

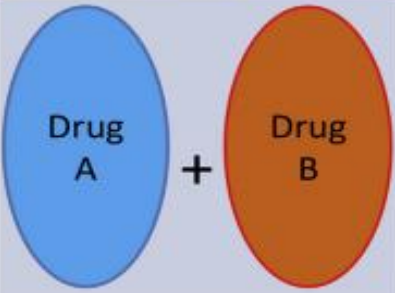
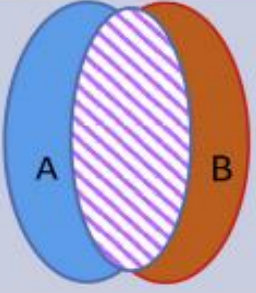
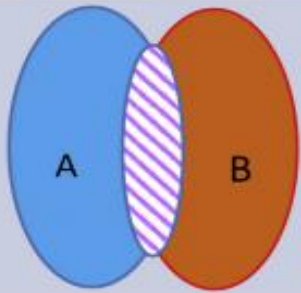
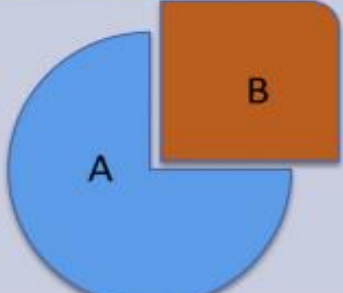
# DE LA COMBOTHÉRAPIE À LA COMBIOTHÉRAPIE

Mathieu Uzzan  
Hôpital Mondor  
15 Juin 2024  
GHIF



# La combothérapie « classique » dans les MICI

# Rational Combination Therapy to Overcome the Plateau of Drug Efficacy

	Independent MOAs No direct anti-IBD activity when combined	High activity Overlap MOAs High Crosstalk Combined	Medium Activity Overlap Medium Crosstalk	Complementary MOAs Direct anti-IBD Activity Combined
				
Summary	Possible additive activity due to non direct MOA. Examples, improved PK or prevention of antibody formation	Very similar MOAs between the combined therapies	Some overlap in the MOAs between agents but significant non-overlap activity as well	Complementary and non-overlapping MOAs
Efficacy impact	Some chance of enhanced activity over single agent. Amount of enhancement variable.	Low probability of even minor enhancement of activity over single agent	Chance of modest to moderate enhancement of activity over single agent	Probably highest chance of enhanced activity over single agent
Safety Risk	Usually some additive safety risk over either as monotherapy.	Likely additive risk of adverse events attributable to each component of the combination	Likely additive risk of adverse events attributable to each component of the combination	Unknown risk of adverse events. Likely additive risk of each individual component.
Possible examples	Anti-TNFs when added to a thiopurine having enhanced activity due to reduced clearance and potentially less immunogenicity of anti-TNF.	Anti-TNF combined with JAKi or anti-IL12/23 or anti-IL 23	Anti-TNF or anti-IL 12/23 or anti-IL 23 combined with anti-leukocyte trafficking agents (anti-integrin or S1P agonist)	Anti-inflammatory combined with metabolomic or microbiome-based therapeutics

# La Combothérapie classique

## Thérapies avancées

- ▶ Anti-TNF
  - Infliximab
  - Adalimumab
  - Golimumab
- ▶ Vedolizumab
- ▶ Ustekinumab
- ▶ Anti-IL23
- ▶ Anti-JAK

Pour quelle biothérapie ?

Quel immunosuppresseur ?

Pour quel patient ?

Combien de temps ?

## Immunosuppresseurs

- ▶ Thiopurines
  - Azathioprine
  - Mercaptopurine
- ▶ Methotrexate

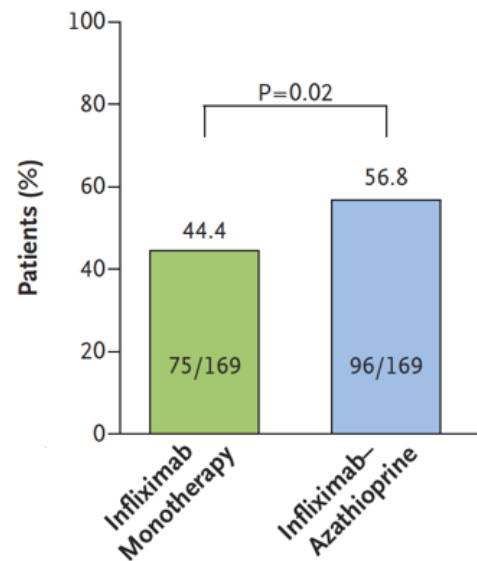
# Combothérapie avec infliximab

*Infliximab et thiopurines plus efficaces que la monothérapie infliximab*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE  
N ENGL J MED 362:15 NEJM.ORG APRIL 15, 2010

