

Nouveaux traitements dans la MC en 2017

Anti IL12-IL23 : Quel bilan, quel tolérance ?



Dr Mathurin FLAMANT
Clinique Jules Verne – CHU de Nantes

9 décembre 2017 – CREGG - PARIS



Nouveaux traitements dans la MC en 2017

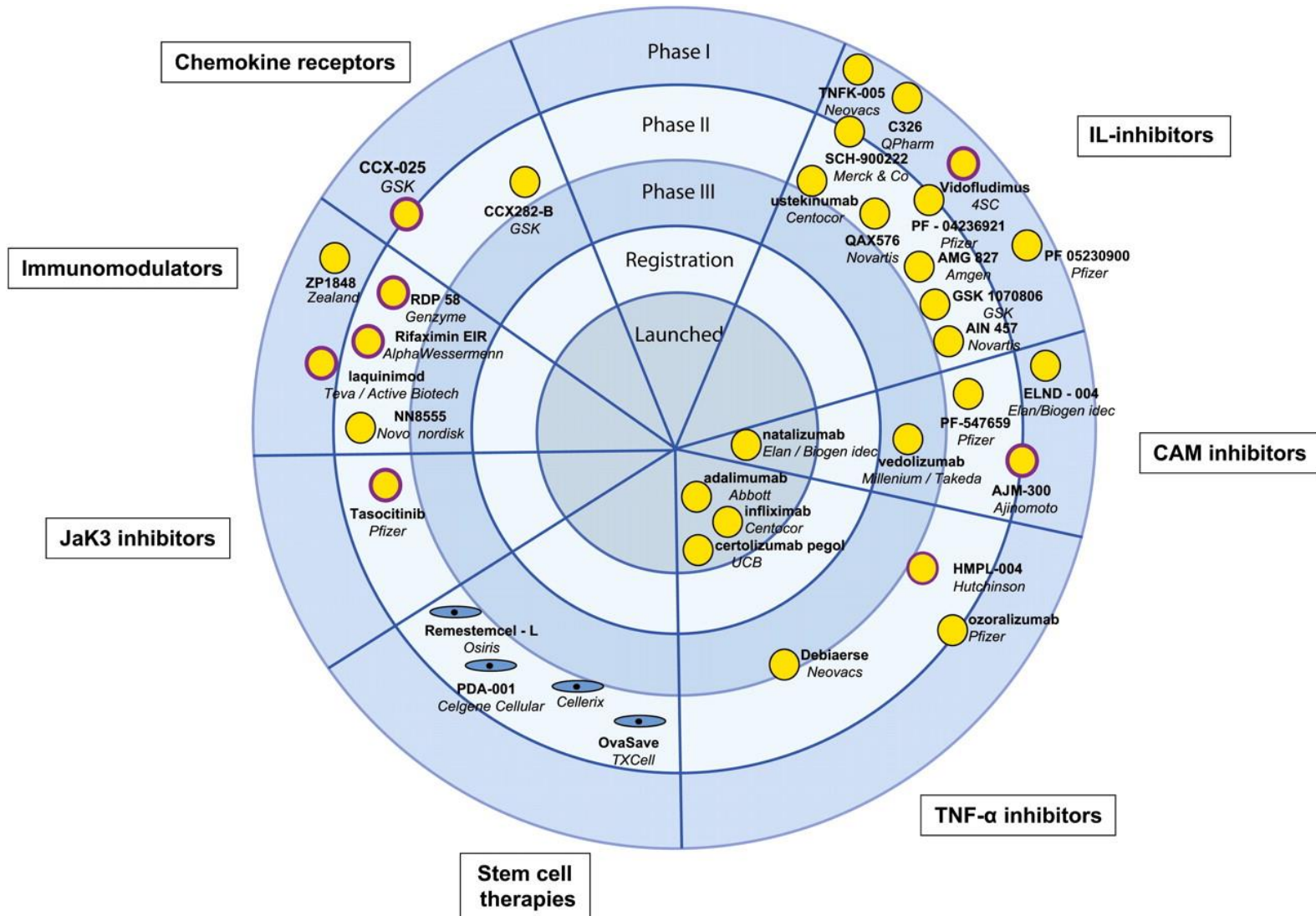


Dr Mathurin FLAMANT
Clinique Jules Verne – CHU de Nantes



9 décembre 2017 – Forum du CREGG - PARIS

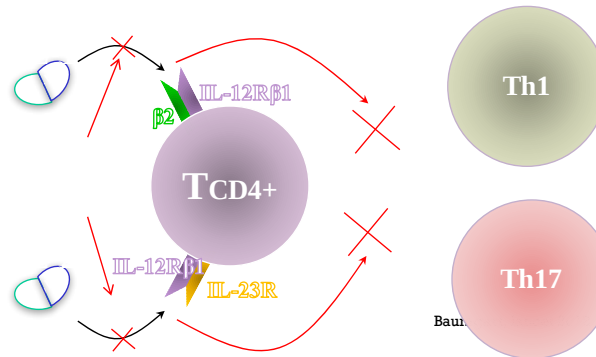
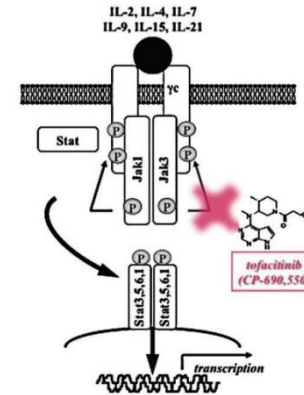
Un portefeuille thérapeutique de plus en plus étoffé ?



