

# Comment prendre en charge un malade en perte de réponse aux anti-TNF ?

Pr Matthieu Allez

Hôpital Saint-Louis, Paris, France

Service d'Hépato-Gastroentérologie  
INSERM Avenir U940  
Université Diderot Paris VII

**ReMind**



# Conflits d'intérêt

Abbvie, MSD, Pfizer, Novo Nordisk, Janssen, GSK,  
Ferring

# Objectifs pédagogiques

- Connaitre les limites des traitements anti-TNF dans les MICI
- Savoir reconnaître une perte de réponse au cours d'un traitement anti-TNF, et connaître les pièges dans l'interprétation d'une perte d'efficacité
- Savoir optimiser un traitement anti-TNF
- Connaître les options thérapeutiques en cas de perte de réponse ou d'intolérance à un traitement anti-TNF
- Connaître les biothérapies dont le développement est avancé et qui devraient être disponibles dans les deux prochaines années

# **Les limites des anti-TNF dans les MICI**

# Anti-TNF failures in IBD

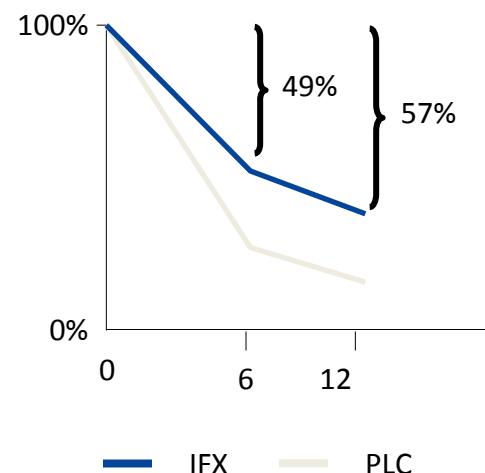
- **Approximately 1/3 of patients do not show primary response and 2/3 do not show remission**
- In placebo-controlled trials, about 50% of patients lost response over 1 year
- Treatment optimization with increased dose or shortened interval allowed to recover response in 50-90% of the patients
- **In literature reviews, yearly loss of response despite optimization was 13% for IFX and 20% for ADA**

Allez M, et al. JCC 2010  
Gisbert JP, Panes J. Am J Gastroenterol. 2009  
Billioud V, et al. Am J Gastroenterol 2011

# Loss of response to anti-TNF in RCTs

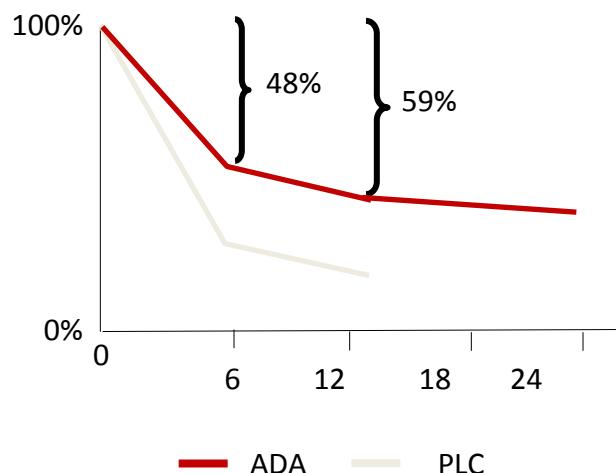
ACCENT I<sup>1</sup>

CDAI 70 and 25 %  
(week 30)



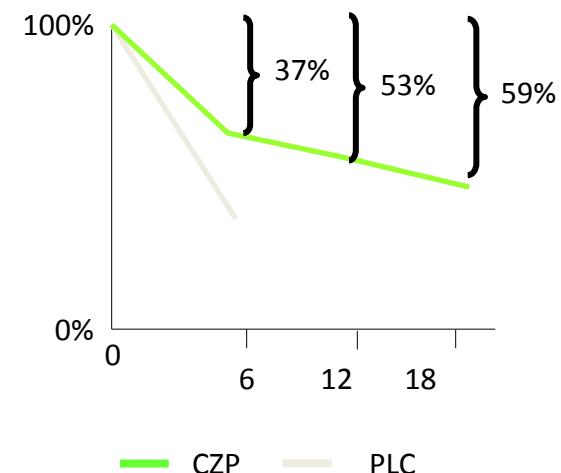
CHARM<sup>2</sup>

CDAI 70  
(week 26)