ORIGINAL ARTICLE

## Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease

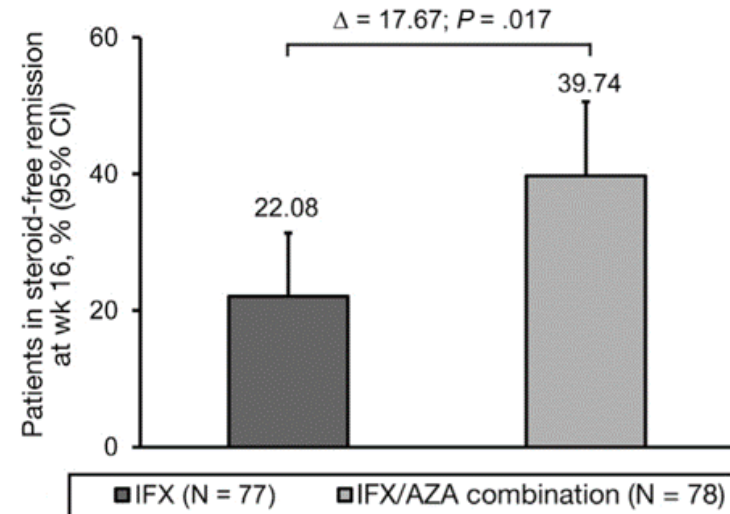


Risque relatif d'échec  
Combo vs mono  
**0.78 (0.62-0.97)**

▶ Corticosteroid-free clinical remission à **S26**

## Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis

Gastroenterology 2014;146:392-400



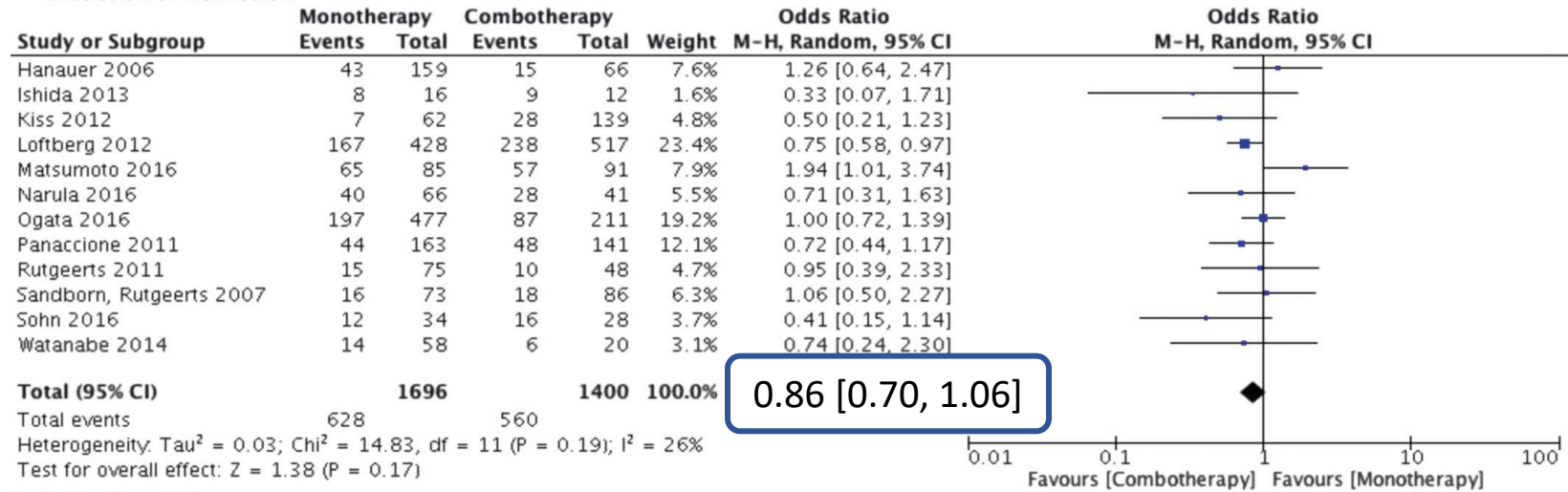
Risque relatif d'échec  
Combo vs mono  
**0.77 (0.62-0.96)**

▶ Corticosteroid-free clinical remission à **S16**

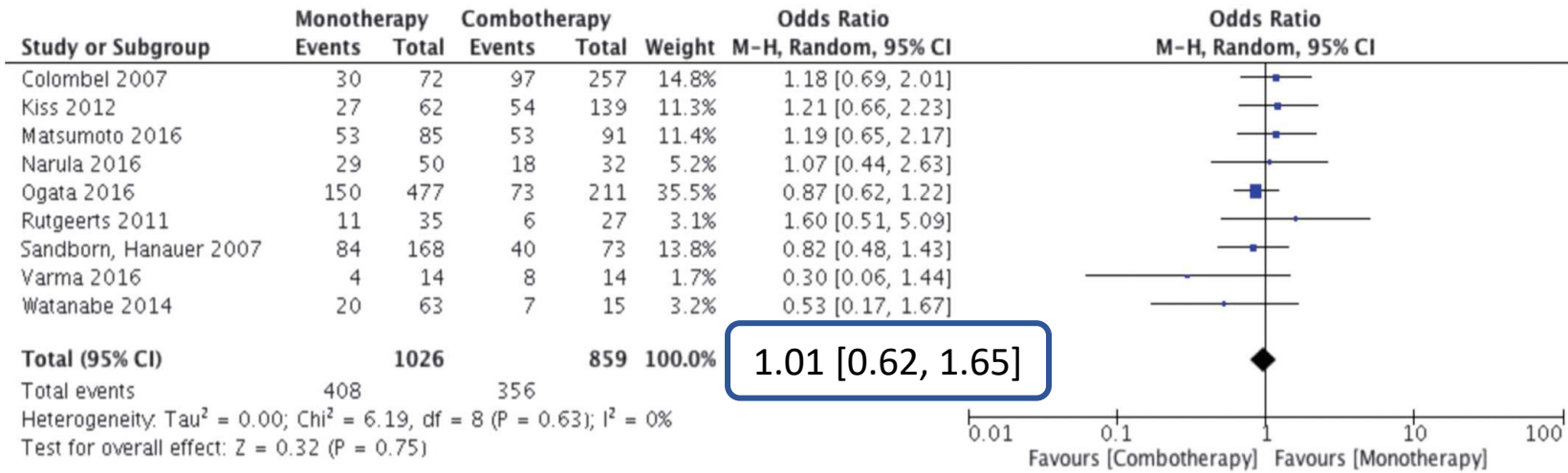
# Combothérapie avec adalimumab

*Un essai négatif – pas de bénéfice ou faible bénéfice d'après les méta-analyses*