Plusieurs voies thérapeutiques

LA MIGRATION CELLULAIRE

MULTICIBLE, ANTI-JAK

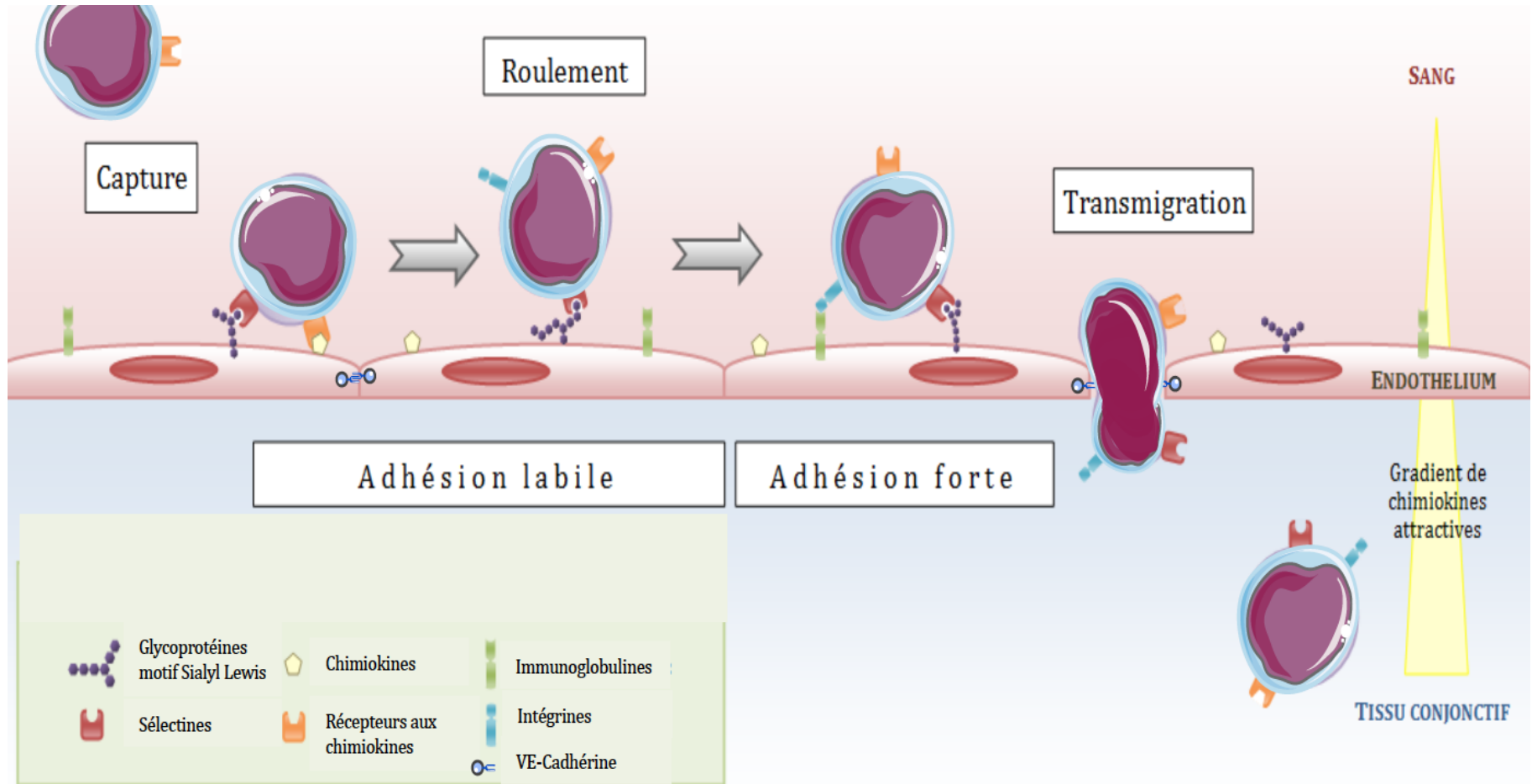


ANTI-IL12/23

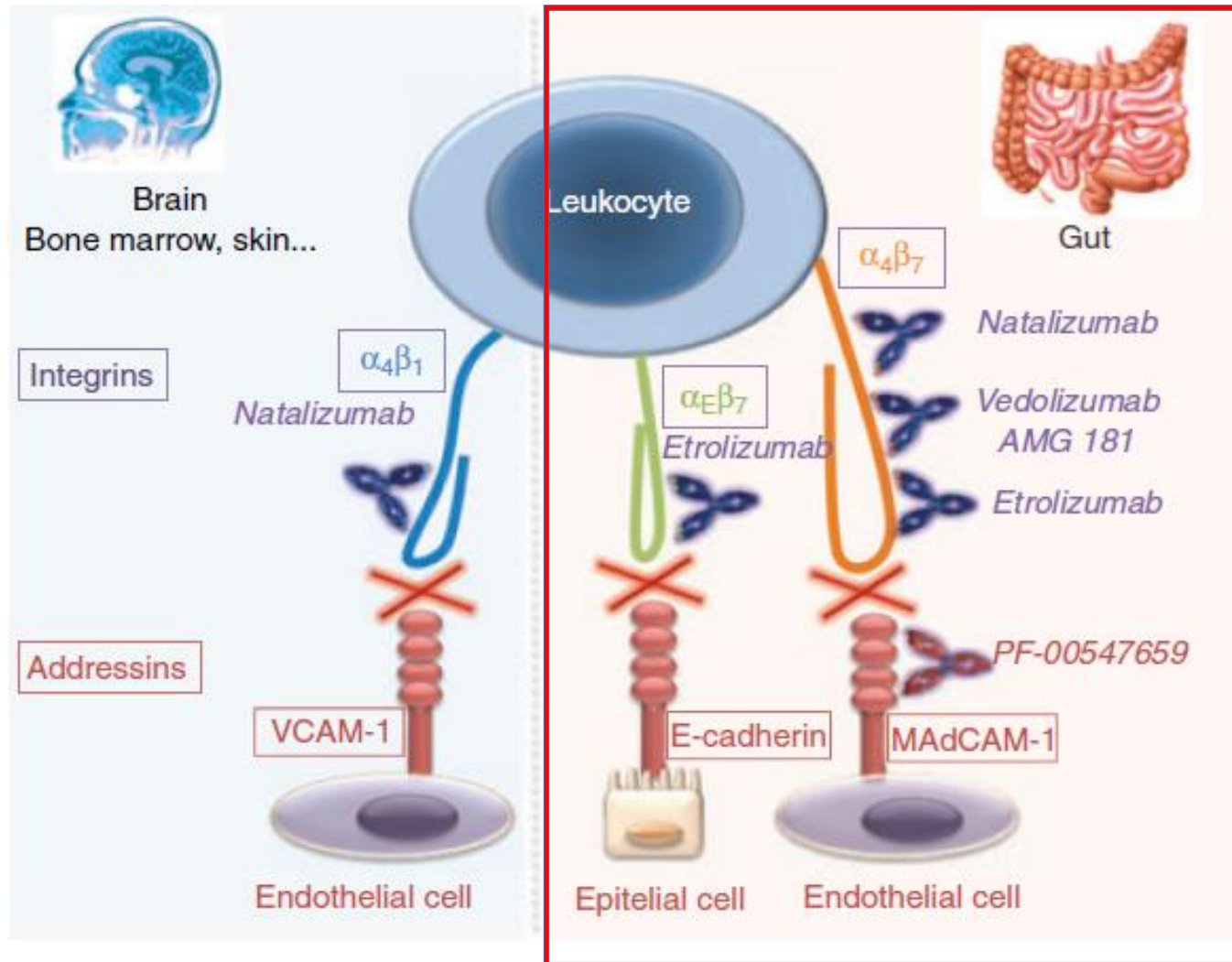
Plusieurs voies thérapeutiques

LA MIGRATION CELLULAIRE

Migration Lymphocytaire

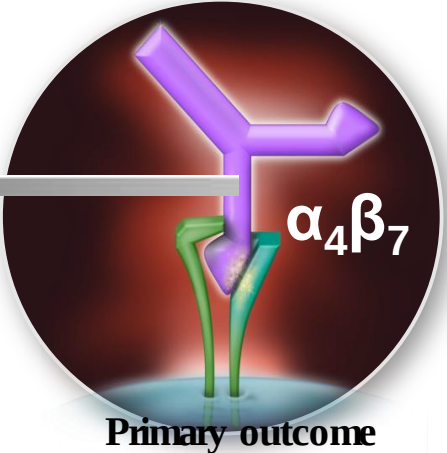


Les intégrines : recherche d'une spécificité digestive

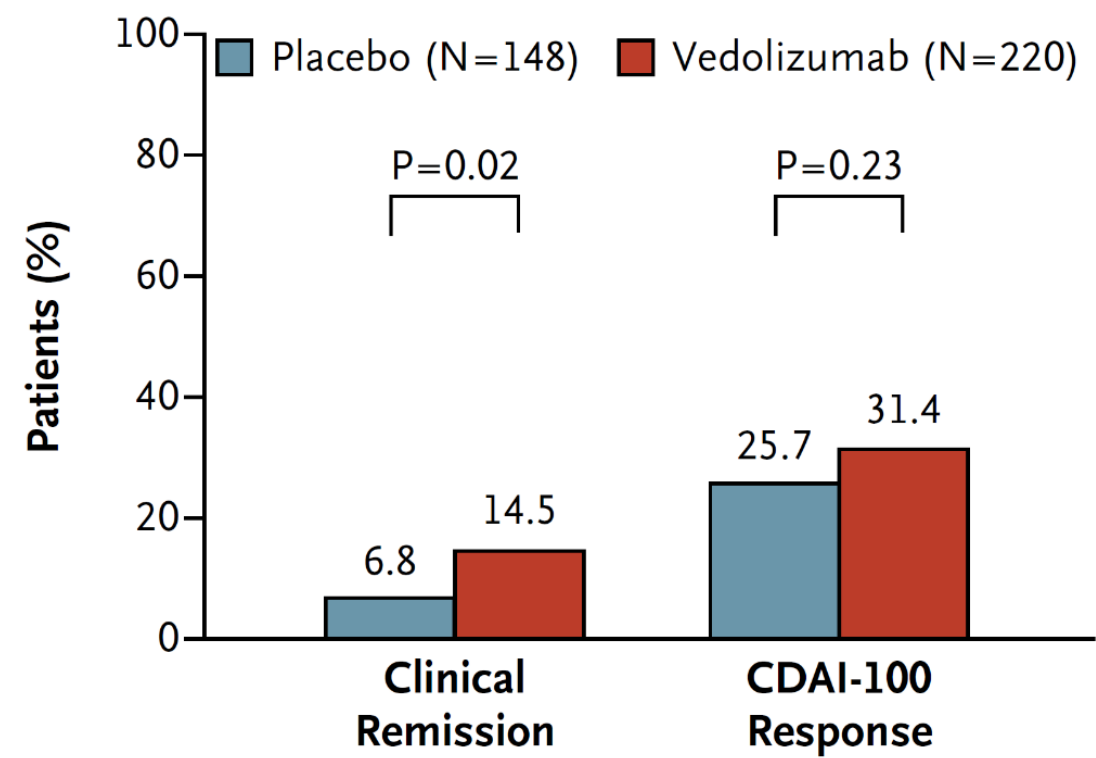


Védolizumab (Entyvio[®]): programme GEMINI

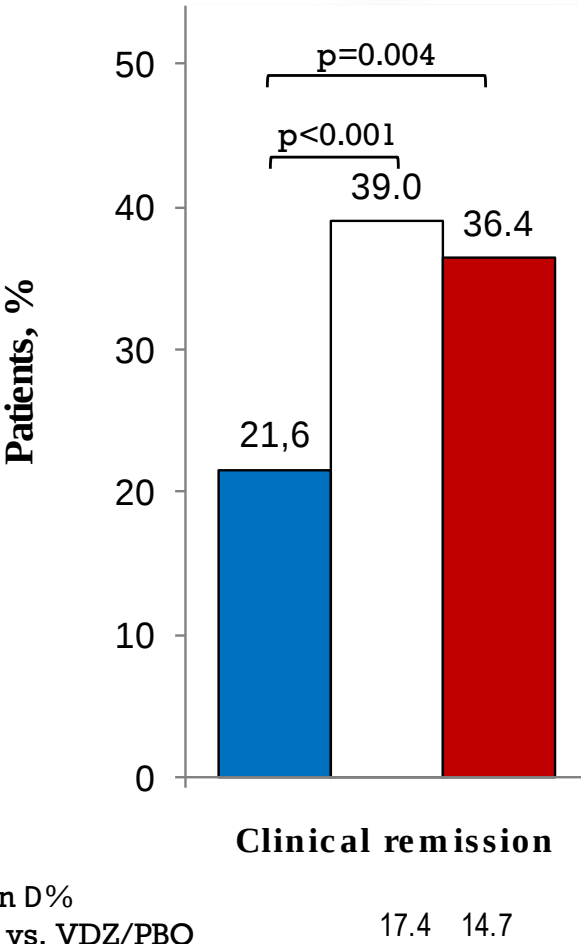
Absence d'infection active en cours
Absence de manifestation neurologique
IV 300 mg =, S0 S2 S6 puis toutes les 8 semaines



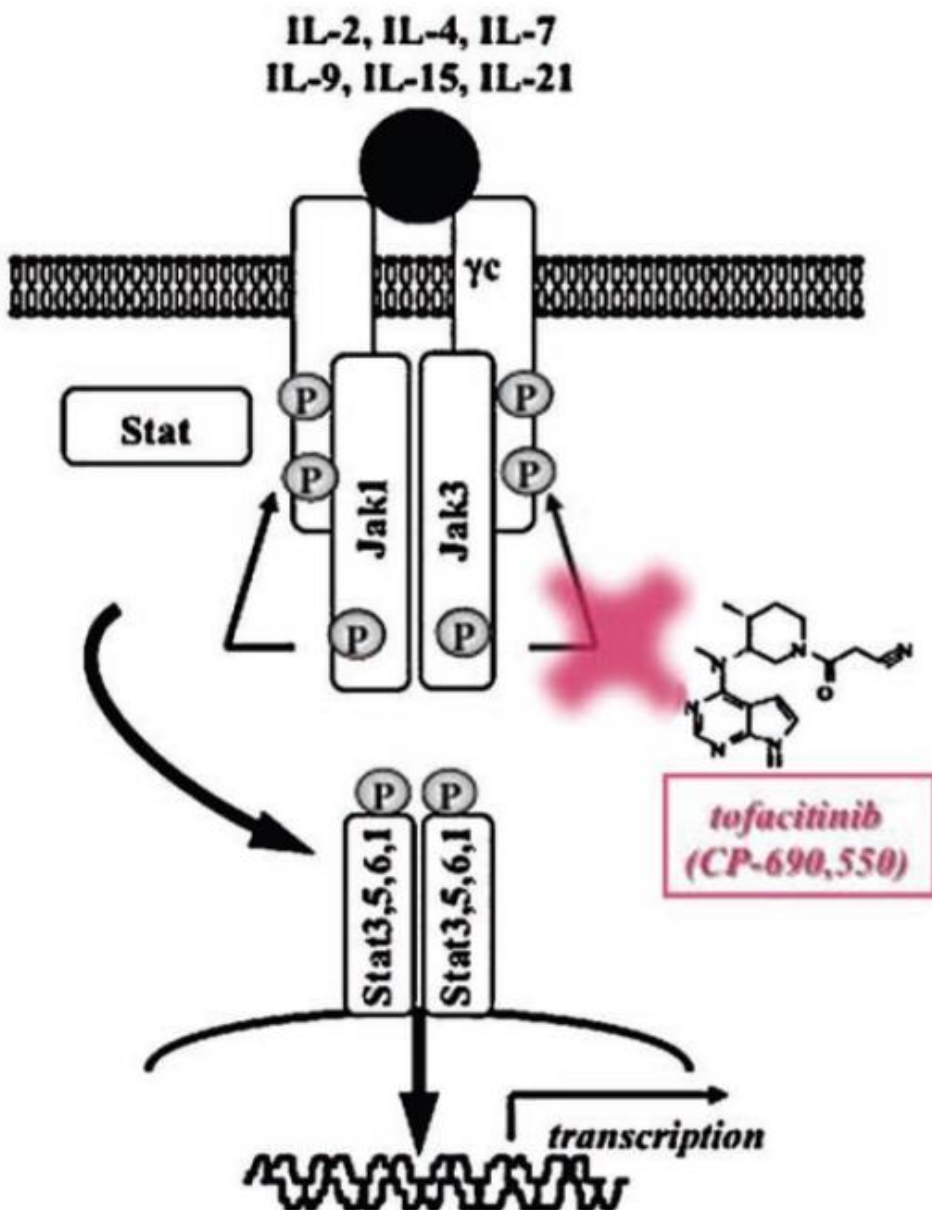
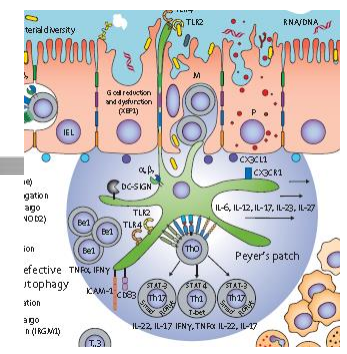
S6



S52



Plusieurs voies thérapeutiques : Anti JAK

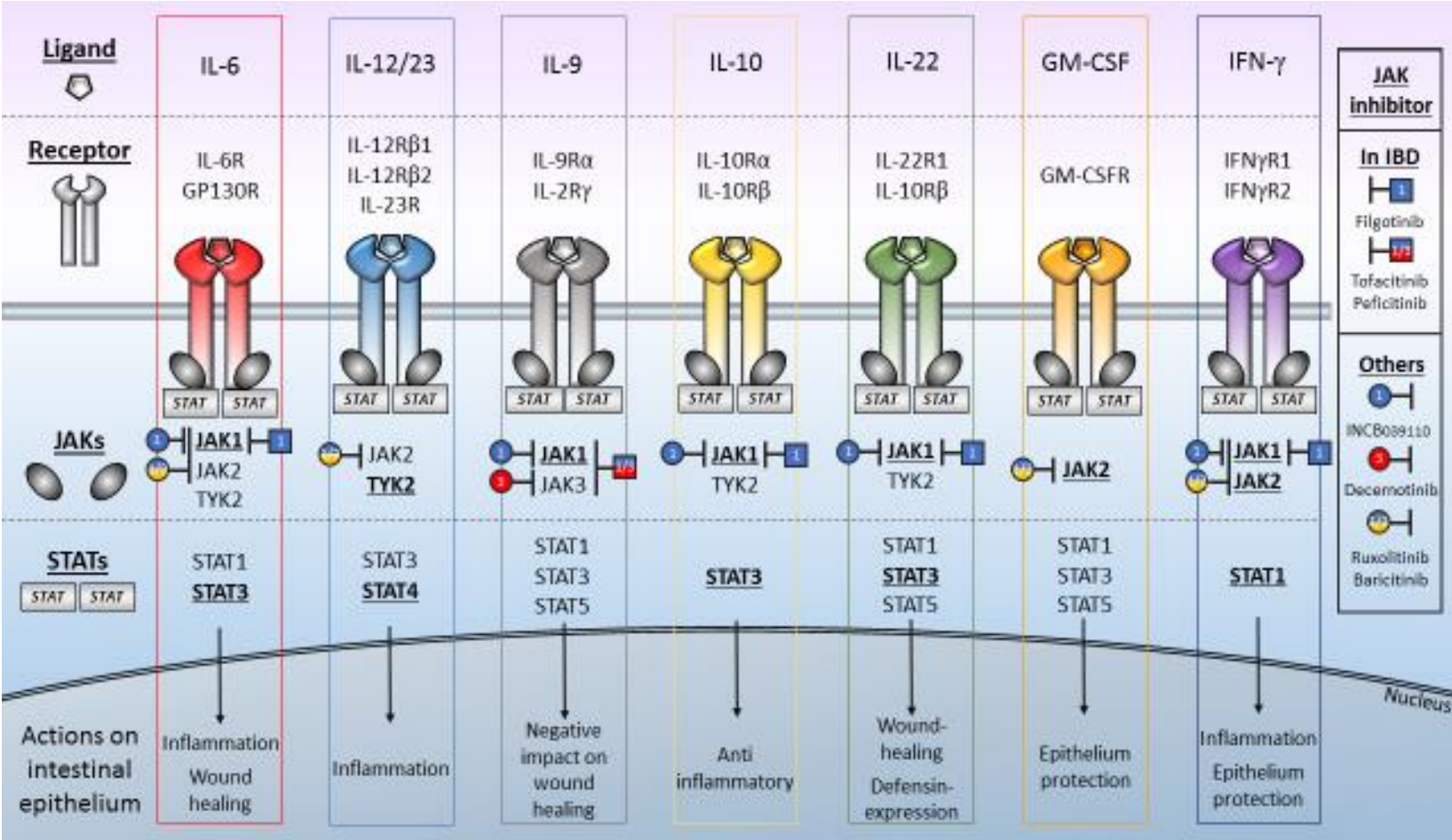


JAK servent de relais entre

- un recepteur de cytokines
- un effecteur : STAT

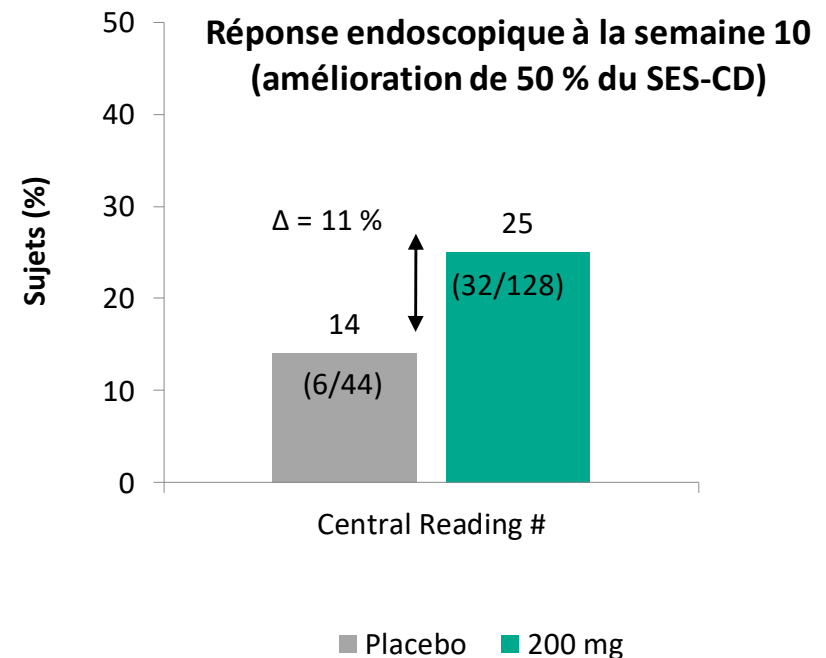
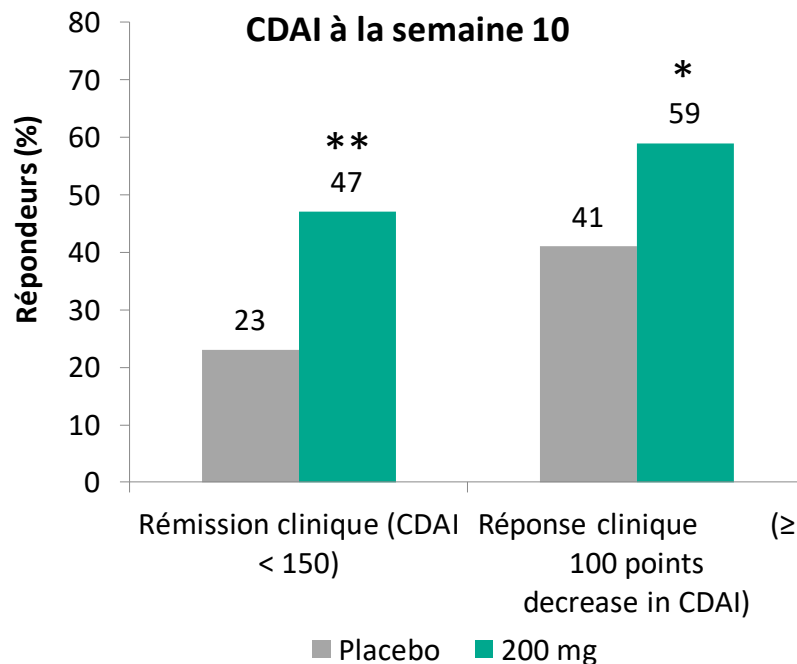
(signal transducer and activator of transcription)

Une cible parfaite ?