PRECiSE 2-3<sup>3</sup>

CDAI 100 and HBI\*  
(week 26)

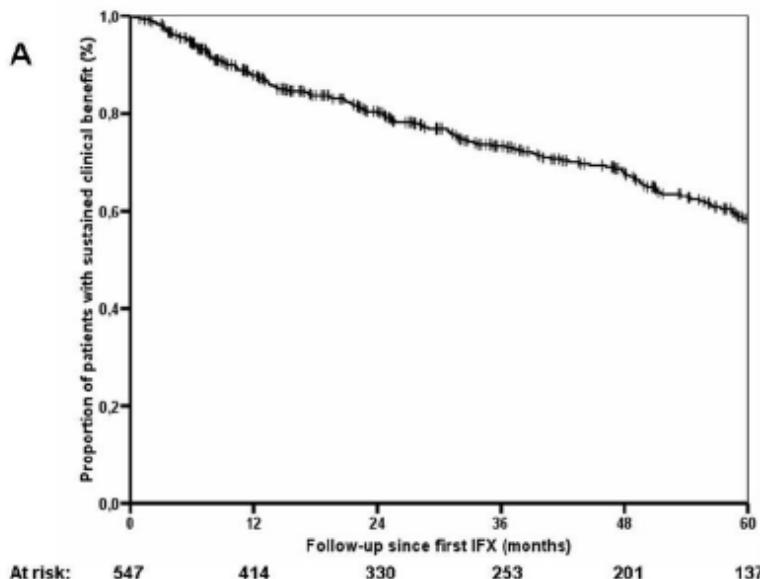


\* open label after 6 months, Harvey-Bradshaw Index)

# Long-term outcome of treatment with infliximab

Leuven cohort  
(n=614, median follow-up 55 months)

Sustained clinical benefit in  
patients who initially  
responded (n=547)



## Failures

- **10.9% of patients were primary non-responders to IFX**
- **70 patients (12.8%) had to stop IFX due to side effects and 118 (21.6%) due to loss of response**

**Savoir reconnaître une perte de réponse  
au cours d'un traitement anti-TNF, et  
connaître les pièges dans l'interprétation  
d'une perte d'efficacité**

## Management of loss of response (LOR)

- When assessing LOR, the first step consists to identify and confirm the presence of active IBD rather than a complication (fixed stenosis, abcess, superimposed infection)

Allez et al, JCC 2010; Chowers et al, JCC 2010

# Perte de réponse aux anti-TNF, que faire en pratique clinique?

- **Vérifier l'activité de la maladie**
  - Présentation clinique
  - Marqueurs biologiques de l'inflammation
  - Endoscopie
  - Imagerie
- **Vérifier que le patient reçoit les injections!**
- **Des pièges à connaître**
  - Inflammation non liée à la MICI:
    - Infections: Clostridium difficile, ...
    - Autre origine: vascularite, ischémie...
  - Complications
    - Sténoses
    - Fistules/abcès
    - Cancers
  - Autres
    - SII
    - Intolérance médicamenteuse
    - Amylose
    - Pullulation microbienne
    - Résections intestinales

# Mr S., 27 ans

MC, diagnostic en 1995 (abcès à répétition)

Fistule complexe, avec atteinte rectale, multiple drainages

Infliximab débuté en 2003

2005: dyschésie, sténose distale (dilatation sous anesthésie, biopsies négatives)

Infliximab poursuivi

2006: dyschésie, amélioration partielle après optimisation

Deux mois plus tard; dysurie

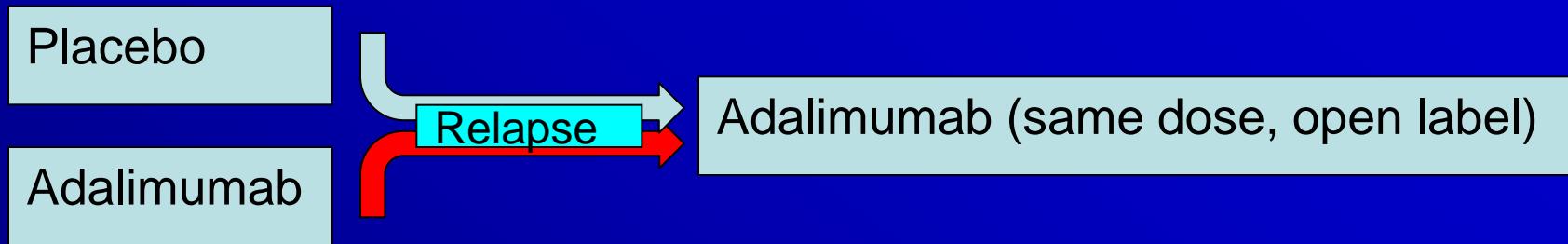
IRM: épaissement, infiltrations, pas de collection