**Induction  
de la rémission**

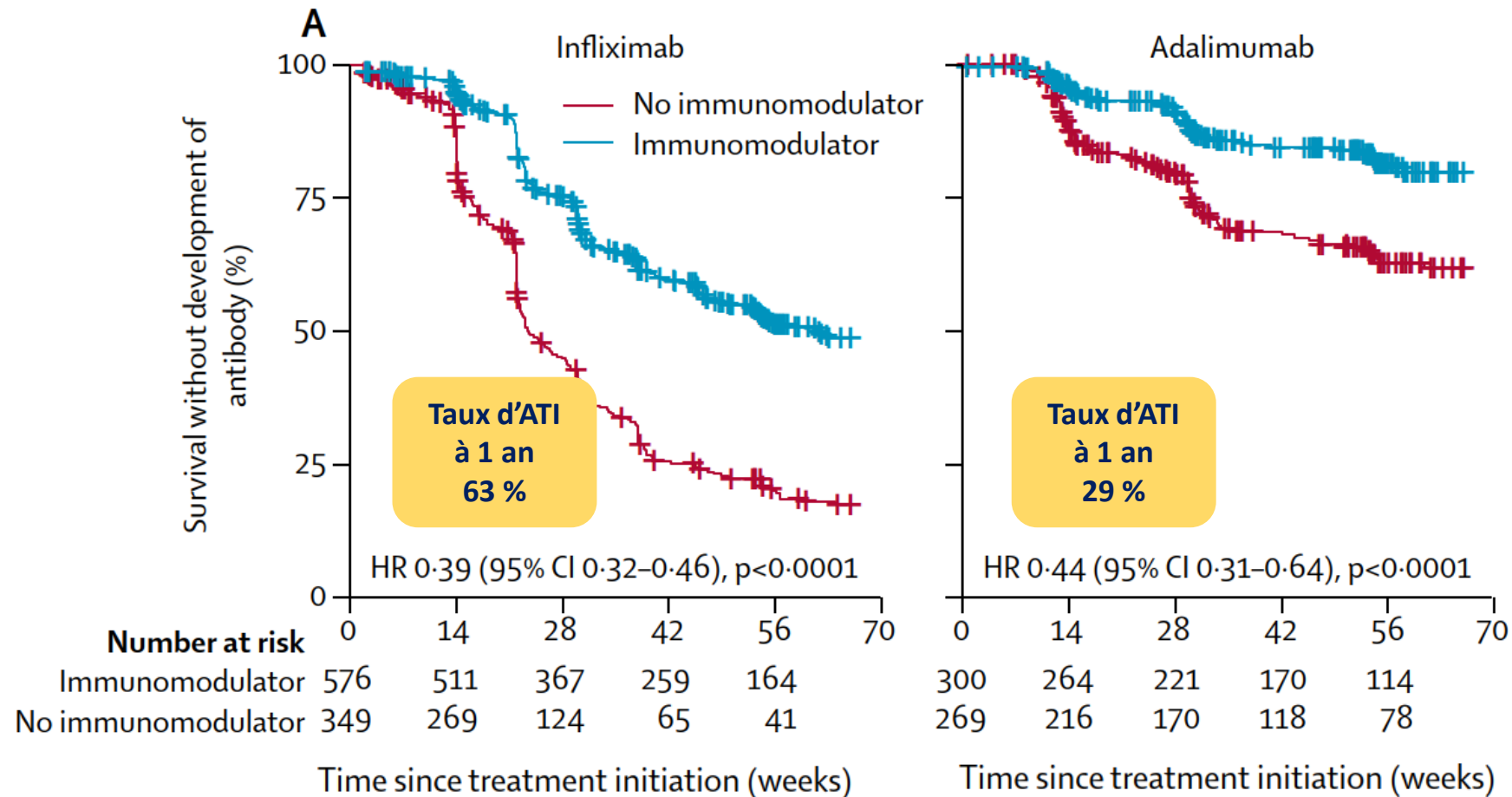


**Maintien  
de la rémission**



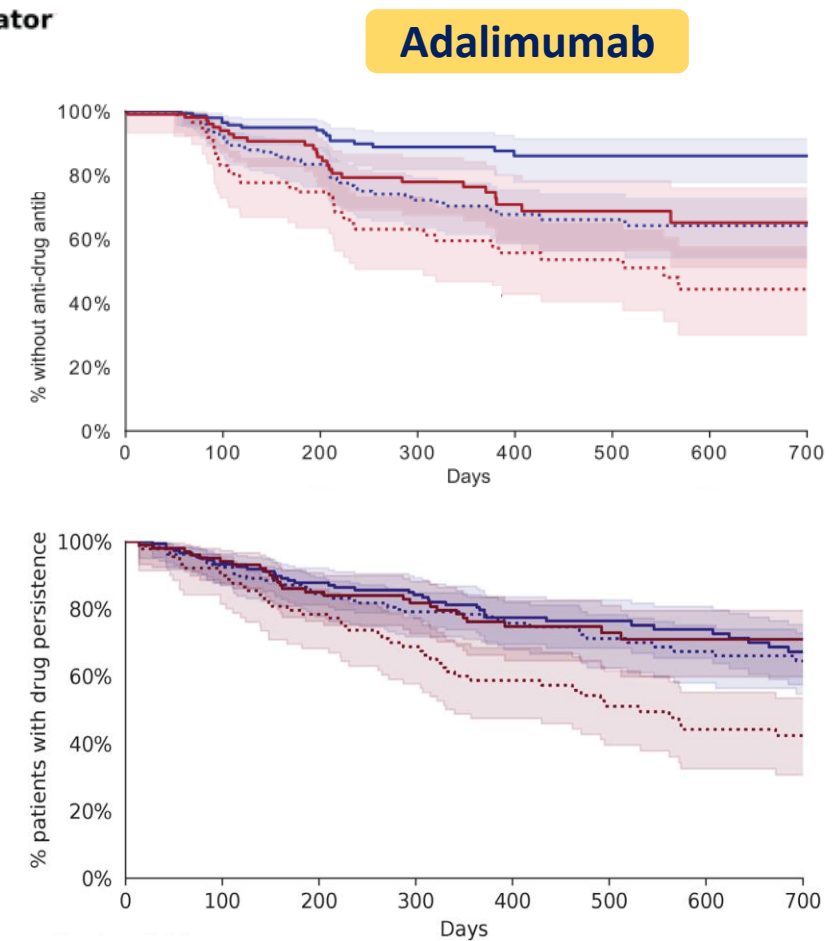
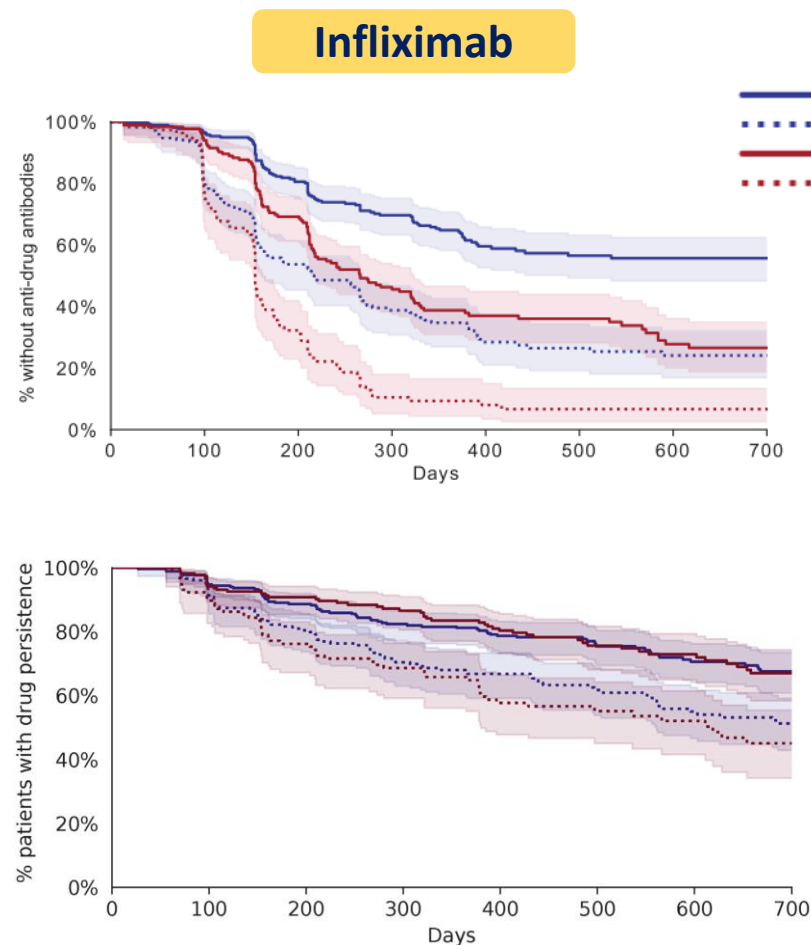
# Immunogénicité plus élevée de l'infliximab comparé à l'adalimumab