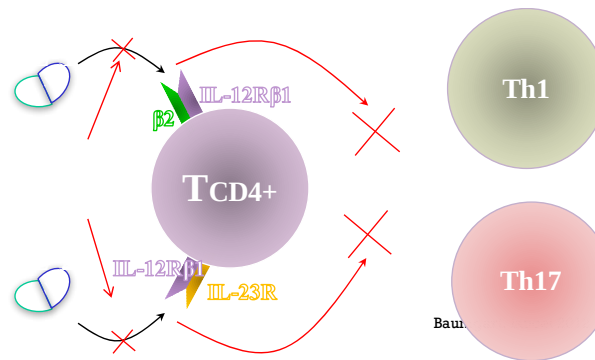
- Méthode

- Phase II – anti JAK1 sélectif – voie orale
- 174 patients randomisés (placebo n = 44, filgotinib n = 130)

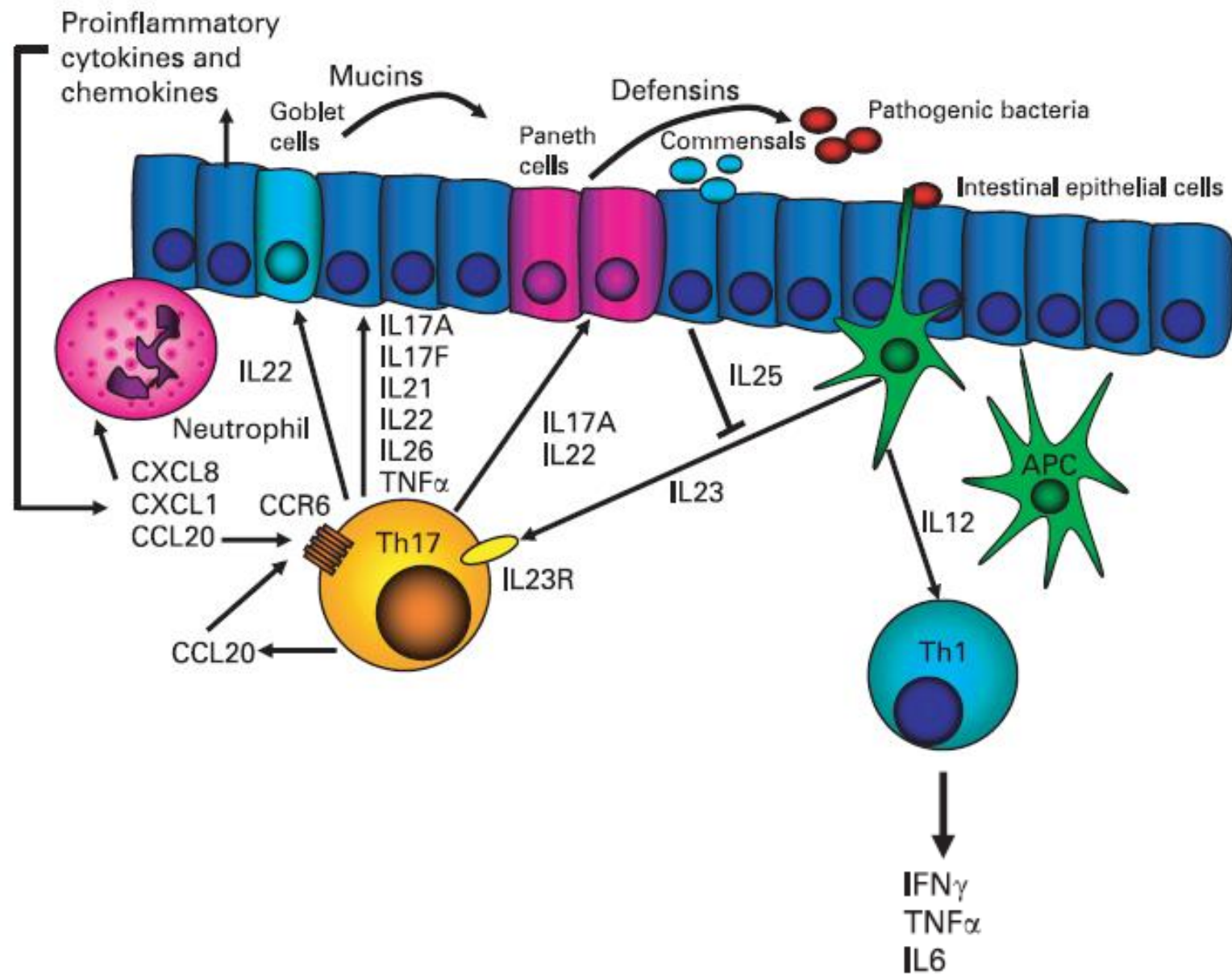


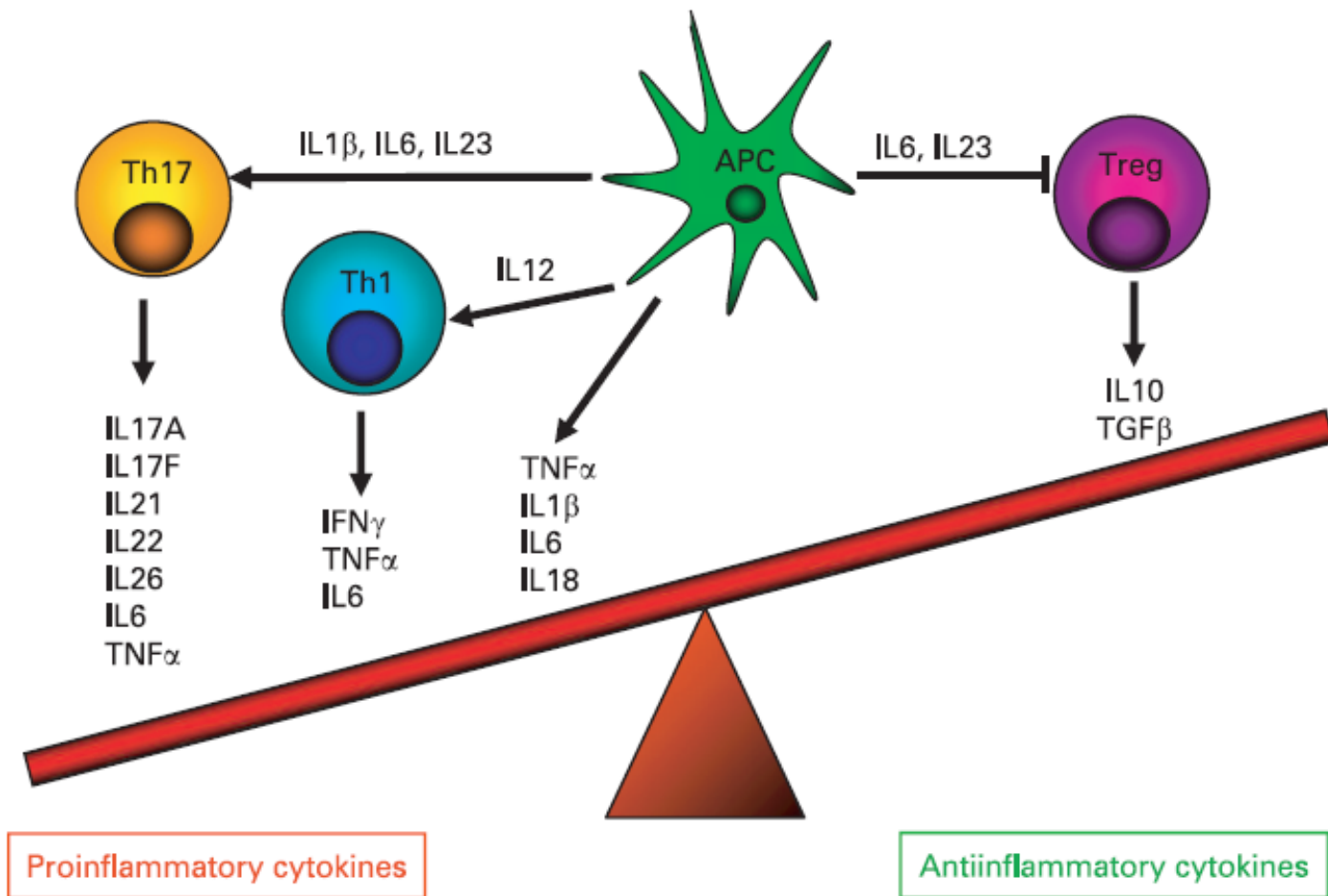
Anti IL12-IL23 :

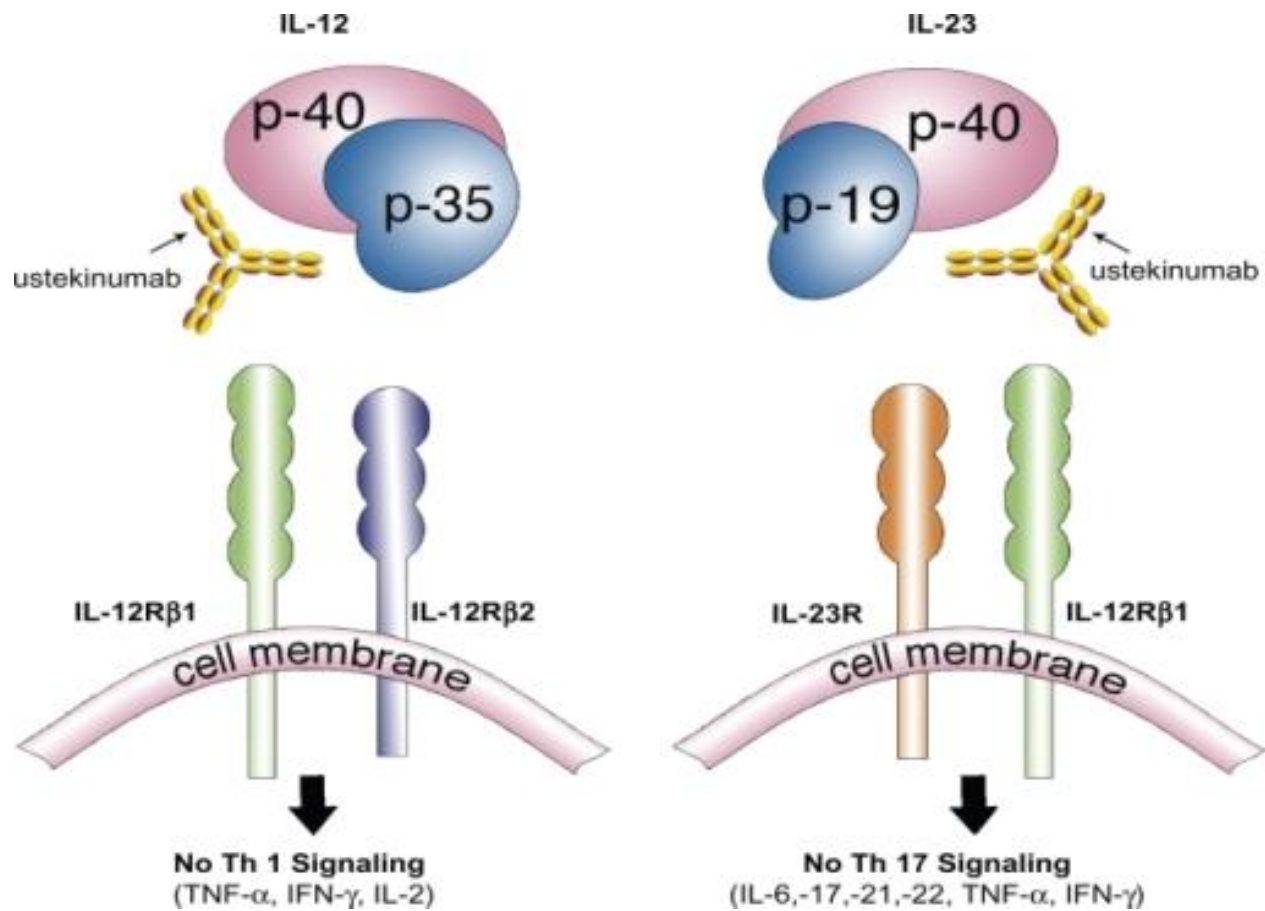
Quel bilan, quel tolérance ?