⇒ Examen sous AG, biopsies

**Adenocarcinome**

**La perte de réponse des anti-TNF n'est pas liée uniquement à l'immunogénicité!**

# Sub-analysis of CHARM adalimumab trial



**23 % of patients flaring on blinded active adalimumab respond to same drug at same dose open label...**

Verify if symptoms justify intervention (wait & see)

# **Savoir optimiser un traitement anti-TNF**

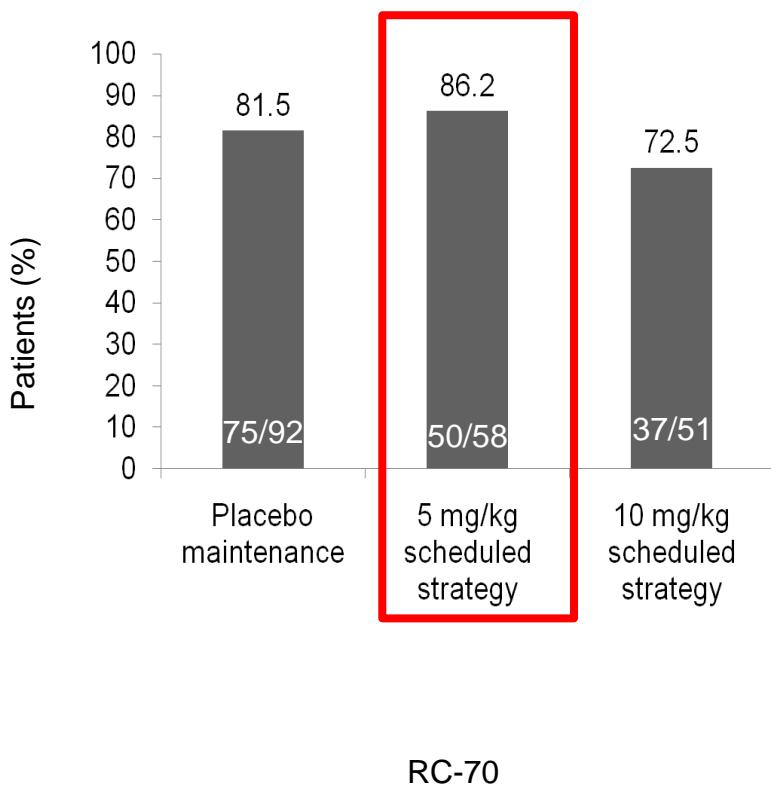
## Management of loss of response (LOR)

- Treatment can be optimized by shortening the dosing interval or increasing the dose
- When loss of response is confirmed, **anti-TNF agents should be optimized before switching** to another anti-TNF or to another therapeutic agent
- Another option is to start or resume **immunosuppressants** (thiopurines, methotrexate)

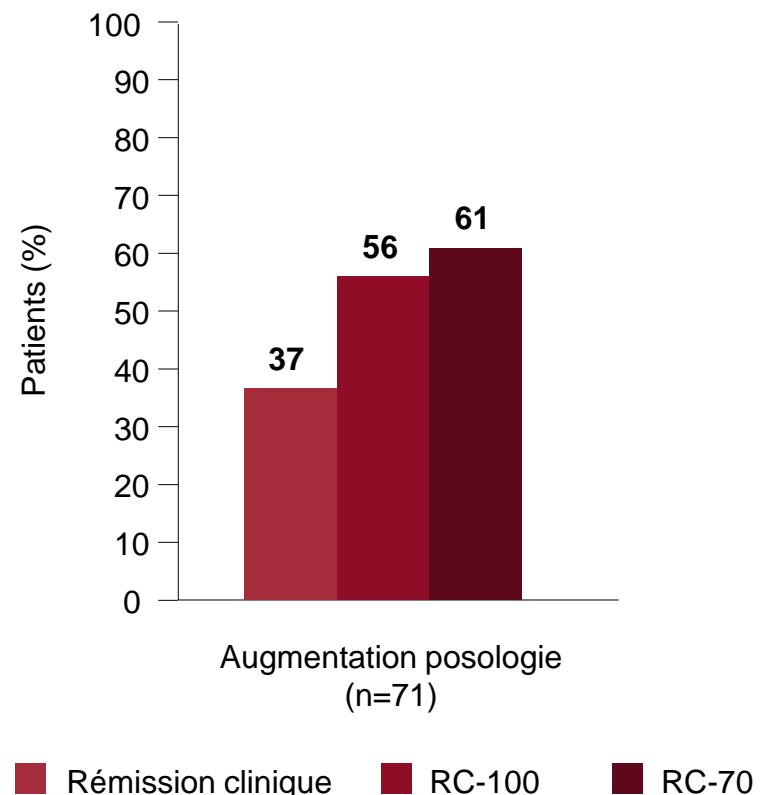
Allez et al, JCC 2010; Chowers et al, JCC 2010