- PANTS : 1 610 patients bio-naïfs avec Crohn luminale initiant l'infliximab (n = 955) ou l'adalimumab (n = 655)
  - Parmi les patients avec combothérapie (IFX, 62 %; ADA, 53 %), 90 % traités par thiopurines



# Groupe à haut risque d'immunogénicité avec la monothérapie

- HLA-DQA1\*05 (40 % en population générale)



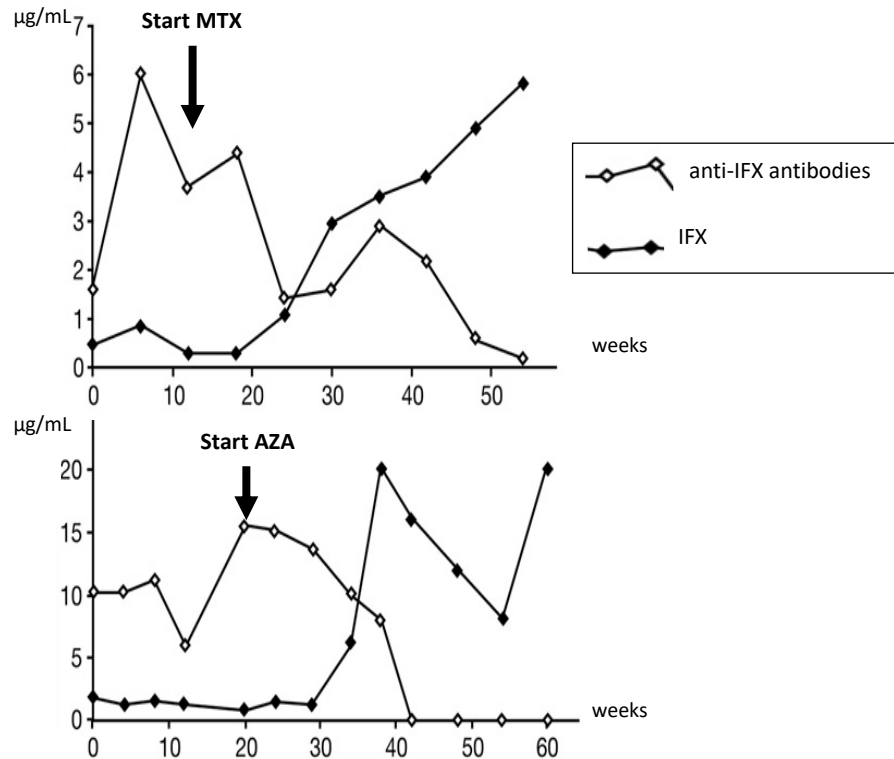


# In case of loss of response with anti-TNF monotherapy

*Consider adding a co-IS drug if with low trough levels and anti-drug anti bodies*