ANTI-IL12/23





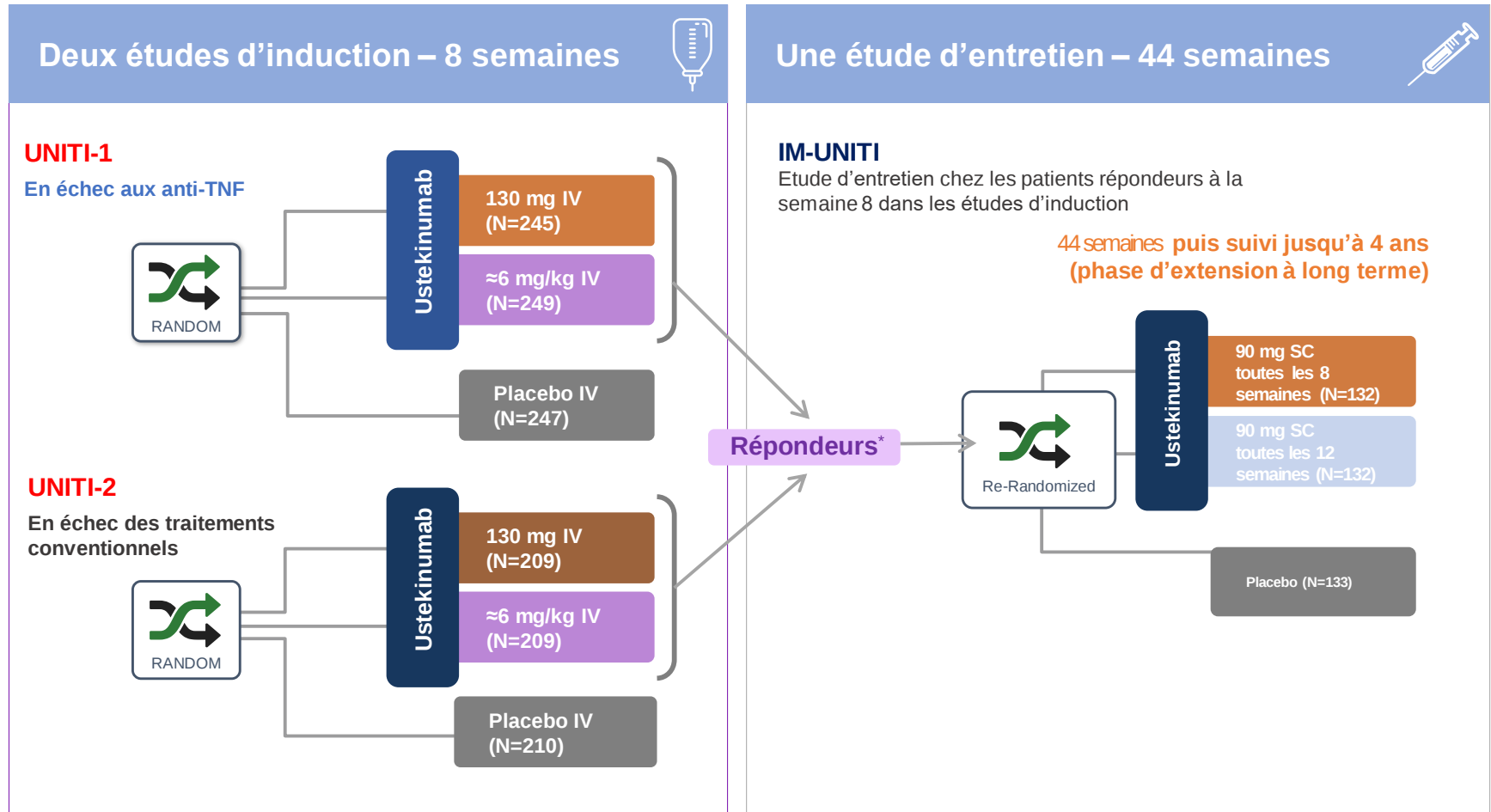


Objectifs

Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'ustekinumab en induction par voie intraveineuse chez des patients:

- en échec aux traitements conventionnels
- en échec à au moins un anti-TNF

UNITI: programme de développement (Ph.3)



*Patients randomisés dans le groupe placebo IV ainsi que les patients non répondeurs à l'induction sont éligibles à la phase d'entretien mais ne sont pas randomisés

Critères d'évaluation

Critère principal

- Réponse clinique à la semaine 6, définie comme une diminution du score CDAI de 100 points

Les sujets avec un score CDAI initial compris entre 220 et 248 seront considéré en réponse clinique à la semaine 6 s'ils présentent un score CDAI <150

Critères secondaires majeurs

- Rémission clinique à la semaine 8 (CDAI <150 points)
- Réponse clinique à la semaine 8
- Réponse CDAI-70 à la semaine 6
- Réponse CDAI-70 à la semaine 3

Caractéristiques des patients à l'inclusion

	UNITI-1	UNITI-2
Population	-Patients réfractaires aux anti-TNF (non répondeurs primaires ou secondaires ou intolérants) -Ne nécessitent pas de confirmation de maladie active par un taux de CRP élevé, calprotectine fécale >250 mg/kg, ou une preuve endoscopique d'inflammation intestinale active	- Patients réfractaires aux traitements conventionnels (IMM/corticoïdes) incluant 31.4% déjà exposés aux anti-TNF mais qui ne sont ni en échec ni intolérants au traitement par anti-TNF - Nécessitent une confirmation de l'activité de la maladie par un taux de CRP>3mg/L, calprotectine fécale>250 mg/kg, ou une preuve endoscopique d'inflammation intestinale active
Patients randomisés	741	628
Age (années)*	36.0	37.0
Homme (%)	42.8	46.6
Score CDAI *	317.0	292.5
Durée de la maladie (année)*	10.1	6.40
CRP (mg/L)*	9.9	8.05
CRP anormale (%)	78.3	76.9

*Valeur médiane

Caractéristiques des patients à l'inclusion

	UNITI-1 (échec anti-TNF)	UNITI-2 (échec traitements conventionnels)
Localisation de la maladie – %		
Iléo-colique	69	56.6
Péri-anale	43	28.4
Complications		
Prévalence des fistules (précédentes / actuelles)	47.5 / 19.3	35 / 15.6
Prévalence des sténoses (précédentes/actuelles)	44.8 / 9.7	31.1 / 10.5
Manifestations extra-intestinales		
Arthrite/Arthralgie	50.8 47.3	55.6 52.5
Traitements antérieurs– n (%)		
Echec aux corticoïdes	308 (43.5)	315 (52.1)
Echec au 6-MP, AZA, ou MTX	453 (66.9)	302 (64.4)
Echec aux corticoïdes ou aux IMM	662 (89.3)	624 (99.4)
Echec aux anti-TNF	735 (99.2)	3 (0.5)
Naïfs aux anti-TNF	N/A	431 (68.6)

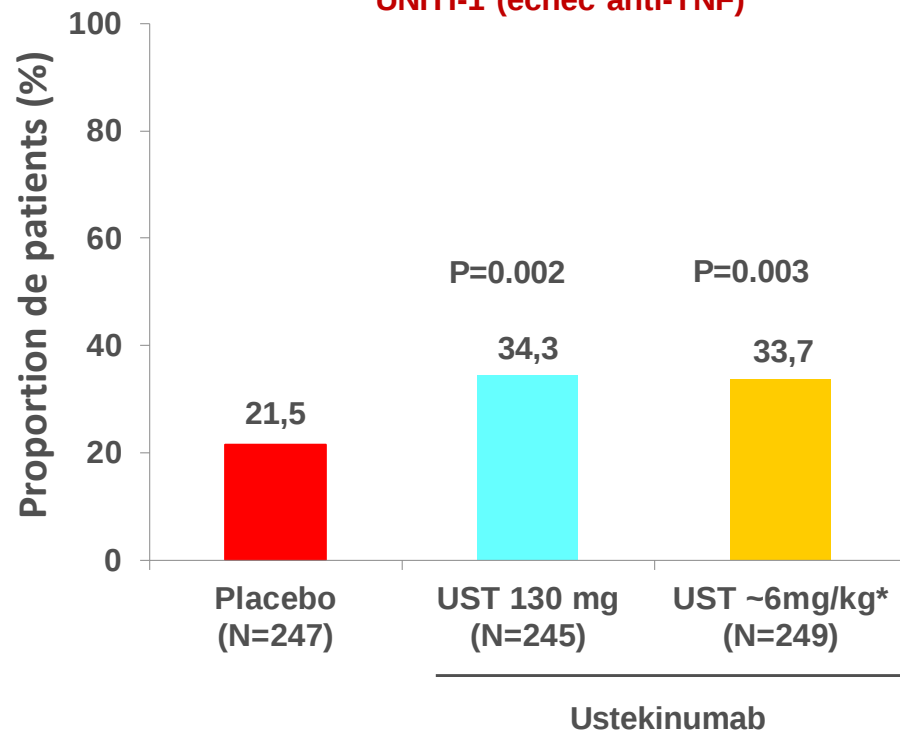
Caractéristiques des patients réfractaires aux anti TNF

	Placebo	Ustekinumab		Total
		130 mg	~6 mg/kg	
Patients randomisés	247	245	249	741
Patients non-répondeurs primaires, n (%)	74 (30.0)	70 (28.6)	72 (28.9)	216 (29.1)
Patients non-répondeurs secondaires (perte de réponse), n (%)	170 (68.8)	173 (70.6)	171 (68.7)	514 (69.4)
Patients intolérants , n (%)	87 (35.2)	78 (31.8)	105 (42.2)	270 (36.4)
Patients non répondeurs primaires, secondaires ou intolérants aux anti-TNF, n (%) to:	246 (99.6)	243 (99.2)	246 (98.8)	735 (99.2)
À 1 anti-TNF	112 (45.3)	124 (50.6)	120 (48.2)	356 (48.0)
À 2 anti-TNF	108 (43.7)	92 (37.6)	102 (41.0)	302 (40.8)
À 3 anti-TNF	26 (10.5)	27 (11.0)	24 (9.6)	77 (10.4)

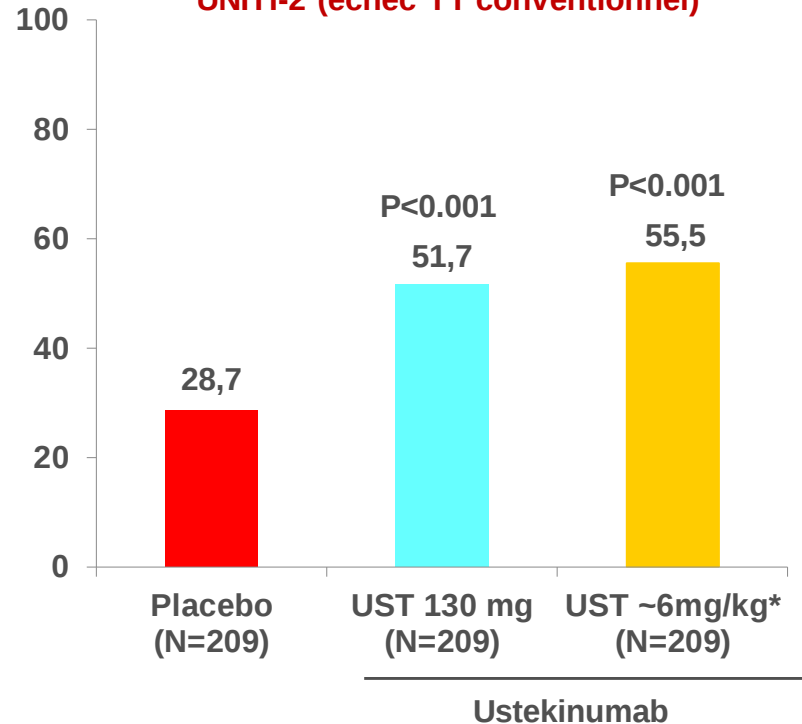
Réponse Clinique à S6

Patients randomisés en réponse Clinique^a à la semaine 6

UNITI-1 (échec anti-TNF)



UNITI-2 (échec TT conventionnel)



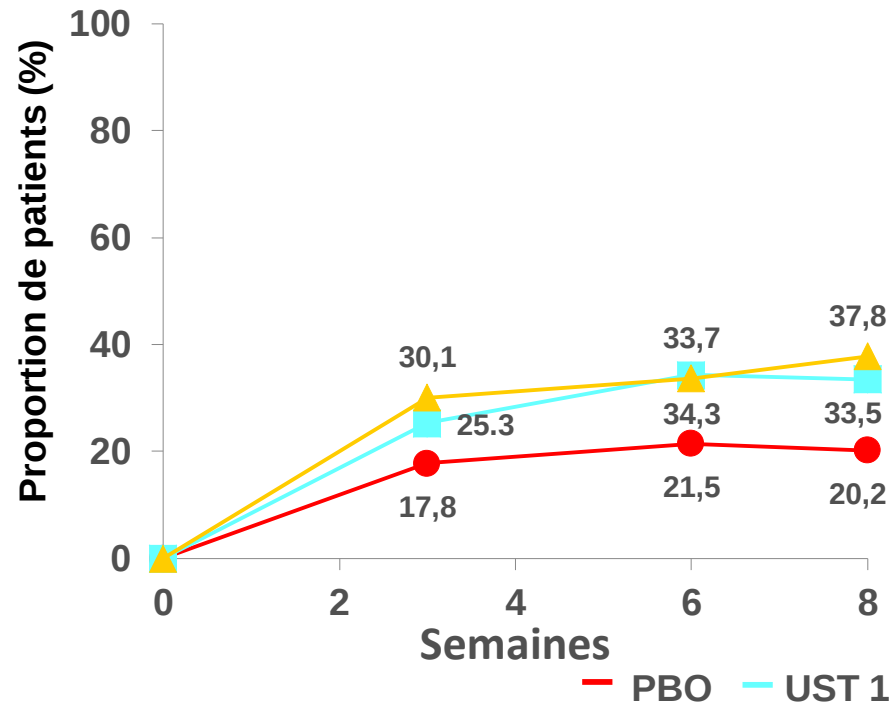
*Doses d'ustekinumab en fonction du poids équivalentes environ à 6 mg/kg: 260 mg (poids ≤55 kg), 390 mg (poids >55 mg and ≤85 kg), 520 mg (poids >85 kg).

^a Les patients ayant eu une chirurgie liée à la maladie de Crohn ou un changement de leur traitement concomitant (non permis dans l'étude) avant le moment prévu de l'analyse ne sont pas considérés en réponse clinique, indépendamment de leur score CDAI.