# Optimisation des anti-TNF

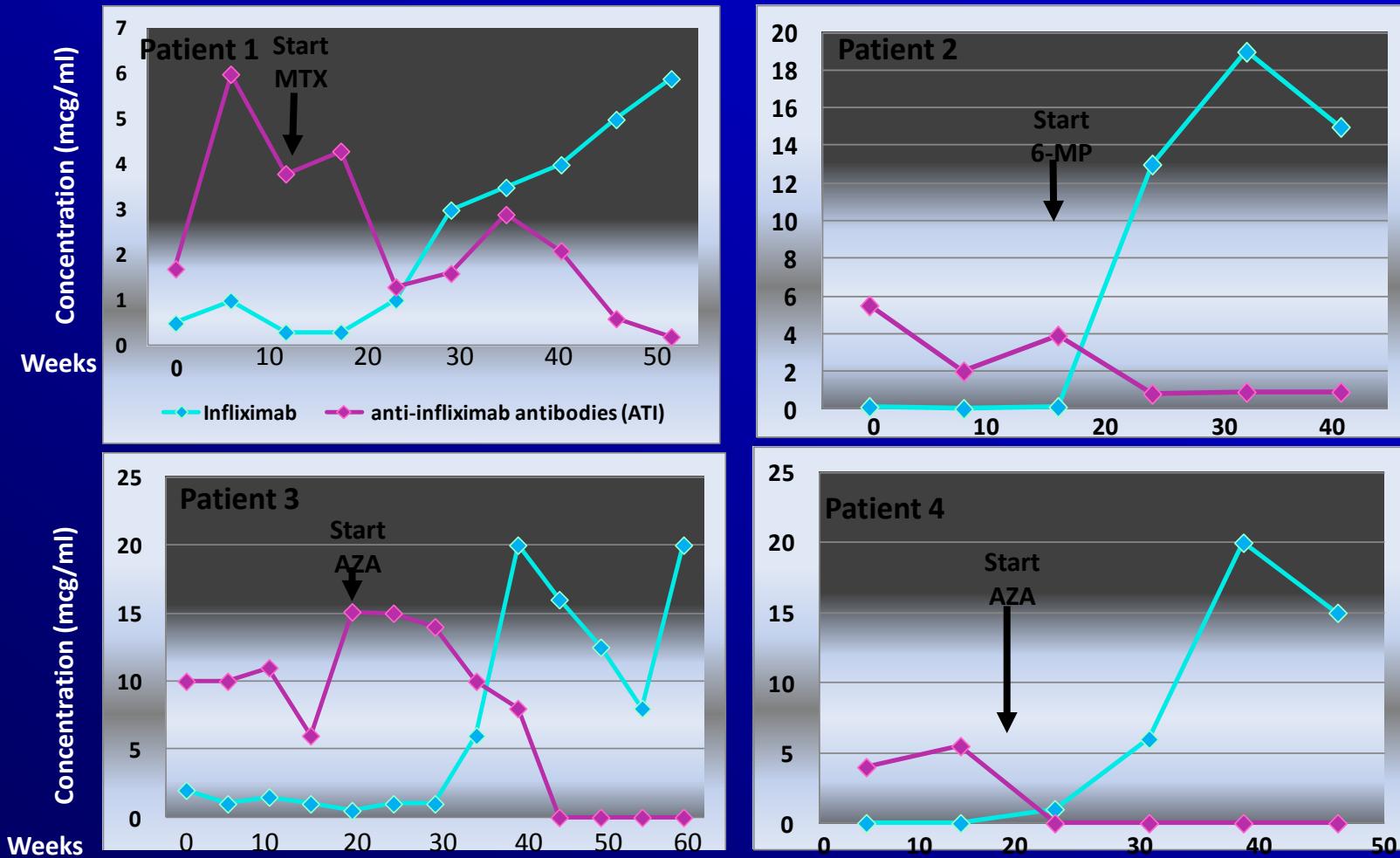
Infliximab, ACCENT 1



Adalimumab, CHARM



# Adding immunomodulator can revert immunogenicity



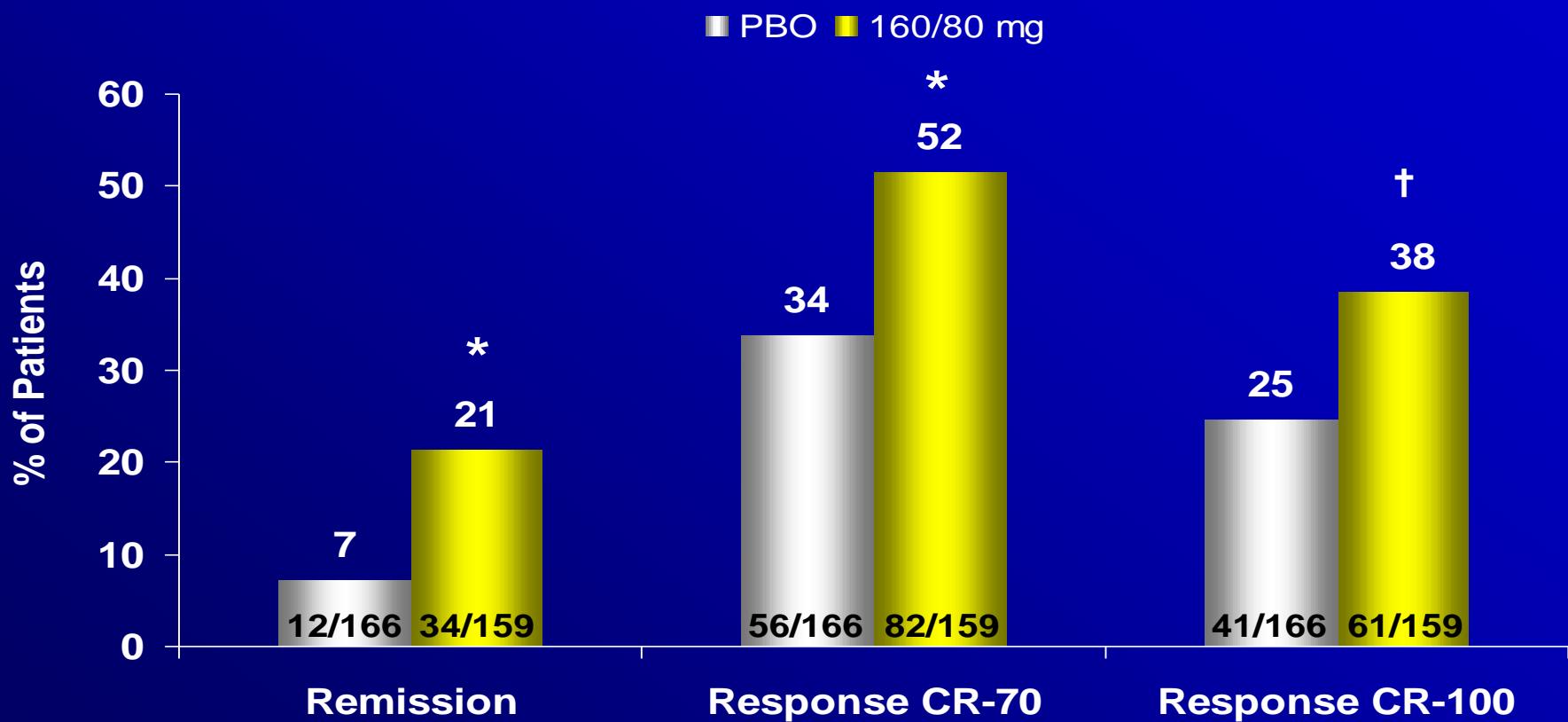
# **Connaître les options thérapeutiques en cas de perte de réponse ou d'intolérance à un traitement anti-TNF**

# Les options thérapeutiques

- Chirurgie
  - Résections segmentaires, stricturoplasties
- Corticothérapie
- Traitements locaux
- Immunosuppresseurs
  - Thiopurines, méthotrexate
  - Cyclosporine, tacrolimus, ... thalidomide
- Biothérapies
  - in-class Vs. out-of-class
- Thérapies cellulaires
  - Autogreffe, ...