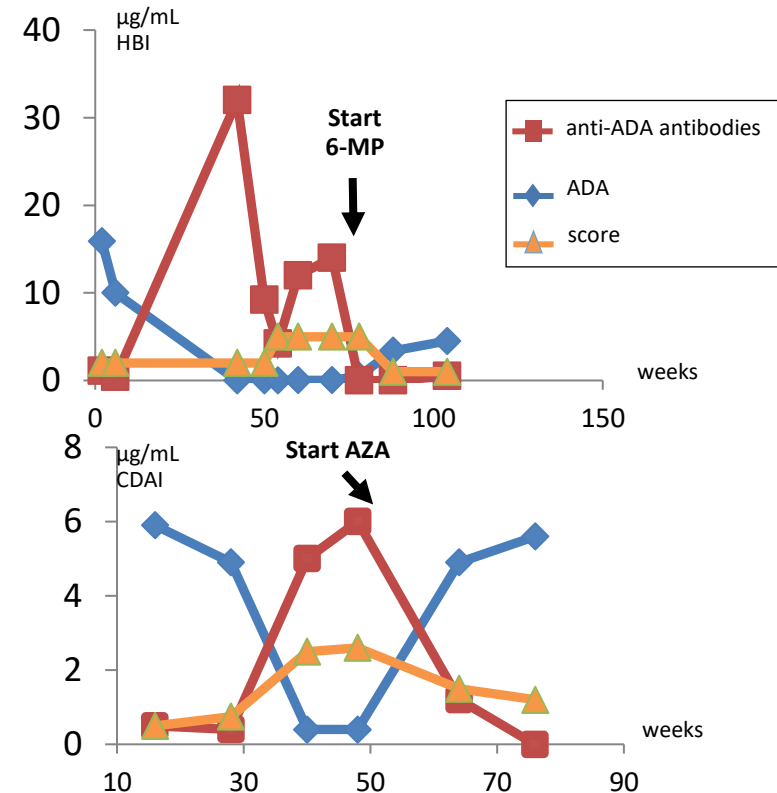
## Infliximab

5 IBD patients with AAA and subsequent LOR  
Clinical response restored in all patients (1 to 5 mo)



## Adalimumab

23 IBD patients with AAA and subsequent LOR  
Sero-reversal in 48 % of patients (median time 5mo)

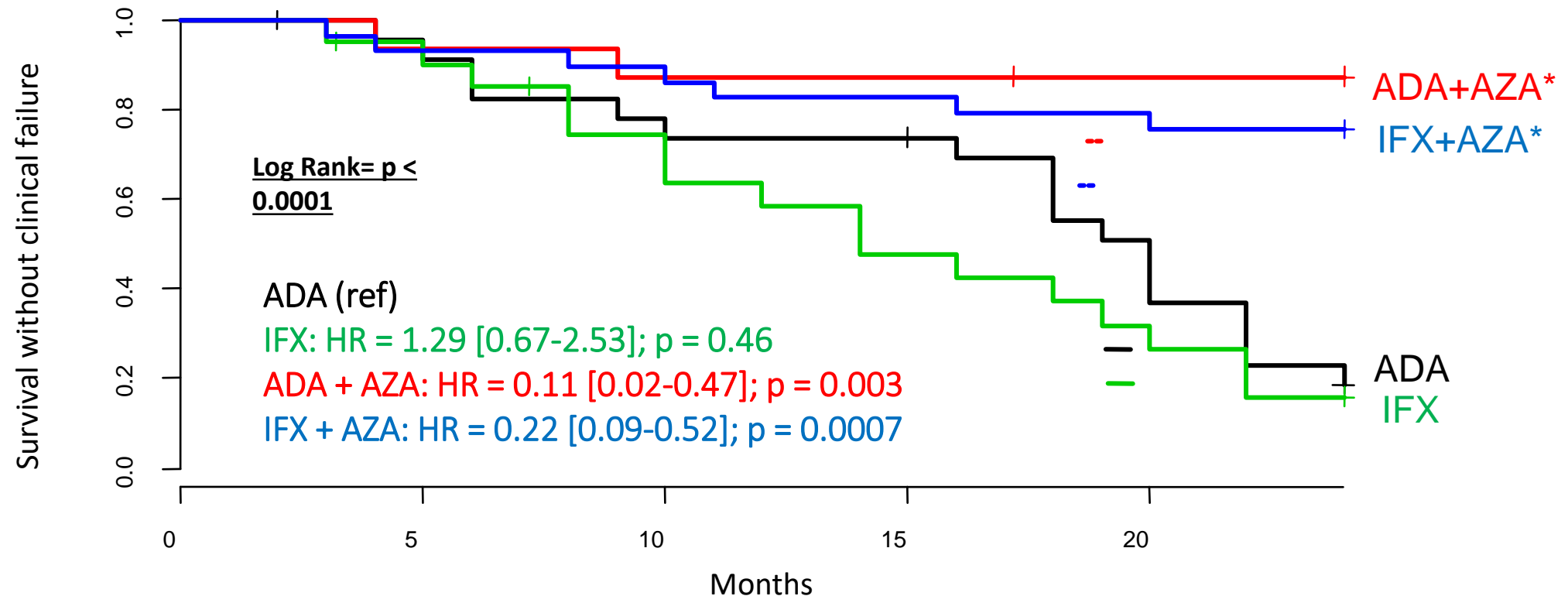


# Switch vers un 2<sup>e</sup> anti-TNF après échec d'un 1<sup>er</sup> anti-TNF

*Combithérapie après échec d'un anti-TNF et taux résiduels indosables avec anticorps*

- ATI/ATA présents chez 25 % des patients en échec des anti-TNFs

## Essai randomisé incluant 90 patients (MC, 53 % ; RCH 47 %) après échec et immunisation



# Combothérapie

## Biothérapies

- ▶ Anti-TNF
  - Infliximab
  - Adalimumab
  - Golimumab
- ▶ Vedolizumab
- ▶ Ustekinumab

**Pour quelle biothérapie ?**

**Quel immunosuppresseur ?**

**Pour quel patient ?**

**Combien de temps ?**

## Immunosuppresseurs

- ▶ Thiopurines
  - Azathioprine
  - Mercaptopurine
- ▶ Methotrexate

# Faible immunogénicité avec le Vedo et l'Ustek (~4 %)

## Vedolizumab

RCTs data (GEMINI) – drug tolerant assay

Overall ADA Status	Continuous Vedolizumab (N = 1513)
ADA negative, n (%) <sup>b</sup>	1477 (97.6)
ADA positive, n (%) <sup>c</sup>	36 (2.4)
Transiently positive, n	21
Persistently positive, n	15
Any neutralizing ADA positive, n <sup>d</sup>	20