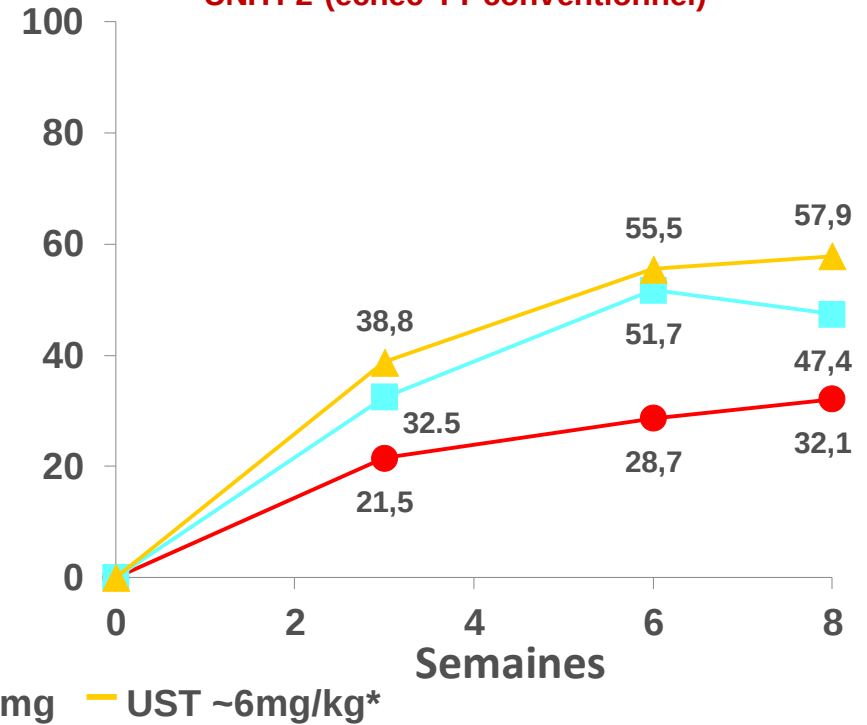
Les patients qui ont des données insuffisantes pour calculer le score CDAI au moment prévu de l'analyse ne sont pas considérés comme étant en réponse clinique.

Evolution du taux de répondeurs au cours des 8 semaines suivant l'induction

UNITI-1 (échec anti-TNF)



UNITI-2 (échec TT conventionnel)



Toutes les valeurs $p < 0.05$

*Doses d'ustekinumab en fonction du poids équivalentes environ à 6 mg/kg: 260 mg (poids ≤ 55 kg), 390 mg (poids > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (poids > 85 kg).

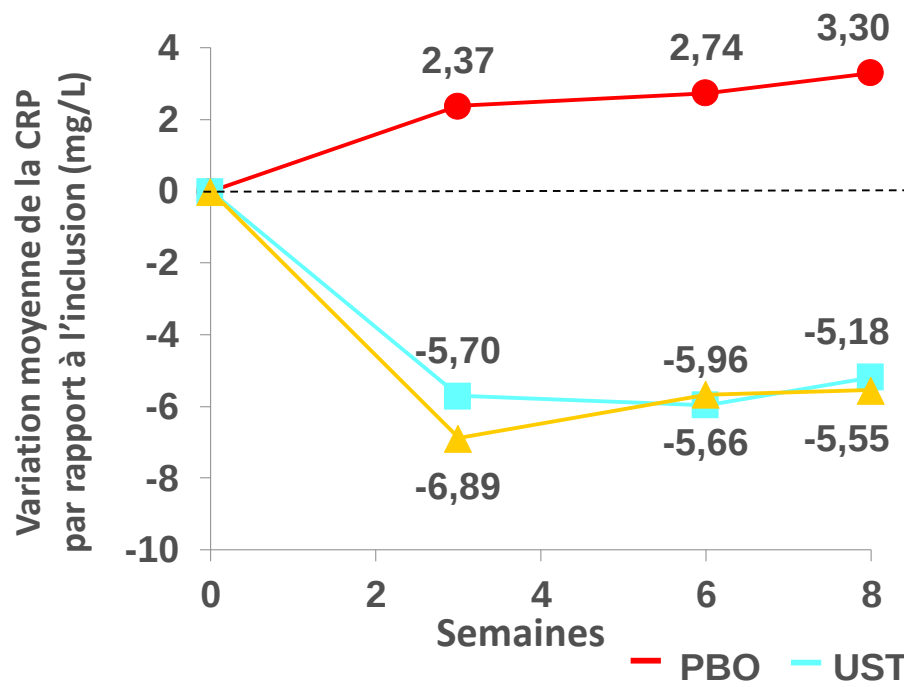
Les patients ayant eu une chirurgie liée à la maladie de Crohn ou un changement de leur traitement concomitant (non permis dans l'étude) avant le moment prévu de l'analyse ne sont pas considérés en réponse clinique, indépendamment de leur score CDAI.

Les patients qui ont des données insuffisantes pour calculer le score CDAI au moment prévu de l'analyse ne sont pas considérés comme étant en réponse clinique.

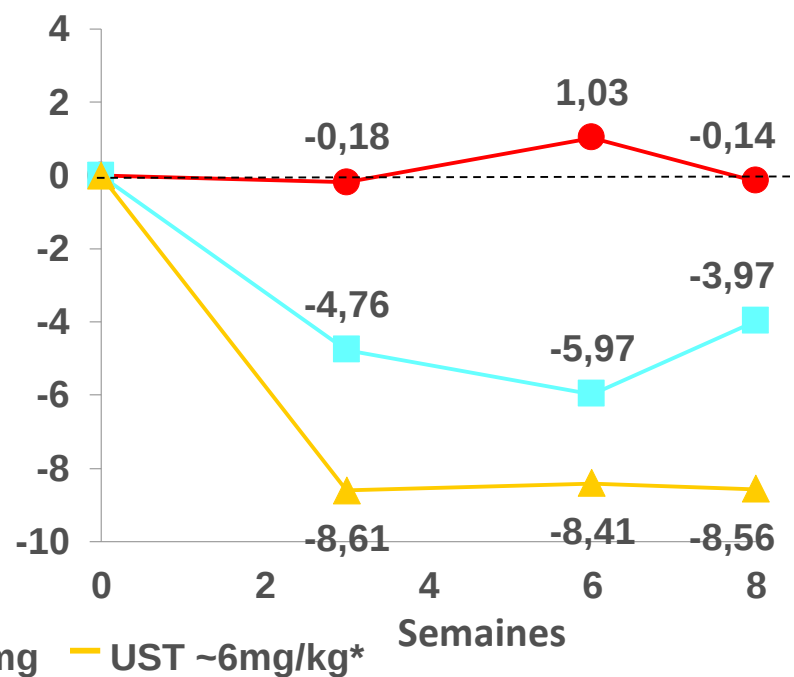
Efficacité sur les marqueurs inflammatoires - CRP

Variation en mg/L de la CRP par rapport à la valeur à l'inclusion

UNITI-1 (échec anti-TNF)



UNITI-2 (échec TT conventionnel)



Toutes les *p-values* <0.01

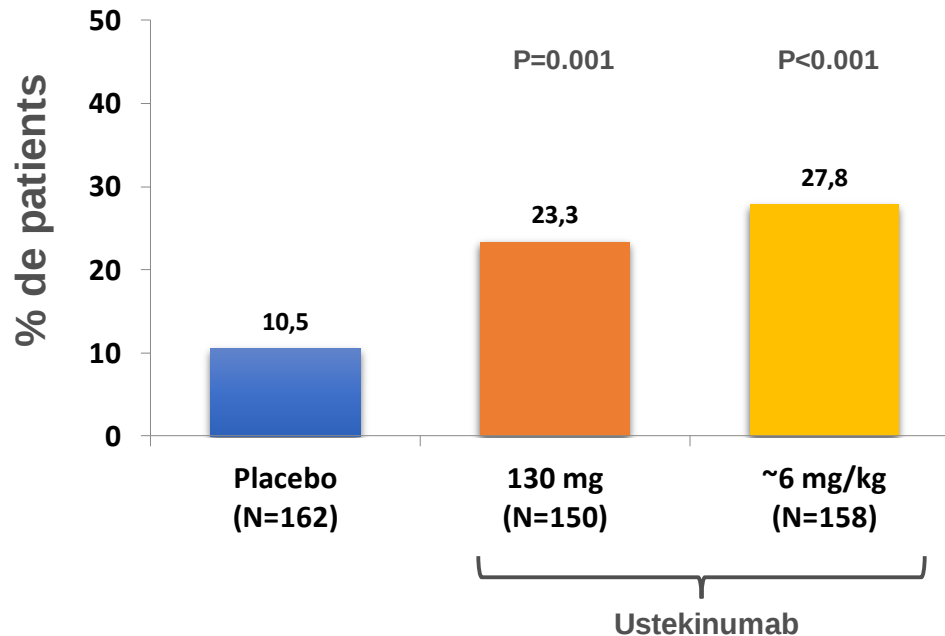
*Doses d'ustekinumab en fonction du poids équivalentes environ à 6 mg/kg: 260 mg (poids ≤55 kg), 390 mg (poids >55 mg and ≤85 kg), 520 mg (poids >85 kg).

Les patients ayant eu une chirurgie liée à la maladie de Crohn ou un changement de leur traitement concomitant (non permis dans l'étude) avant le moment prévu de l'analyse, avait leur valeur initiale reportée
Les patients qui ont des données insuffisantes au moment prévu de l'analyse avait la dernière valeur collectée reportée

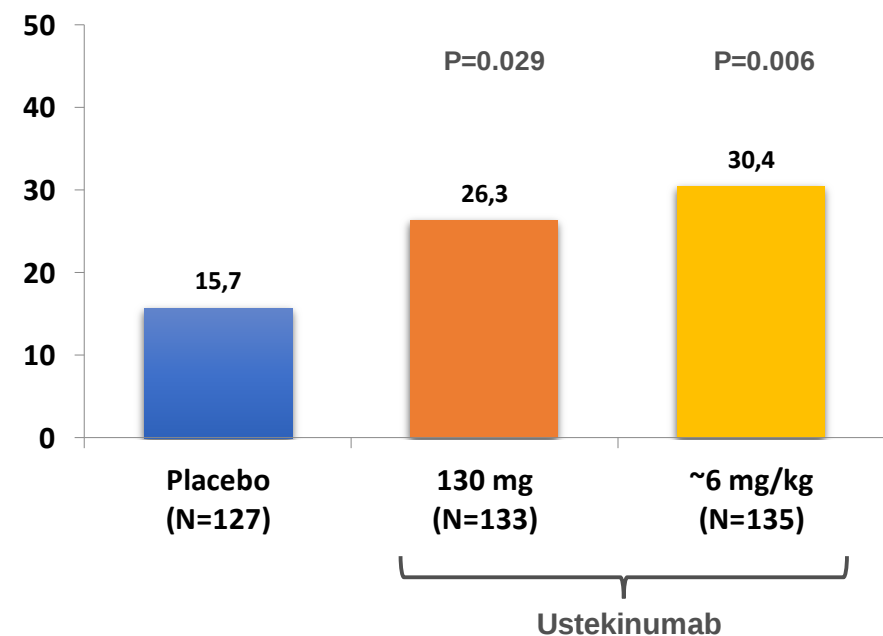
Efficacité sur les marqueurs inflammatoires - Calprotectine

*Patients présentant une calprotectine fécale ≤ 250 mg/kg à la semaine 6 **

UNITI-1 (échec anti-TNF)



UNITI-2 (échec TT conventionnel)



* Évaluée chez les patients avec une calprotectine >250 mg/kg à l'inclusion (63,4 % des patients dans UNITI-1 et 62,9 % dans UNITI-2)

Les patients ayant eu une chirurgie liée à la maladie de Crohn ou un changement de leur traitement concomitant (non permis dans l'étude) avant le moment prévu de l'analyse, ne sont pas considérés comme ayant une calprotectine fécale ≤ 250 mg/kg; Les patients qui ont des données insuffisantes au moment prévu de l'analyse ont la dernière valeur collectée reportée

Données de tolérance lors des études d'induction

	Placebo		Ustekinumab					
			130 mg		~6 mg/kg		Ustekinumab Total	
	UNITI-1	UNITI-2	UNITI-1	UNITI-2	UNITI-1	UNITI-2	UNITI-1	UNITI-2
Patients traités	245	208	246	212	249	207	495	419
Durée moyenne de suivi (semaines)	7.9	7.88	7.9	7.89	7.8	7.90	7.8	7.90
Patients avec ≥1 EI, n (%)								
Décès	0	0	0	0	0	0	0	0
EI	159 (64.9%)	113 (54.3%)	159 (64.6%)	106 (50.0%)	164 (65.9%)	115 (55.6%)	323 (65.3%)	221 (52.7%)
EI grave	15 (6.1%)	12 (5.8%)	12 (4.9%)	10 (4.7%)	18 (7.2%)	6 (2.9%)	30 (6.1%)	16 (3.8%)
Infection	58 (23.7%)	48 (23.1%)	57 (23.2%)	31 (14.6%)	64 (25.7%)	44 (21.3%)	121 (24.4%)	75 (17.9%)
Infection grave	3 (1.2%)	3 (1.4%)	3 (1.2%)	3 (1.4%)	7 (2.8%)	1 (0.5%)	10 (2.0%)	4 (1.0%)
EI dans l'heure post-Infusion	5 (2.0%)	6 (2.9%)	11 (4.5%)	5 (2.4%)	9 (3.6%)	3 (1.4%)	20 (4.0%)	8 (1.9%)
Cancers	0	0	0	0	0	0	0	0
MACE	0	0	0	0	0	0	0	0

IM-UNITI

Objectifs

Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'ustekinumab par voie sous-cutanée en traitement d'entretien chez des patients qui sont en réponse clinique à la semaine 8 lors des études d'induction

- Dès l'entrée dans IM-UNITI, ces patients répondeurs pouvaient avoir une diminution des doses de corticoïdes

Population de l'étude

Population principale de l'étude (patients randomisés)