# Managing loss of response – Switching anti-TNF

Efficacy at 4 weeks after switch to adalimumab– GAIN study



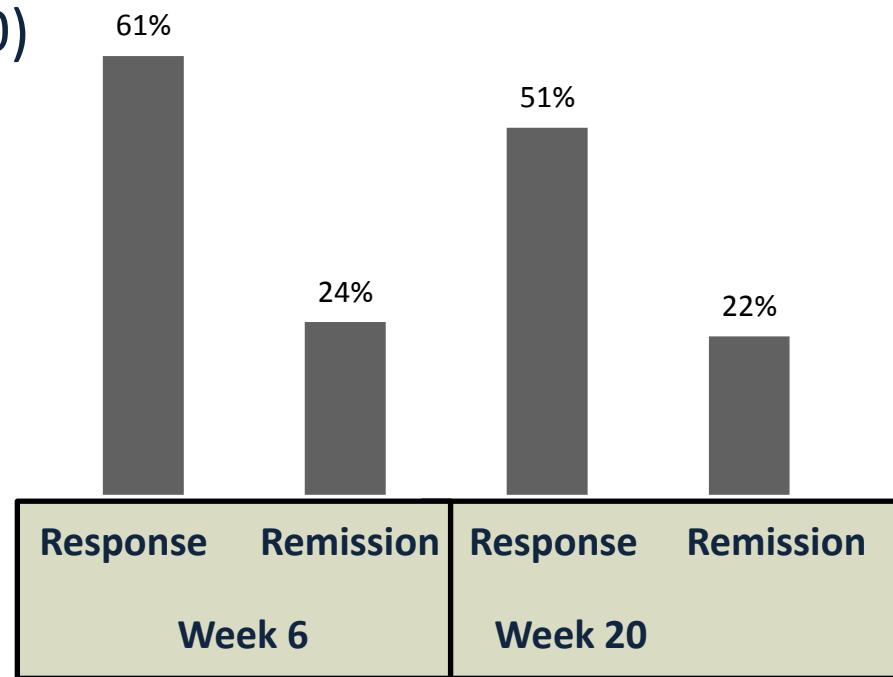
# Efficacy of a third anti-TNF after failure of two previous anti-TNF

Allez M et al. APT 2009

67 patients

Certolizumab pegol (n=40)