## Ustekinumab

RCTs data (IM-UNITI) – drug tolerant assay

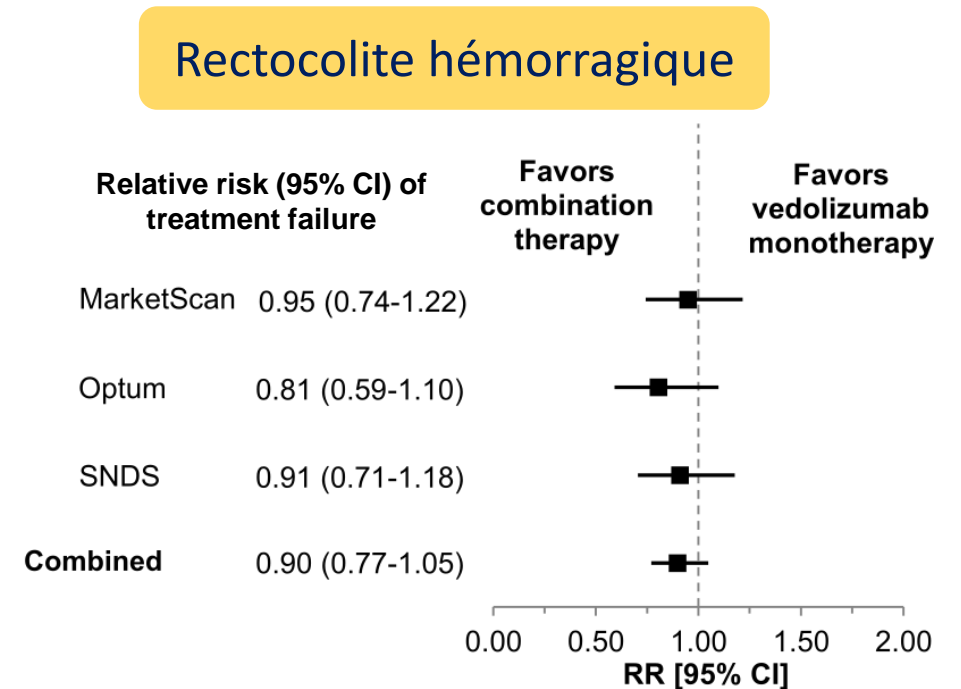
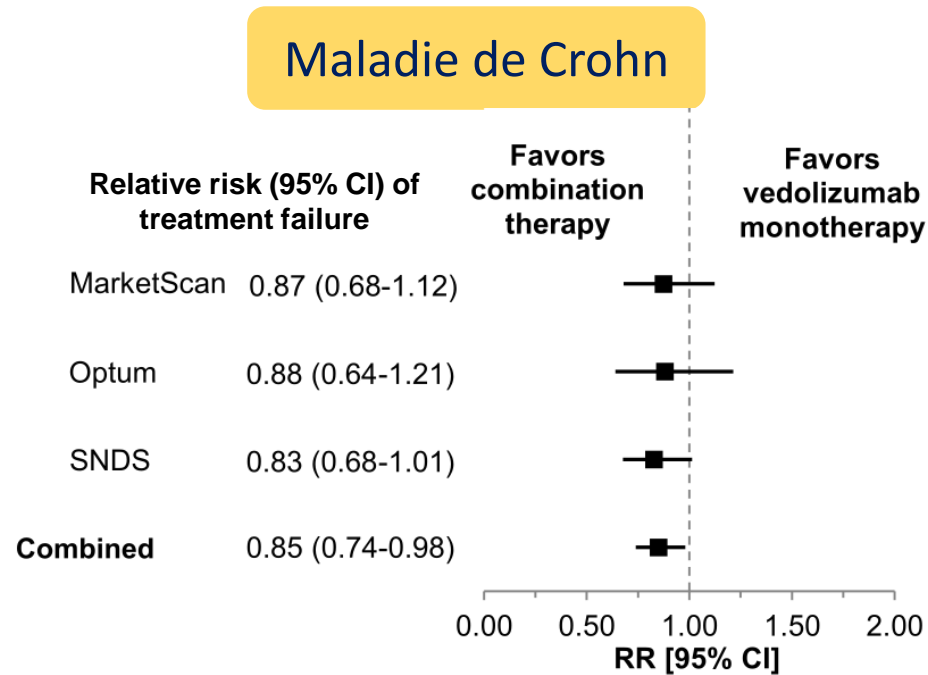
	All ustekinumab
N <sup>c</sup>	237
Antibody status N [%]	
Positive for antibodies to ustekinumab at any time through Week 156 <sup>d,e</sup>	11 [4.6%]
Negative for antibodies to ustekinumab through Week 156 <sup>d,f</sup>	226 [95.4%]

- Pas d'association entre l'efficacité ou réaction au point d'injection et la présence d'Ac anti-médicaments
- Plus de données nécessaires

# Vedolizumab en mono ou en association aux dans la MC et RCH

## Émulation de deux essais cliniques

- Cadre méthodologique (contrôle des facteurs de confusion, définition de l'outcome) validé
- Plus de 10 000 patients initiant le vedolizumab inclus
- Plus de 2 fois le nombre de patients traités par combo compare à la méta-analyse



