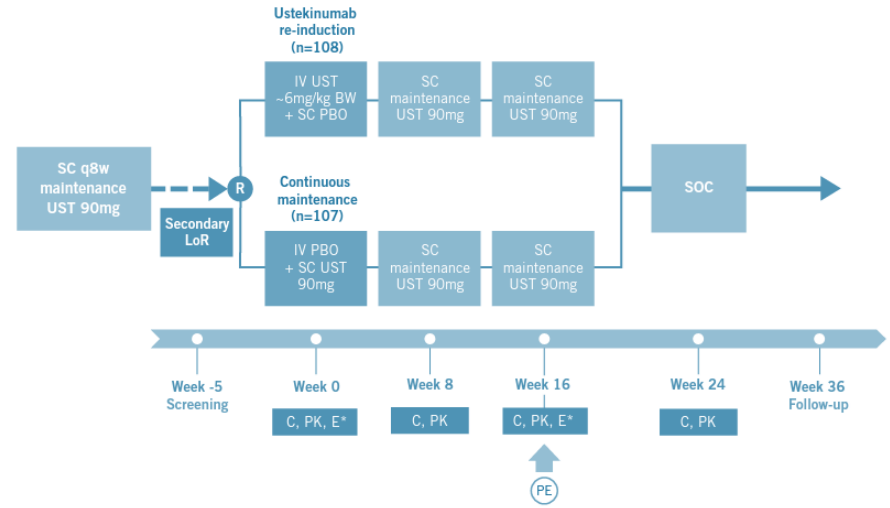
Clinical Gastroenterology and Hepatology

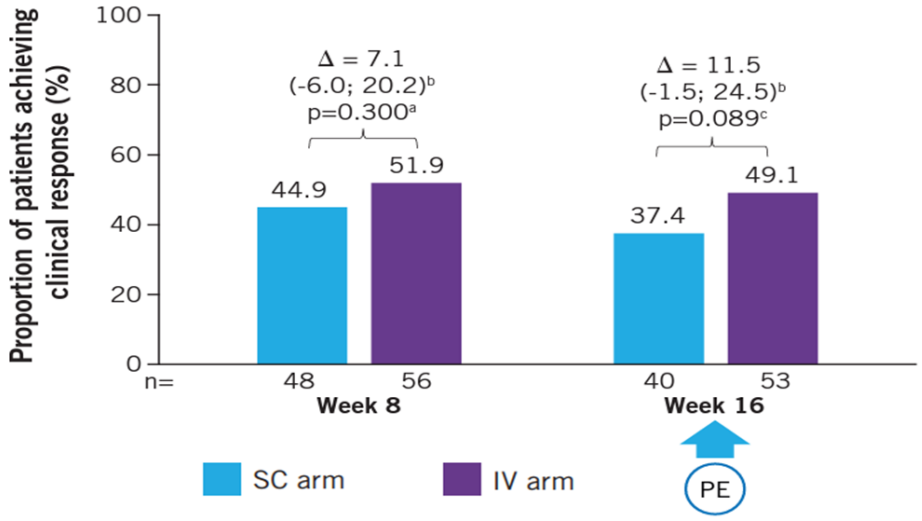
Pas de bénéfice démontré à ajouter un immunosuppresseur

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2022;20:2728–2740

Ustekinumab : réinduction IV en cas de perte de réponse?