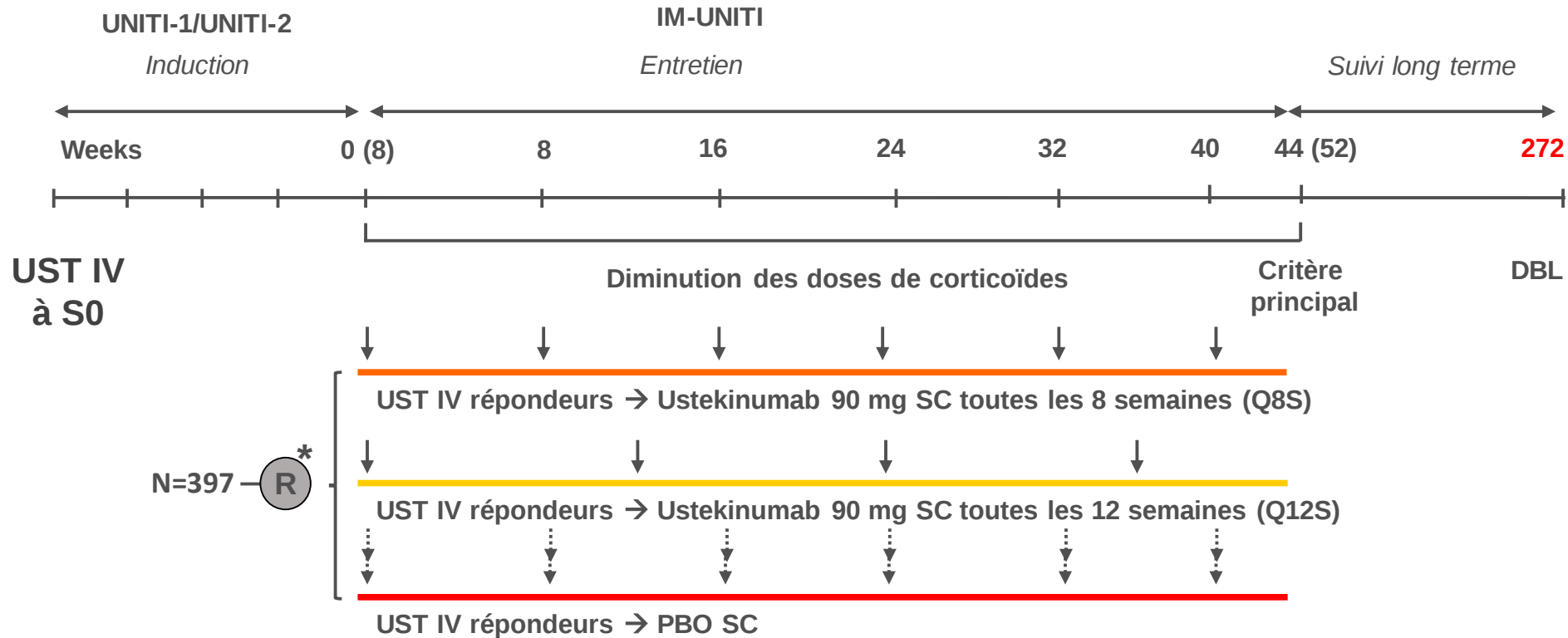
- Patients atteints de maladie de Crohn issus des deux études d'induction UNITI-1 & UNITI-2, et en réponse clinique à semaine 8, après avoir reçu une induction IV par ustekinumab
- Diminution des doses de corticoïdes dès l'entrée dans IM-UNITI

Autres populations entrant dans l'étude (non randomisés)

- Patients en réponse clinique après induction IV par placebo
- Patients ne présentant pas de réponse clinique à l'ustekinumab IV
- Patients ne présentant pas de réponse clinique au placebo IV

Les patients qui ne sont pas inclus dans la population principale seront suivis pour efficacité/tolérance et recevront une administration supplémentaire du traitement à l'étude, mais ils ne seront pas inclus dans les analyses d'efficacité principales.

Population randomisée

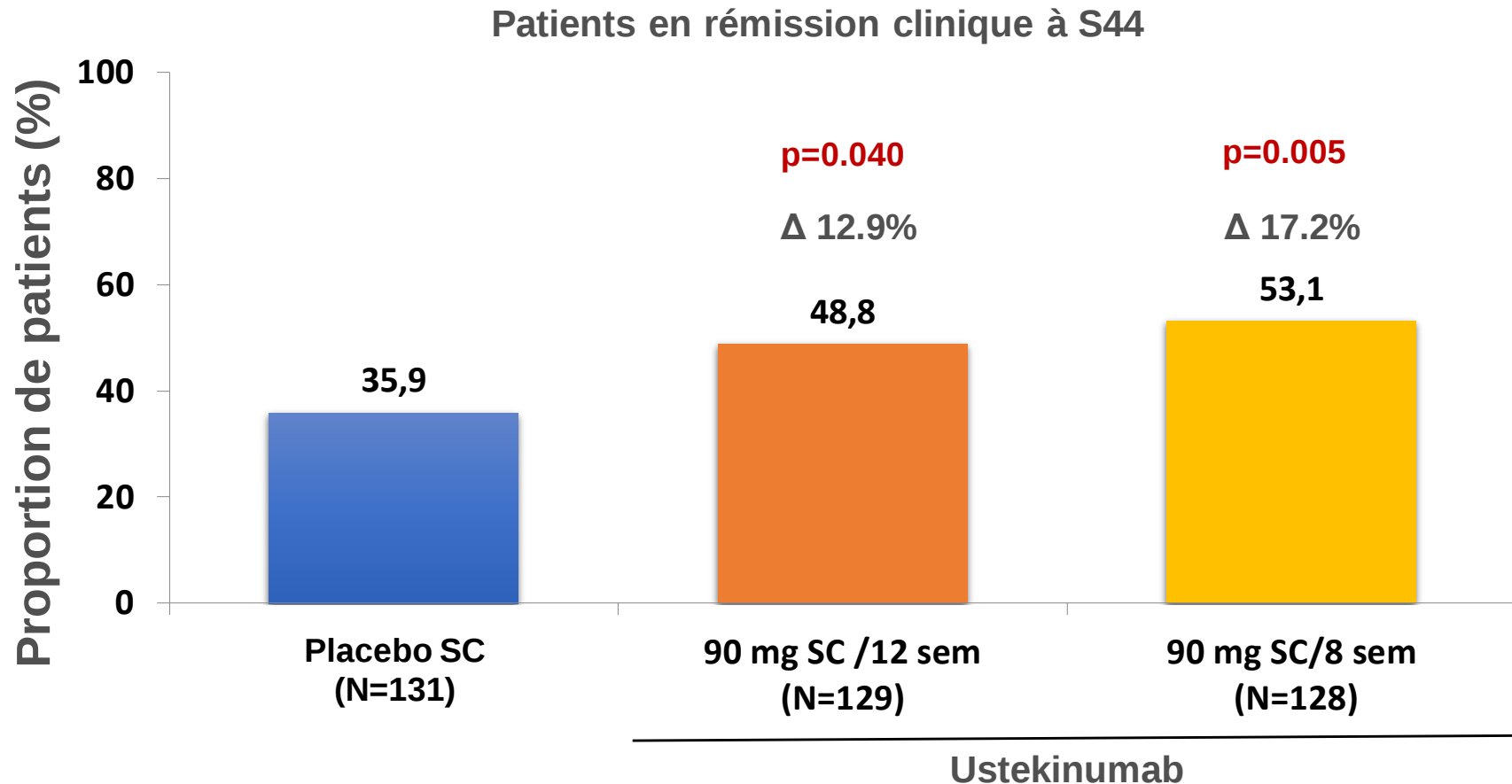


*Randomisation des patients UNITI-1 & UNITI-2 en réponse clinique à S8

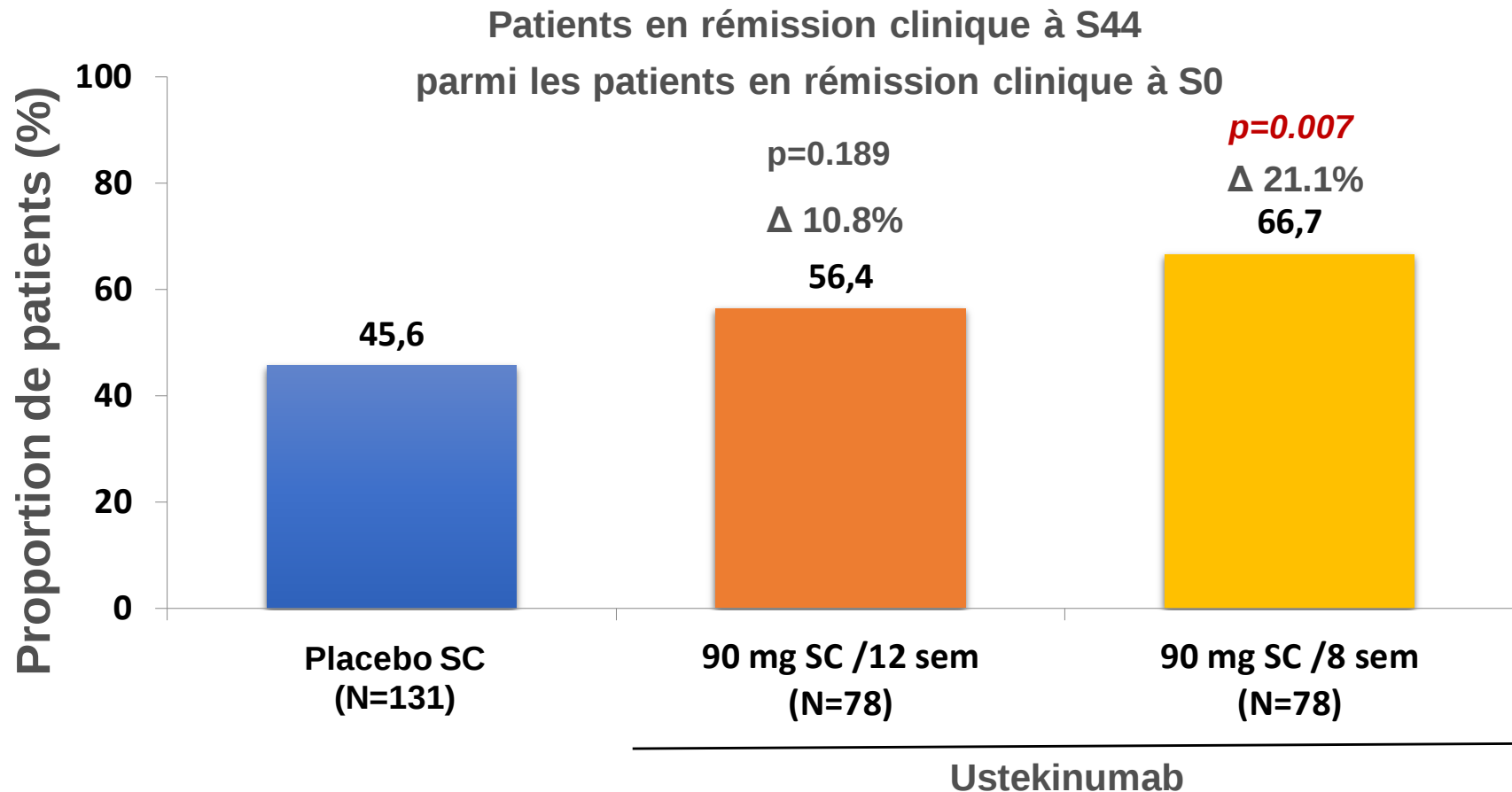
Note: les flèches représentent les injections de TT actif.

DBL: Database lock

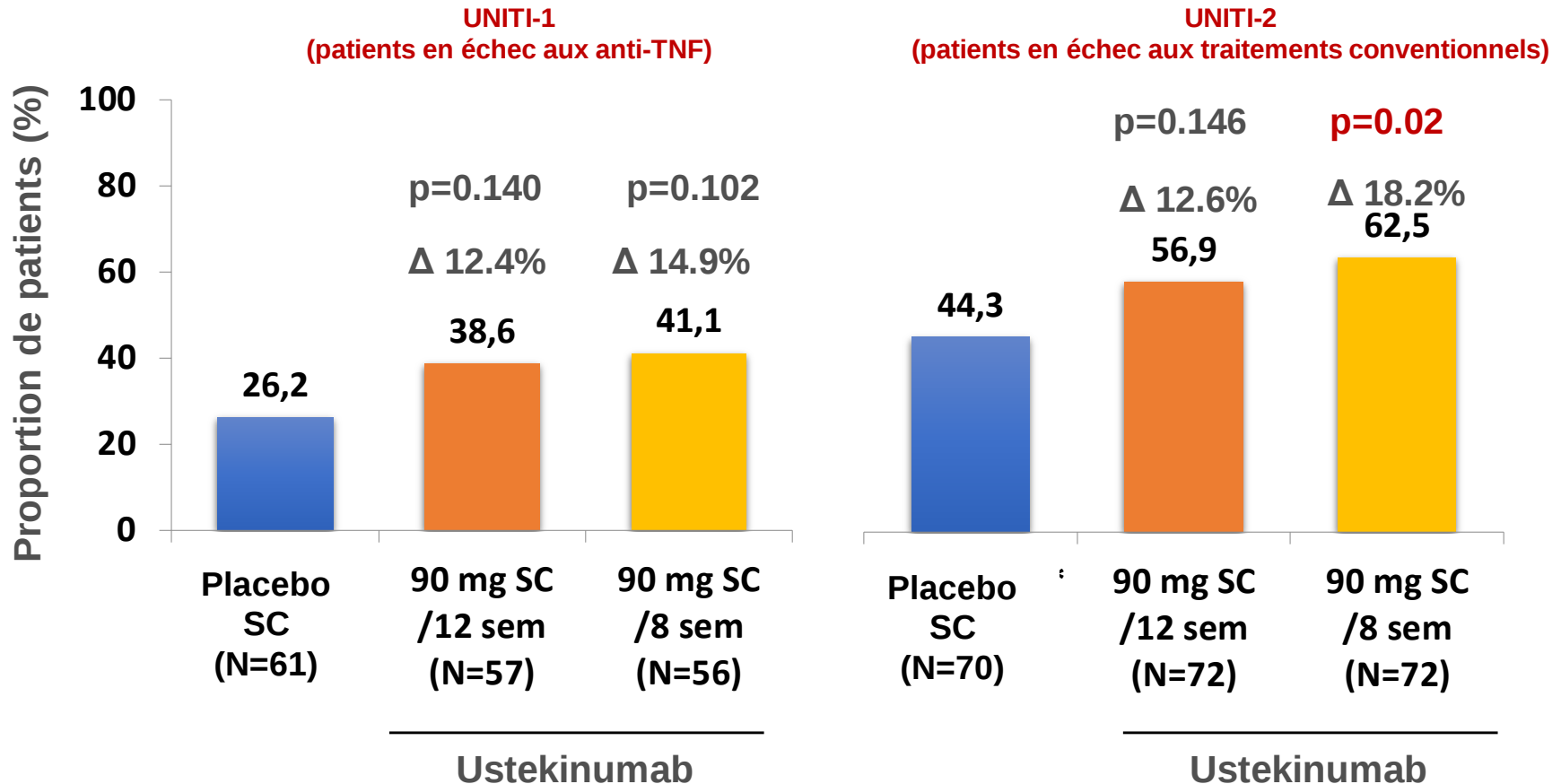
Environ 50% des patients en rémission clinique



Rémission clinique maintenue dans le temps



Rémission clinique (S44) en fonction de la population



Résumé des données de tolérance (S44)

Répondeurs à UST IV →	Placebo	UST 90 mg SC/12 semaines	UST 90 mg SC/8 semaines	2 bras UST
Patients traités randomisés – n	133	132	131	263
Durée moyenne de suivi (semaines)	32.0	36.6	35.2	35.9
Patients – n (%)				
<i>Décès</i>	0	0	0	0
<i>EI</i>	111 (83.5)	106 (80.3)	107 (81.7)	213 (81.0)
<i>EI graves</i>	20 (15.0)	16 (21.1)	13 (9.9)	29 (11.0)
<i>Infections</i>	66 (49.6)	61 (46.2)	63 (48.1)	124 (47.1)
<i>Infections graves</i>	3 (2.3)	7 (5.3)	3 (2.3)	10 (3.8)
<i>Arrêt du traitement lié à un EI</i>	8 (6.0)	10 (7.6)	4 (3.1)	14 (5.3)
<i>Cancers</i>	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
<i>MACE</i>	0	0	0	0

Posologie & Schéma d'administration en Induction

Le traitement par STELARA® doit être initié par une dose unique par perfusion IV déterminée en fonction du poids corporel.