# Take home messages

**Combothérapie avec l'infliximab ou considérer une autre option (besoin de données pour l'IFX SC)**

**Adalimumab principalement en monothérapie**

**Combothérapie avec un anti-TNF chez les patients à haut risque d'immunogénicité**

**Considérer l'ajout de thiopurines chez les patients avec MC initiant le vedolizumab**

**Ustekinumab monothérapie (plus de données nécessaires)**

**Combothérapie avec thiopurines plutôt que méthotrexate**

**Au moins 6 mois de combothérapie (avec anti-TNF)**

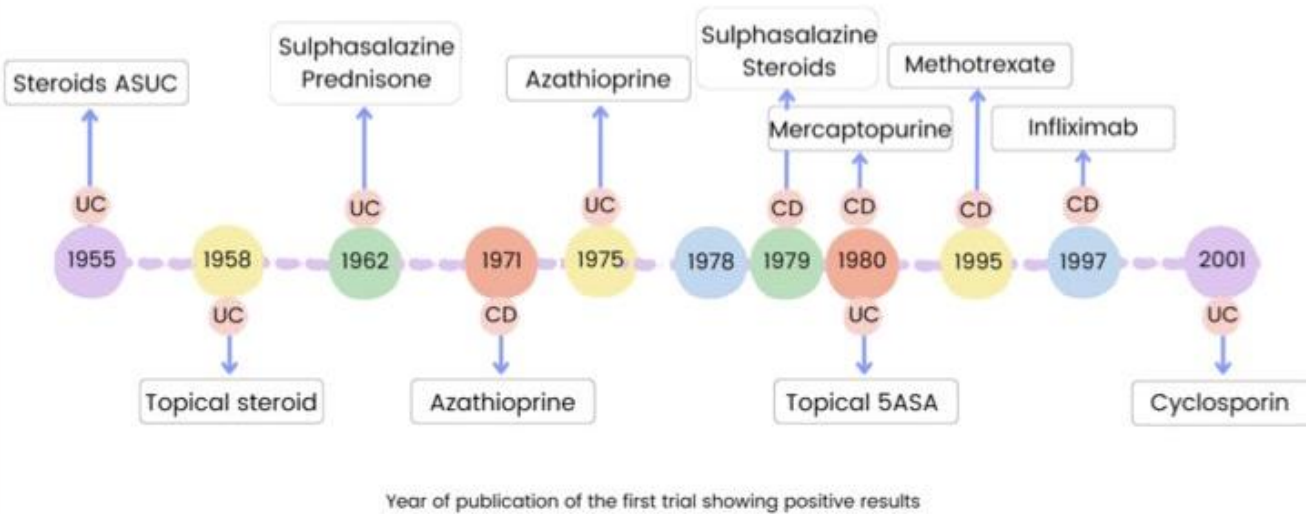


# De la combo à la comBIO

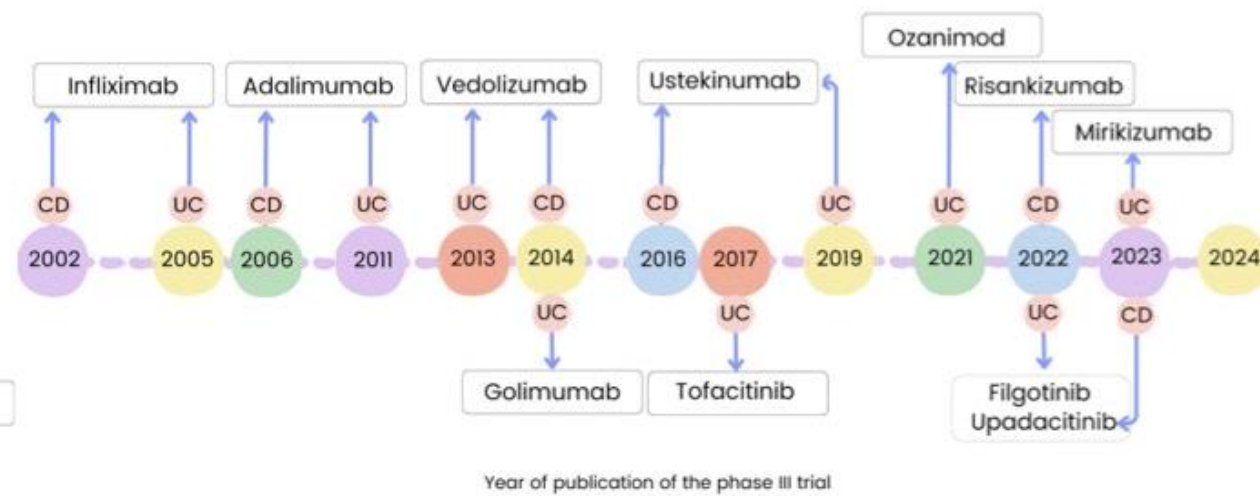


# L'évolution jusqu'à aujourd'hui

## PRE BIOLOGIC ERA



## BIOLOGIC ERA



UC : Ulcerative Colitis  
CD : Crohn's Disease

Source : @bealoquebe



# Les spécificités françaises dans les MICI

## Périmètre de remboursement des biothérapies et petites molécules dans la maladie de Crohn (2024)

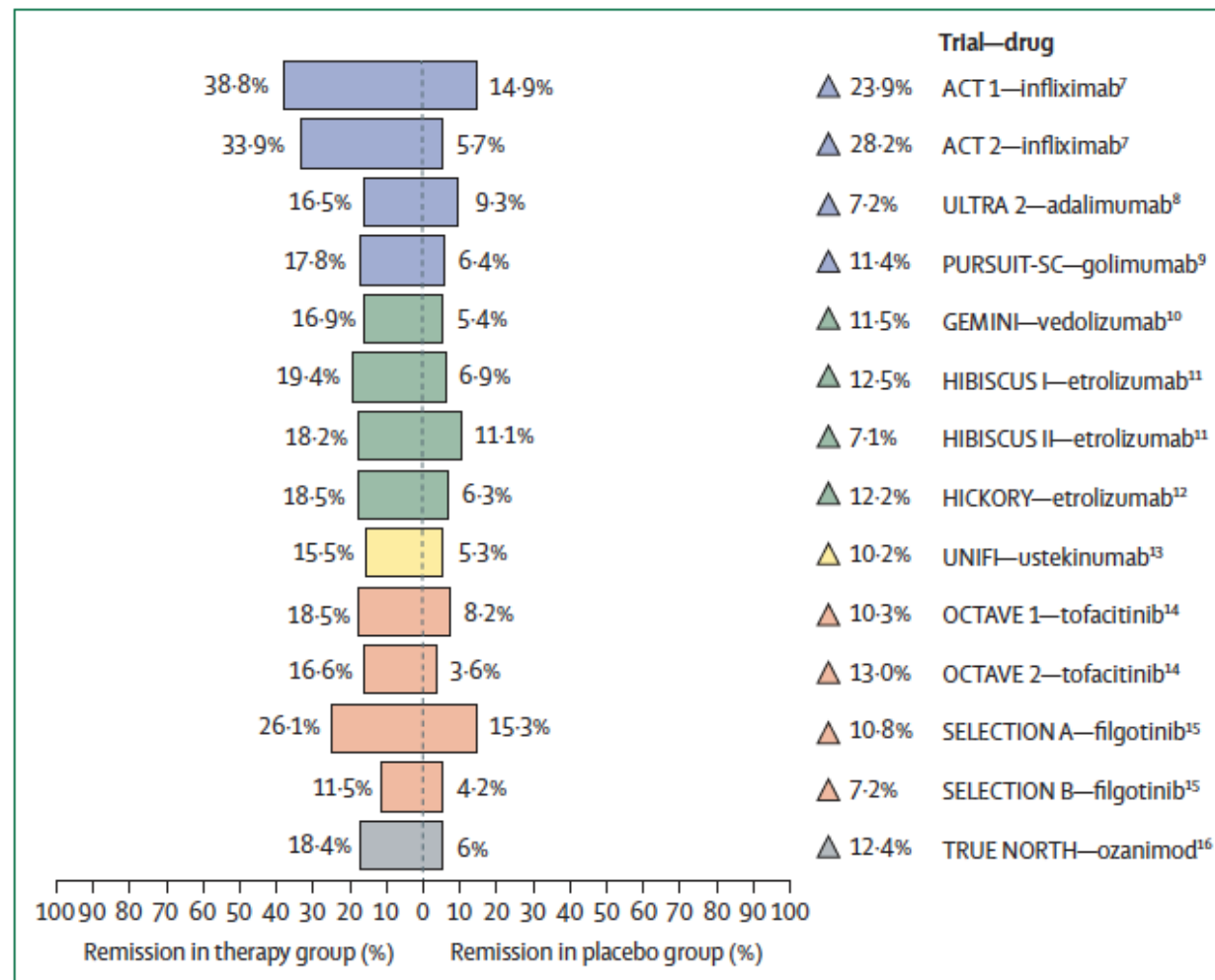
	Molécule	1 <sup>re</sup> ligne	2 <sup>e</sup> ligne ou plus
antiTNF	Infliximab	✓	✓
	Adalimumab	✓	✓
anti integrine	Védolizumab	X	✓
anti IL(12)/23	Ustekinumab	X	✓
	Risankizumab	X	✓
anti JAK	Upadacitinib	X	✓