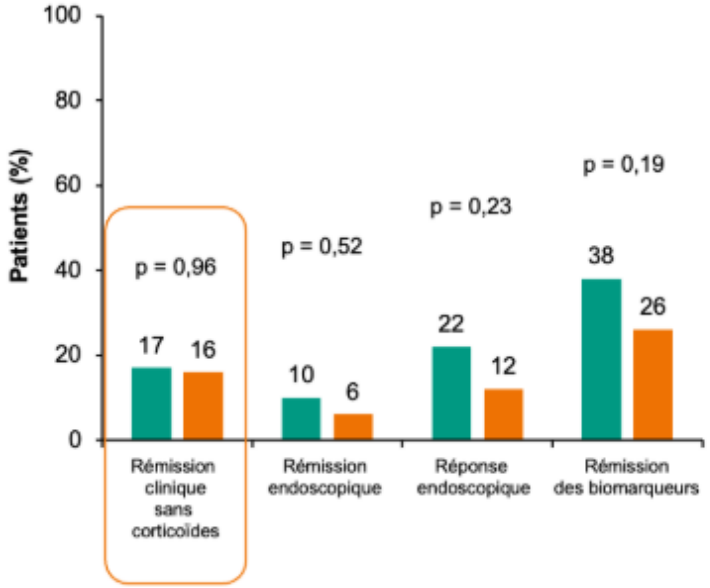
Etude POWER

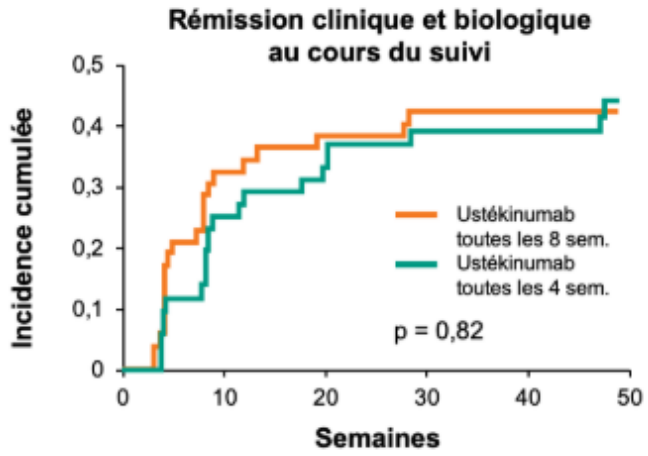




Schreiber S, et al. ; JCC 2023, 17 (1), P436

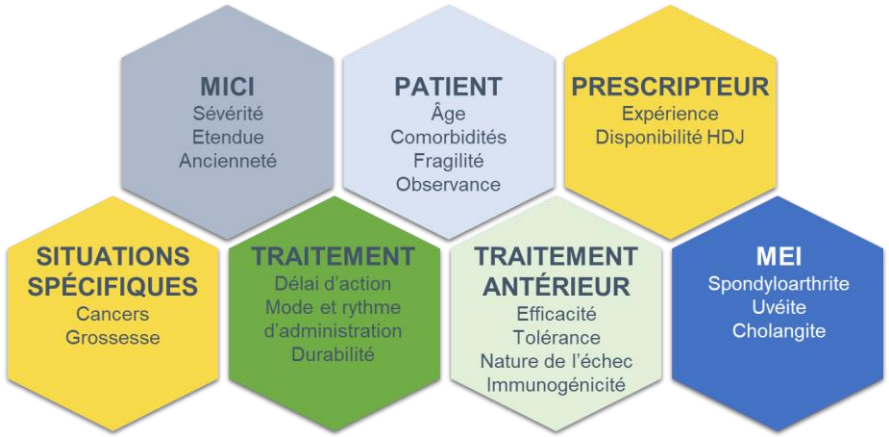
Essai randomisé





ECCO 2025 : Bossuyt P et al., abstr. OP35, actualisé

Optimisation ou « swap »?



Caractéristiques MICI

Profil de la MICI
Légère, sévère, multi-opérée, réfractaire, première ou Xieme ligne…

MEI

Profil de la molécule
Mono-combo, rapide, lente….