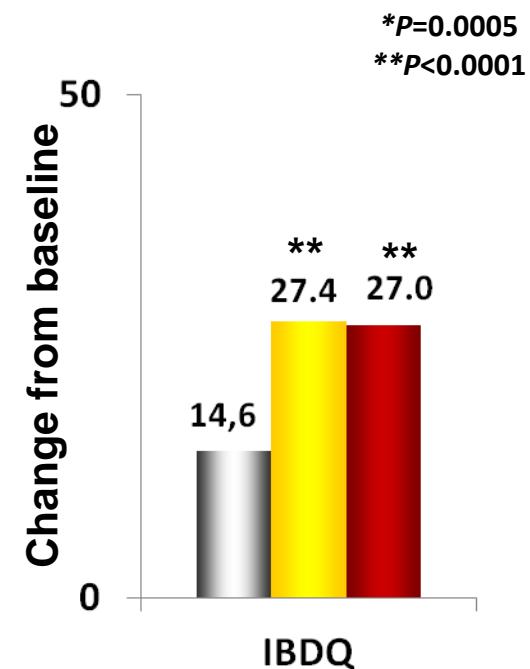
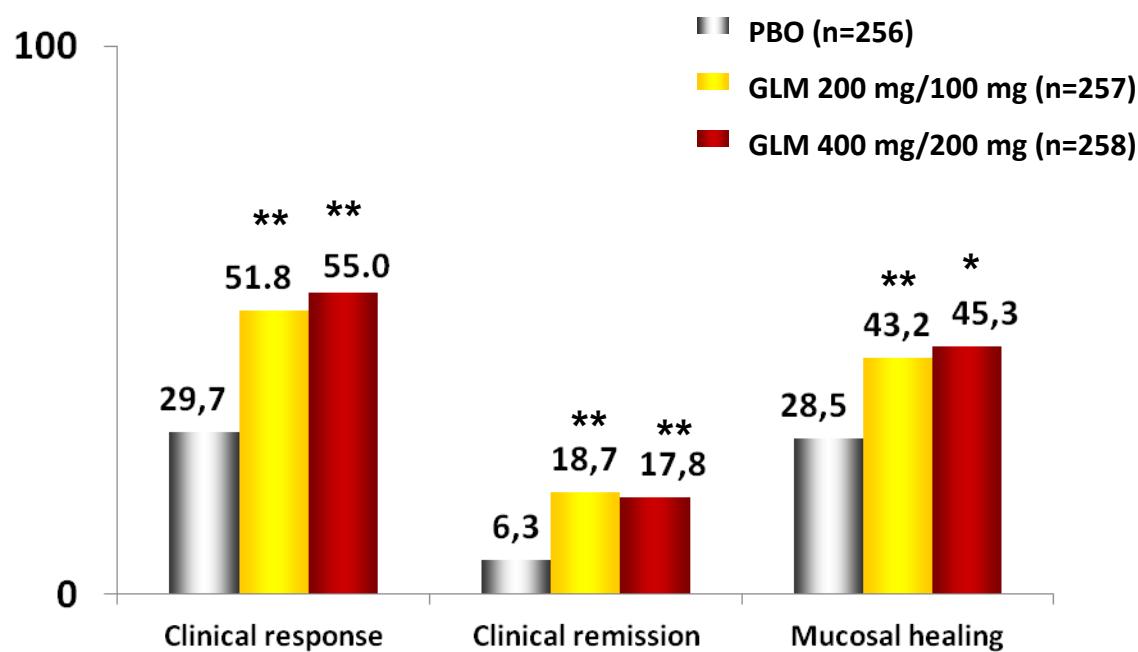
Adalimumab (n=27)



- Response: decreased of HBI of more than 3 points, or clinical benefit as assessed by the clinician; and steroids dosage not increased
- Remission : HBI  $\leq 4$  (or complete absence of symptoms) and no steroids

# Effects of subcutaneous golimumab (GLM) induction therapy in UC patients at 6 weeks

The phase 2/3 PURSUIT SC study evaluated the safety and efficacy of SC GLM in moderate to severe UC patients who are anti-TNF naïve



- SC GLM had a safety profile consistent with that of other anti-TNFs

**Clinical response:** Decrease from baseline in Mayo score by  $\geq 30\%$  and  $\geq 3$  points, with either a decrease from baseline in rectal bleeding subscore of  $\geq 1$  or a rectal bleeding subscore of 0 or 1  
**Clinical remission:** Mayo score  $\leq 2$  points with no individual subscore  $> 1$   
**Mucosal healing:** Endoscopy subscore of 0 or 1

# Physiopathologie des échecs des anti-TNF

## Pharmacocinétique

*Clairance accélérée  
des anticorps  
monoclonaux*

- Clairance immune (immunogénicité)
- Clairance non immune (charge inflammatoire, exsudation digestive, ...)