La solution pour perfusion doit être reconstituée en utilisant le nombre de flacons de STELARA® 130 mg indiqué dans le tableau

Poids corporel du patient lors de l'administration	Dose recommandée ^a	Nombre de flacons de 130 mg de STELARA®
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg à ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Environ 6 mg/kg

La 1^{ère} administration par voie sous-cutanée 90 mg doit être réalisée à la semaine 8 après la dose d'induction par voie IV.

Ustékinumab : quel bilan pré-thérapeutique ?

Rechercher :

- **Une infection évolutive, notamment :**
 - abcès,
 - hépatite B et C,
 - infection à VIH,
 - tuberculose active ou latente (IDR ou Quantiferon® + radiographie pulmonaire).
- **Un antécédent de cancer au cours des 5 dernières années**
- **Une allergie au latex (protège-aiguille de la seringue pré-remplie)**



Vérifier que les vaccins sont à jour et effectuer les rappels utiles.

Conclusions

L'arrivée de nouvelles molécules élargit / élargira le panel thérapeutique

L'enjeu dans les prochaines années sera

- d'adapter notre thérapeutique à cette évolution (plus de choix dans les traitements et notre façon de traiter)
- tout en gardant à l'esprit qu'il faut épuiser avant le switch...
- de trouver des facteurs prédictifs de réponses aux différentes molécules à disposition (médecine personnalisée)
- de considérer lors d'études ultérieures les différentes formes de maladie (topographie, comportement) pour un traitement plus ciblé.

Back up

Ustekinumab : quel bilan pré-thérapeutique ?

● Les contre-indications de l'ustekinumab :

- ✓ Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- ✓ Infection active et cliniquement importante (par exemple une tuberculose active).

● Les précautions d'emploi :

- ✓ Infection chronique ou antécédents d'infections récurrentes
- ✓ Dépistage tuberculose latente
- ✓ Tumeurs malignes solides
- ✓ Hypersensibilité au latex. Le conditionnement de l'ustekinumab contient du latex qui est susceptible de provoquer des réactions allergiques graves chez les personnes sensibles.

● À l'interrogatoire, vérifier l'absence de :

- ✓ Antécédent personnel, ou familial, ou contact avec un cas de tuberculose
- ✓ Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales) et de facteurs de risque (cathéter, implant)
- ✓ Antécédent de cancer solide et d'affections hématologiques
- ✓ Antécédent de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)
- ✓ Désir de grossesse ou de paternité.

● À l'examen clinique, vérifier l'absence de :

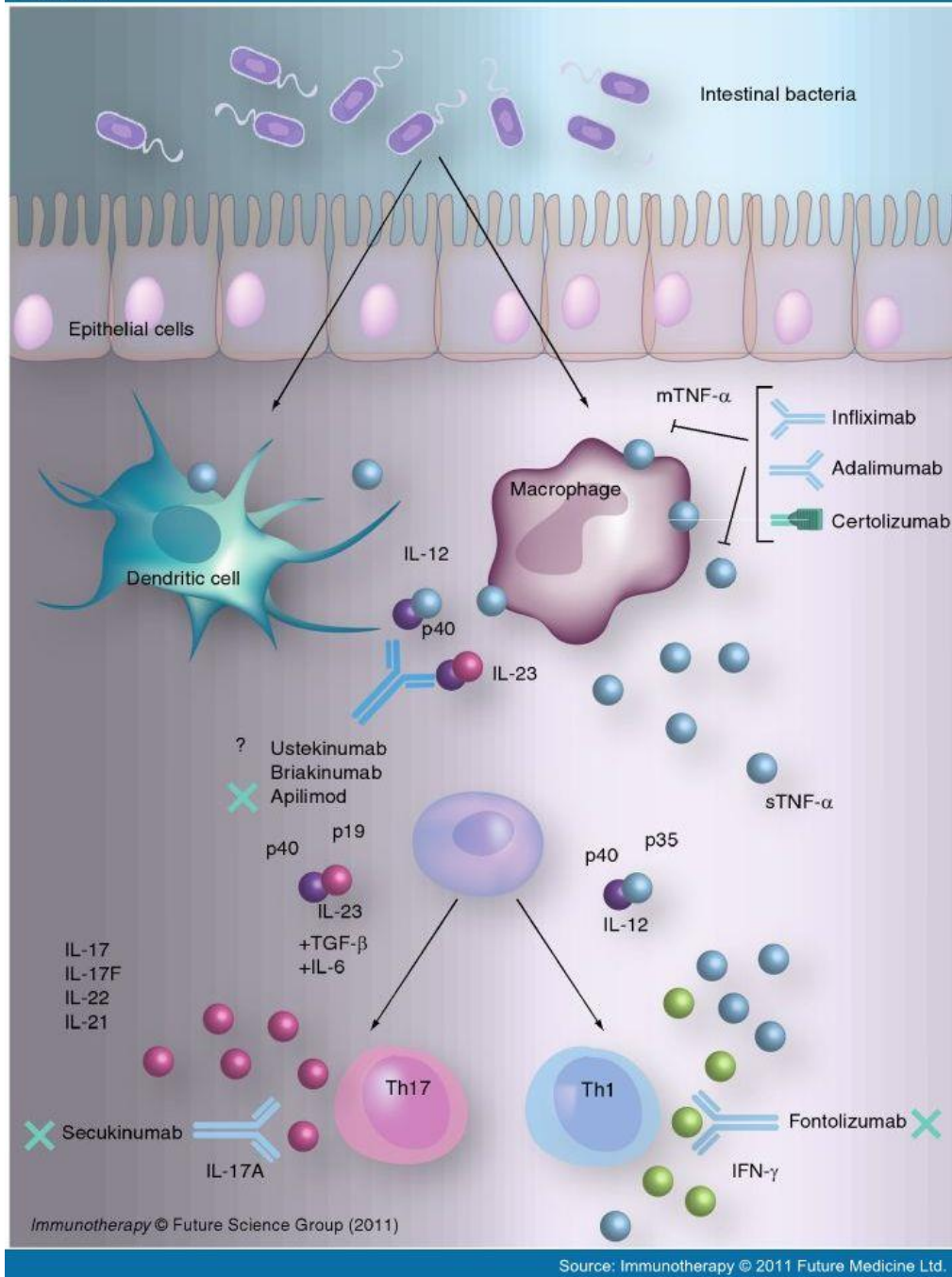
- ✓ Fièvre
- ✓ Infection évolutive
- ✓ Adénopathies ou un autre signe clinique lié
- ✓ Signes orientant vers une néoplasie.

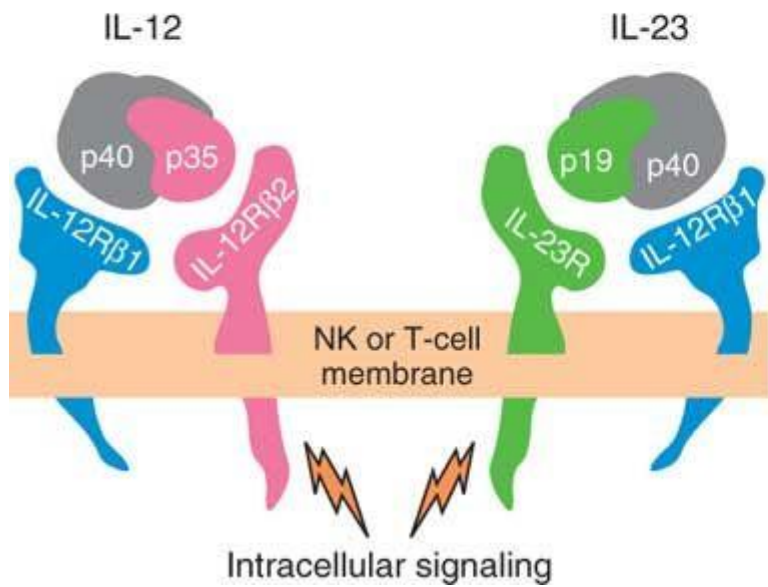
● Les vaccinations :

- ✓ On proposera une mise à jour des vaccinations si possible au moins 2 semaines avant le début du traitement
- ✓ On recommandera une vaccination contre le pneumocoque, idéalement par une injection de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (Prevenar13®) suivie d'une injection au moins 2 mois après une injection de vaccin polysaccharidique 23-valent (Pneumo23®), et contre la grippe.

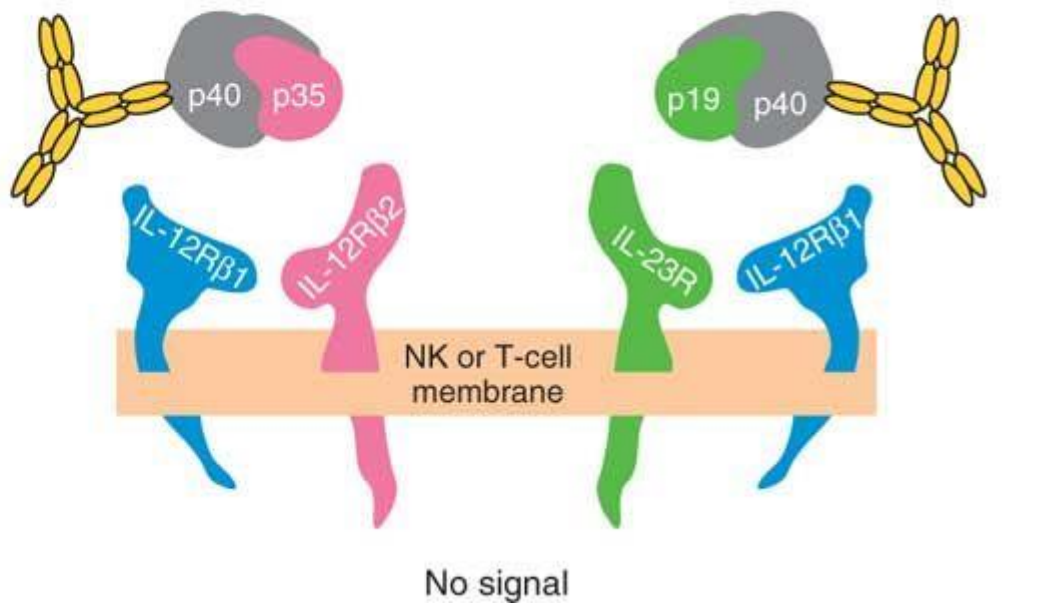
● Les examens complémentaires à demander systématiquement en 1^{ère} intention :

- ✓ Hémogramme
- ✓ Biologies hépatique et rénale
- ✓ Électrophorèse des protéines sériques
- ✓ Radiographie du thorax
- ✓ Test *in vitro* Quantiféron Gold® ou T-Spot-TB® ou Intradermoréaction à la tuberculine 5 UI (Tubertest®)
 - Si lors d'un précédent dépistage, un traitement antituberculeux préventif a été prescrit le dépistage ne sera pas renouvelé
 - Si un précédent dépistage de plus de deux ans était négatif, il est conseillé de le refaire
- ✓ Sérologies hépatites B et C, et avec accord du patient, sérologie VIH. Si des sérologies de moins de 5 ans sont disponibles, elles ne seront pas refaites sauf en cas de facteurs de risque ou de geste médical à risque dans l'intervalle
- ✓ Application des règles de bonnes pratiques de dépistage des facteurs de risque de néoplasie