Caractéristiques Patient

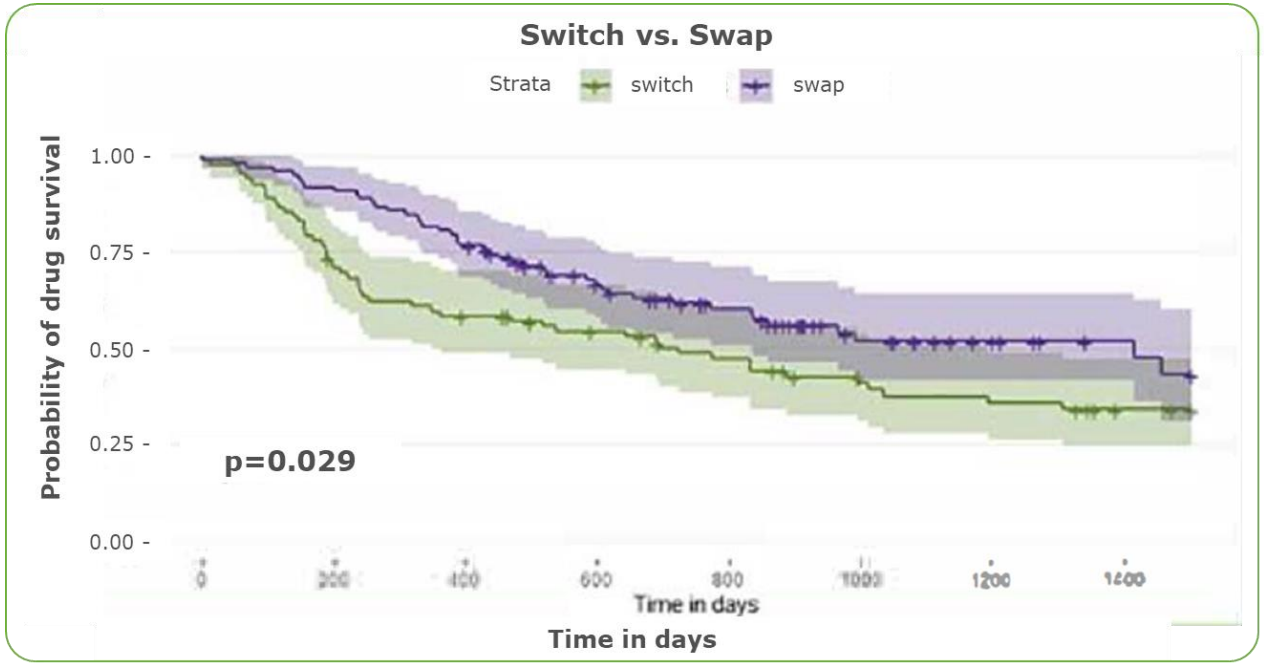
âge

Comorbidités
Cancer, diabète, cardiovasculaires

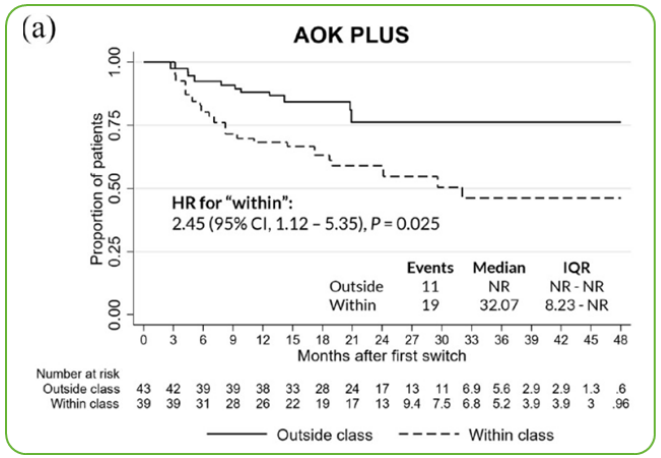
Pas de données optimisation vs SWAP

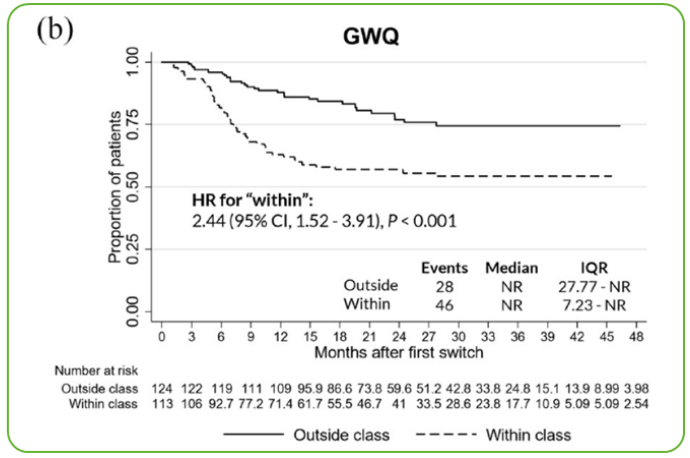
Swap > optimisation?

- Persistance médiocre après optimisation
- Si ANTI-TNF = souvent en combothérapie avec IS
- Changer de classe > rester dans la classe



Bartalucci G, et al. Presented at ECCO2024. P245.





Ther Adv Gastroenterol. 2022;15:1-13.

Points forts

- Il n'y a pas d'intérêt démontré à optimiser les biothérapies lors de l'induction, à l'exception de l'infliximab chez les patients ayant une colite aiguë grave et une hypoalbuminémie (<25 g/L)

- Le dosage pro-actif des taux sanguins d'anti-TNF n'est pour l'heure pas recommandé

- En cas de perte de réponse à un anti-TNF, le dosage des taux sanguins d'anti-TNF et des anticorps anti-médicament peut aider à adapter la stratégie d'optimisation

- En cas d'échappement thérapeutique immunogène à un anti-TNF, la prescription d'un autre anti-TNF, si elle est choisie, doit être associée à un immunosuppresseur

- En cas de perte de réponse à une biothérapie, son optimisation permet de récupérer une réponse thérapeutique chez près d'un patient sur 2.

JFHOD
JFHOD.COM
26-28 MARS 2025 - PALAIS DES CONGRÈS DE PARIS