## Immunologique

- *Autres voies de l'inflammation*

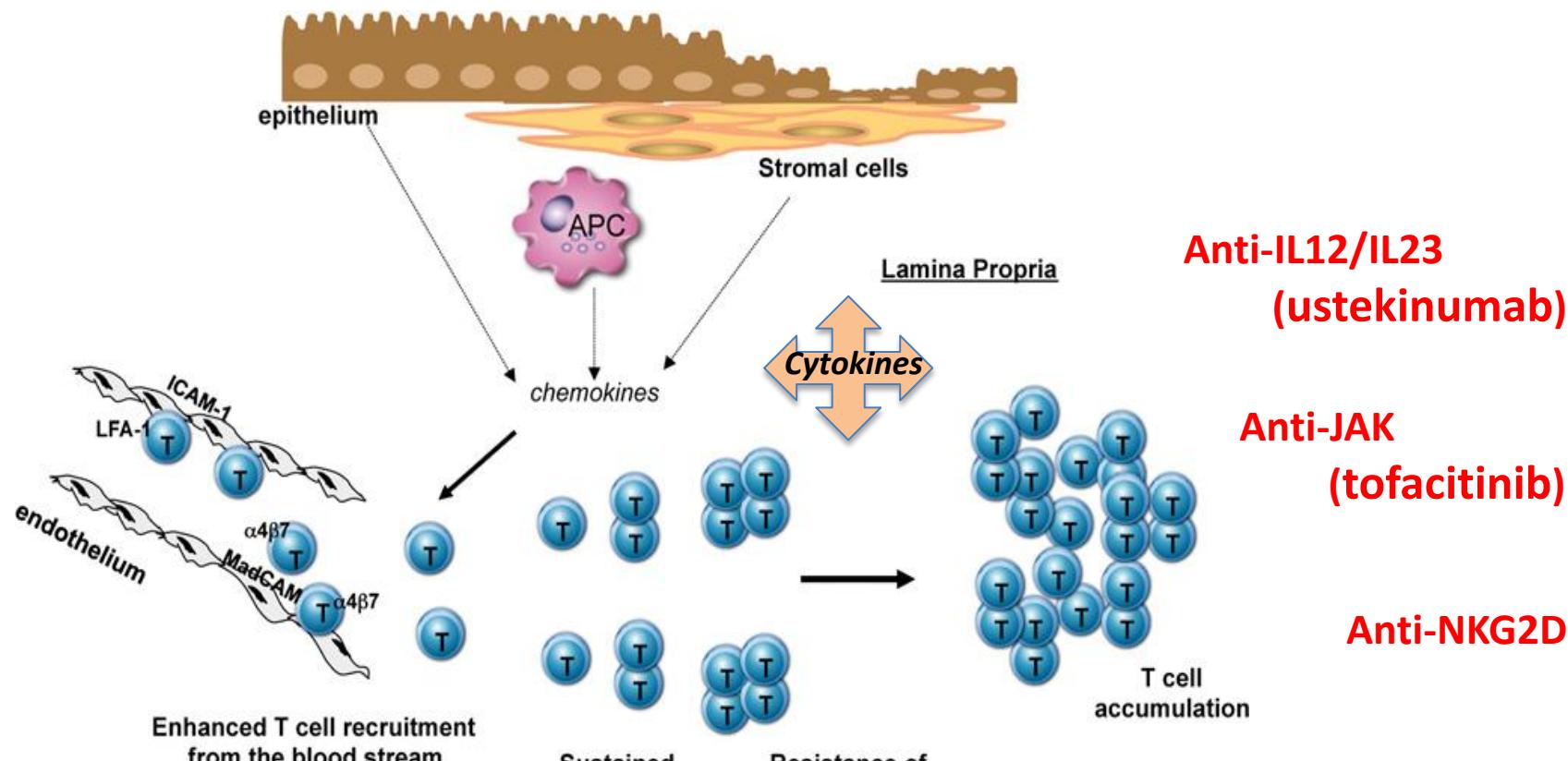
# Therapeutic decisions in patients with **loss of response** and **evidence of active disease**, using measurements of trough level and anti-drug antibodies

		Anti-drug antibodies	
		NEG	POS
Trough levels	LOW	Increase dose/frequency	Increase dose/frequency Add immunosuppressants Switch in class
	HIGH	Add immunosuppressants Switch out of class > in class?	

# **Connaître les nouvelles biothérapies**

# Accumulation of T cells in the inflamed mucosa

New targets



Anti- $\alpha 4\beta 7$

(vedolizumab, ...)

Anti-MadCam, Anti- $\beta 7$

Anti-IL12/IL23  
(ustekinumab)

Anti-JAK  
(tofacitinib)

Anti-NKG2D

Cell therapy

# Conclusion

- ✓ Les anticorps anti-TNF présentent des limites en terme d'efficacité
- ✓ En cas de perte de réponse, il faut envisager la survenue d'une complication pouvant rendre compte de la réapparition de symptômes, et vérifier l'activité de la maladie
- ✓ Il est justifié d'optimiser le traitement avant de passer à un autre anti-TNF, et de discuter l'ajout d'un immunosuppresseur
- ✓ Le dosage des taux résiduels et des anticorps anti-droge peuvent aider à la décision thérapeutique
- ✓ En cas d'échec du traitement, la discussion thérapeutique peut porter sur le changement pour une autre biothérapie (anti-TNF vs. autre classe)