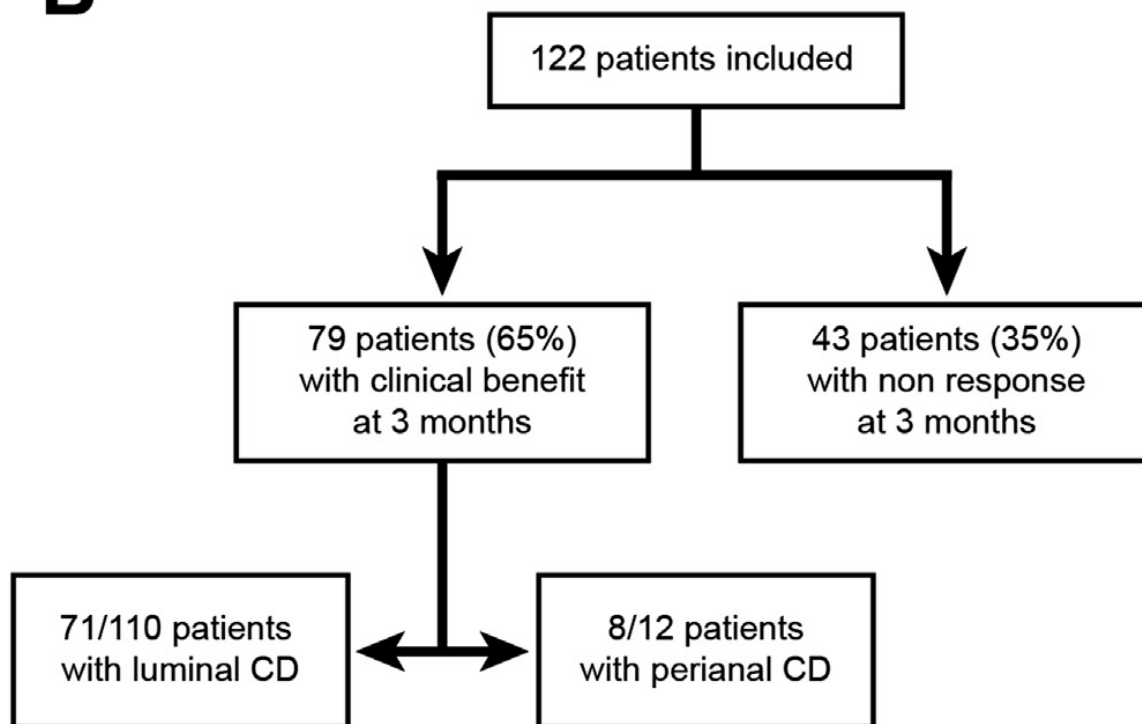


a**b**

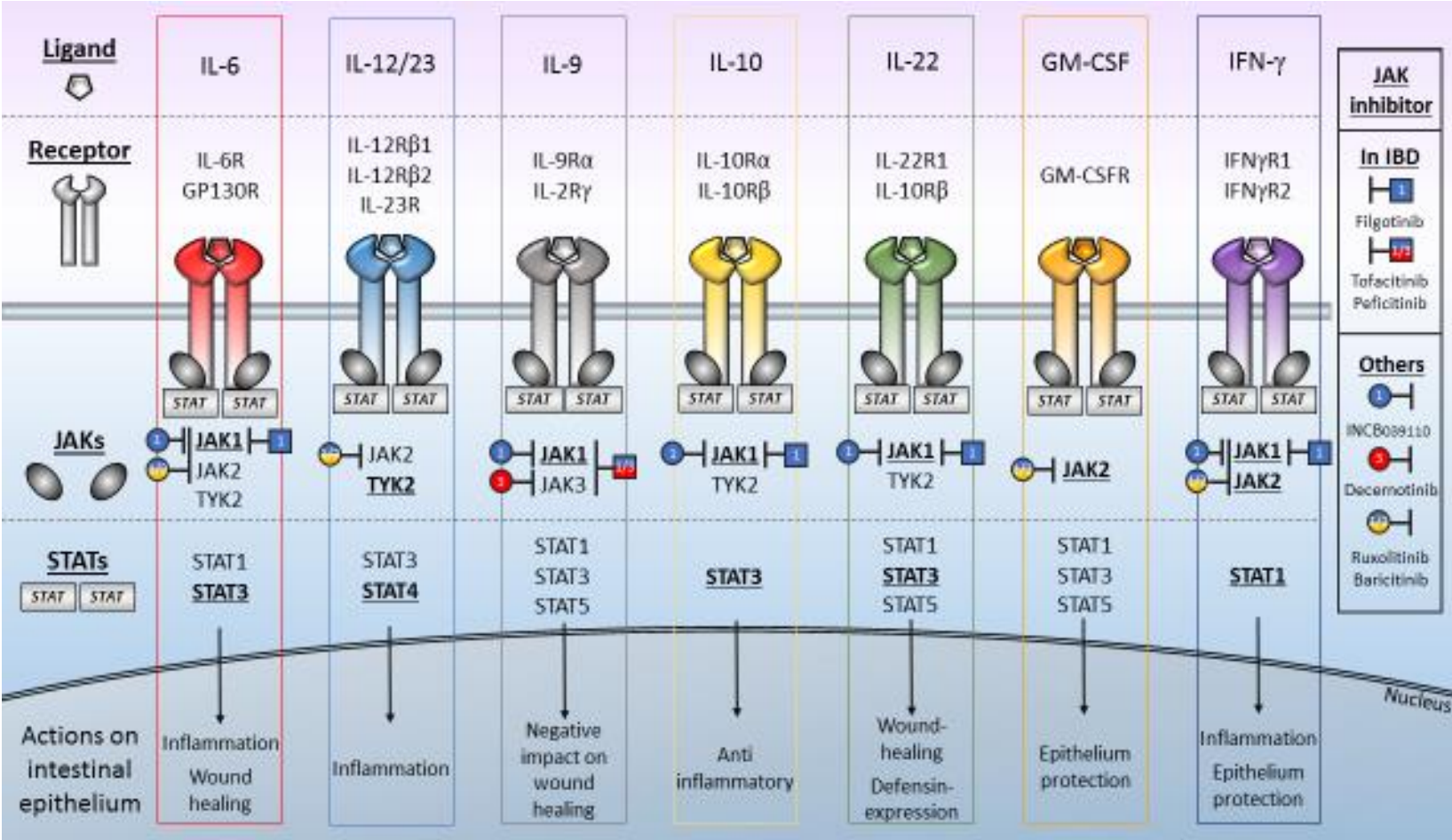
Ustekinumab



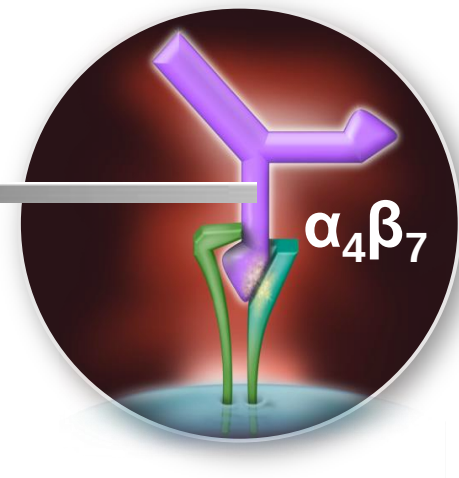
B



Une cible parfaite ?

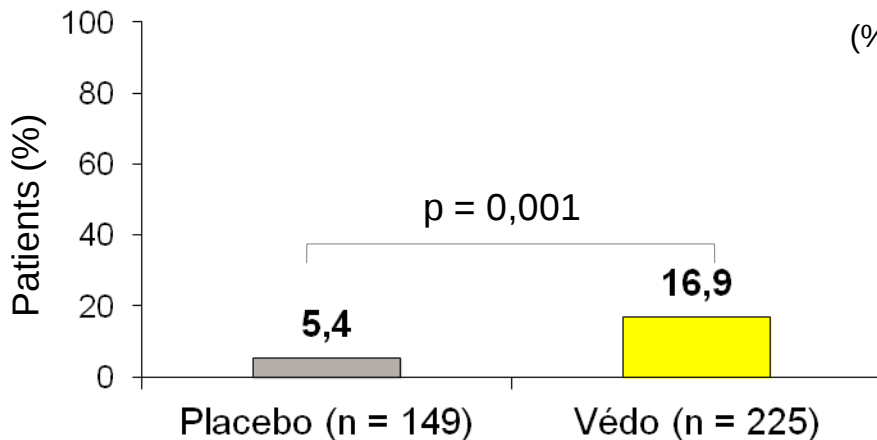


Védolizumab (Entyvio[®]): programme GEMINI

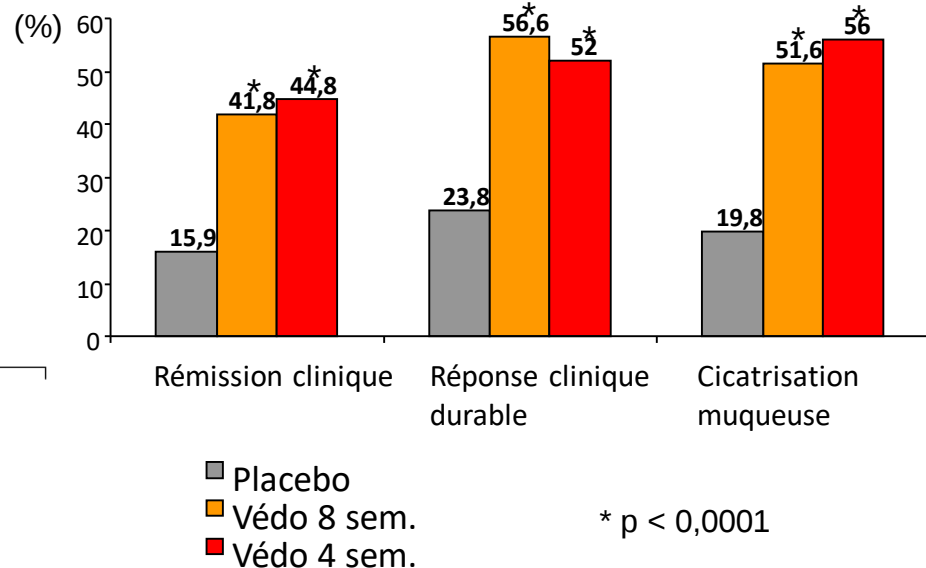


Absence d'infection active en cours
Absence de manifestation neurologique
IV 300 mg =, S0 S2 S6 puis toutes les 8 semaines

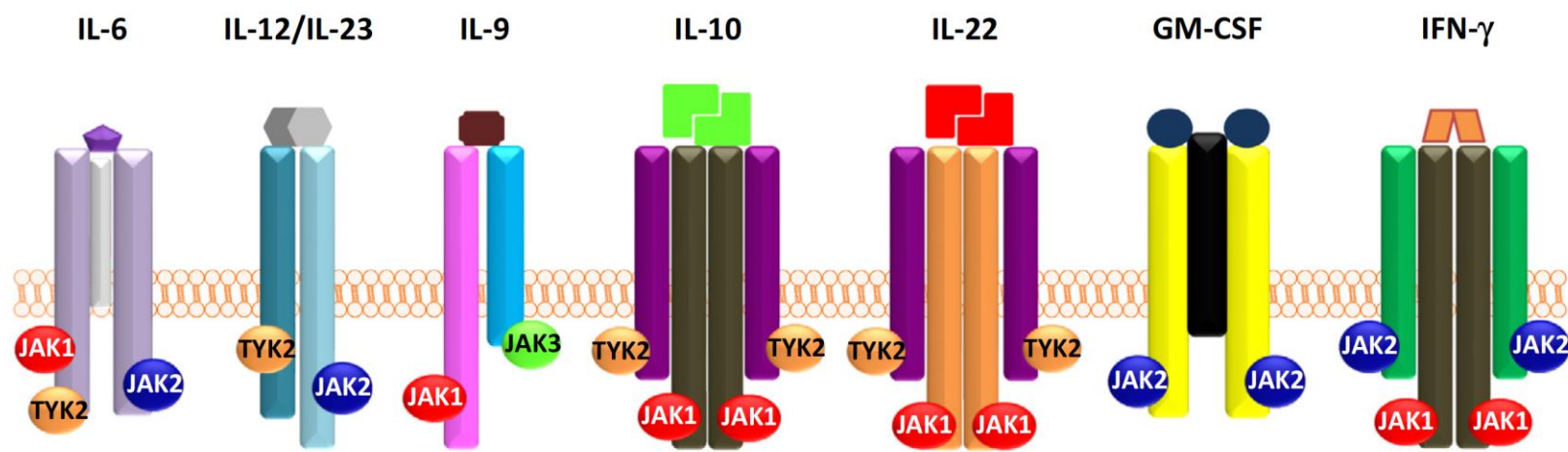
Taux de rémission à S6



Critères de jugement à S52



Une cible parfaite ?



Main JAK driver	JAK1	TYK2	JAK1	JAK1	JAK1	JAK2	JAK1
Main activity in the gut	inflammation wound healing	inflammation	deleterious	anti-inflammatory	wound healing	protective	inflammation

Résumé des données de tolérance (S44)

Répondeurs à UST IV →	Placebo	UST 90 mg SC/12 semaines	UST 90 mg SC/8 semaines	Les 2 bras UST
Patients traités randomisés – n	133	132	131	263
Durée moyenne de suivi (semaines)	32.0	36.6	35.2	35.9
Patients avec EI – n (%)	111 (83.5)	106 (80.3)	107 (81.7)	213 (81.0)
<i>Arthralgie</i>	19 (14.3)	22 (16.7)	18 (13.7)	40 (15.2)
<i>Maladie de Crohn</i>	19 (14.3)	16 (12.1)	16 (12.2)	32 (12.2)
<i>Céphalées</i>	15 (11.3)	15 (11.4)	16 (12.2)	31 (11.8)
<i>Nasopharyngite</i>	10 (7.5)	17 (12.9)	14 (10.7)	31 (11.8)
<i>Douleur abdominale</i>	16 (12.0)	13 (9.8)	11 (8.4)	24 (9.1)
<i>Infection des voies respiratoires sup.</i>	21 (15.8)	9 (6.8)	13 (9.9)	22 (8.4)
<i>Fièvre</i>	10 (7.5)	11 (8.3)	8 (6.1)	19 (7.2)
<i>Diarrhée</i>	7 (5.3)	11 (8.3)	5 (3.8)	16 (6.1)
<i>Fatigue</i>	6 (4.5)	8 (6.1)	6 (4.6)	14 (5.3)
<i>Nausées</i>	9 (6.8)	10 (7.6)	4 (3.1)	14 (5.3)
<i>Grippe</i>	5 (3.8)	8 (6.1)	5 (3.8)	13 (4.9)
<i>Infection urinaire</i>	3 (2.3)	8 (6.1)	4 (3.1)	12 (4.6)
<i>Toux</i>	3 (2.3)	4 (3.0)	7 (5.3)	11 (4.2)
<i>Rash</i>	5 (3.8)	4 (3.0)	7 (5.3)	11 (4.2)
<i>Vomissement</i>	9 (6.8)	5 (3.8)	4 (3.1)	9 (3.4)
<i>Erythème au site d'injection</i>	0	1 (0.8)	7 (5.3)	8 (3.0)