# Les spécificités françaises dans les MICI

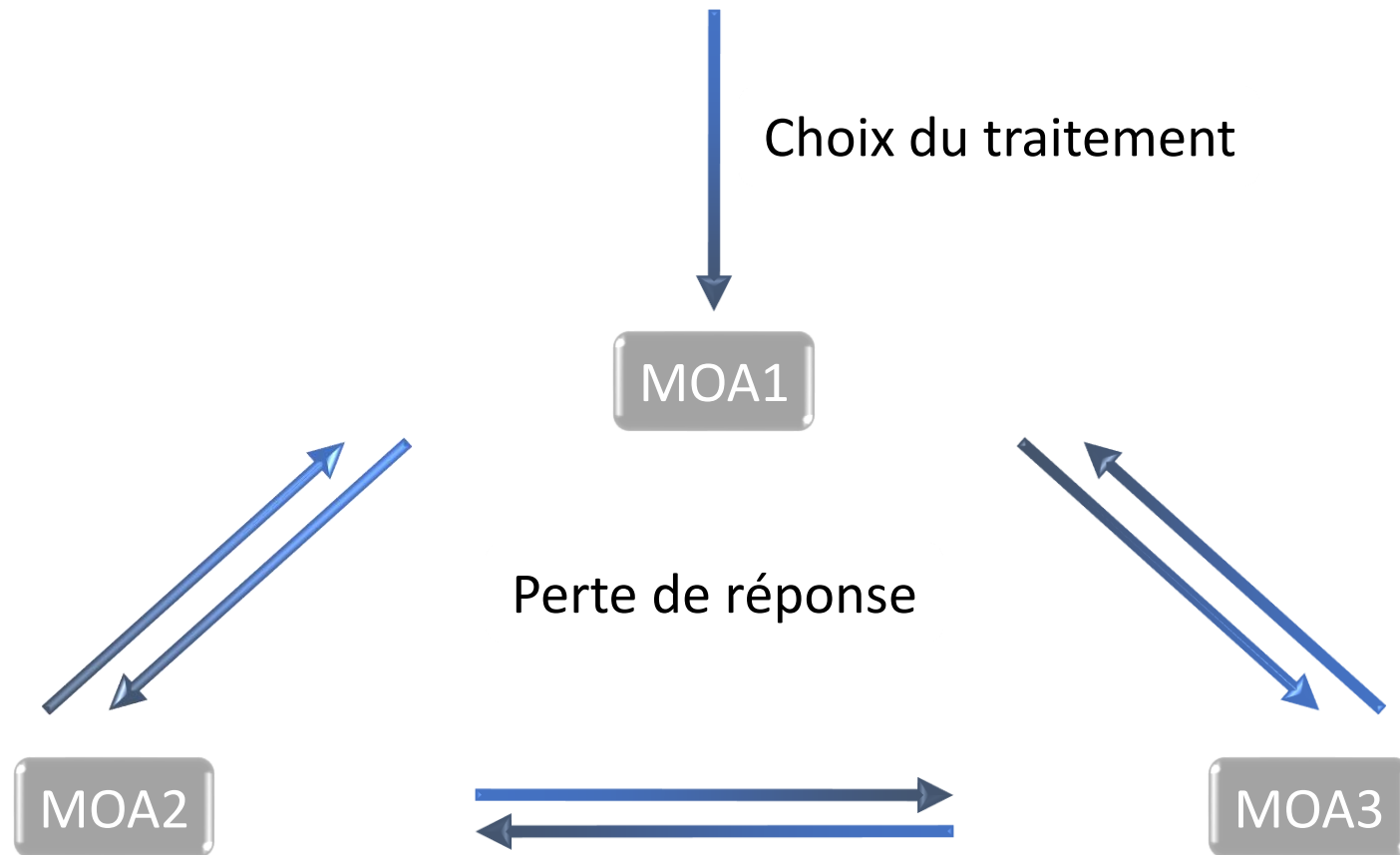
## Périmètre de remboursement des biothérapies et petites molécules dans la Rectocolite hémorragique(2023)

	Molécule	1 <sup>re</sup> ligne	2 <sup>e</sup> ligne	3 <sup>e</sup> ligne ou plus
antiTNF	Infliximab	✓	✓	✓
	Adalimumab	✓	✓	✓
	Golimumab	✓	✓	✓
anti integrine	Védolizumab	✓	✓	✓
anti IL(12)/23	Ustekinumab	X	✓	✓
	Mirikizumab	X	X	✓
anti JAK	Tofacitinib	X	X	✓
	Filgotinib	X	X	✓
	Upadacitinib	X	X	✓

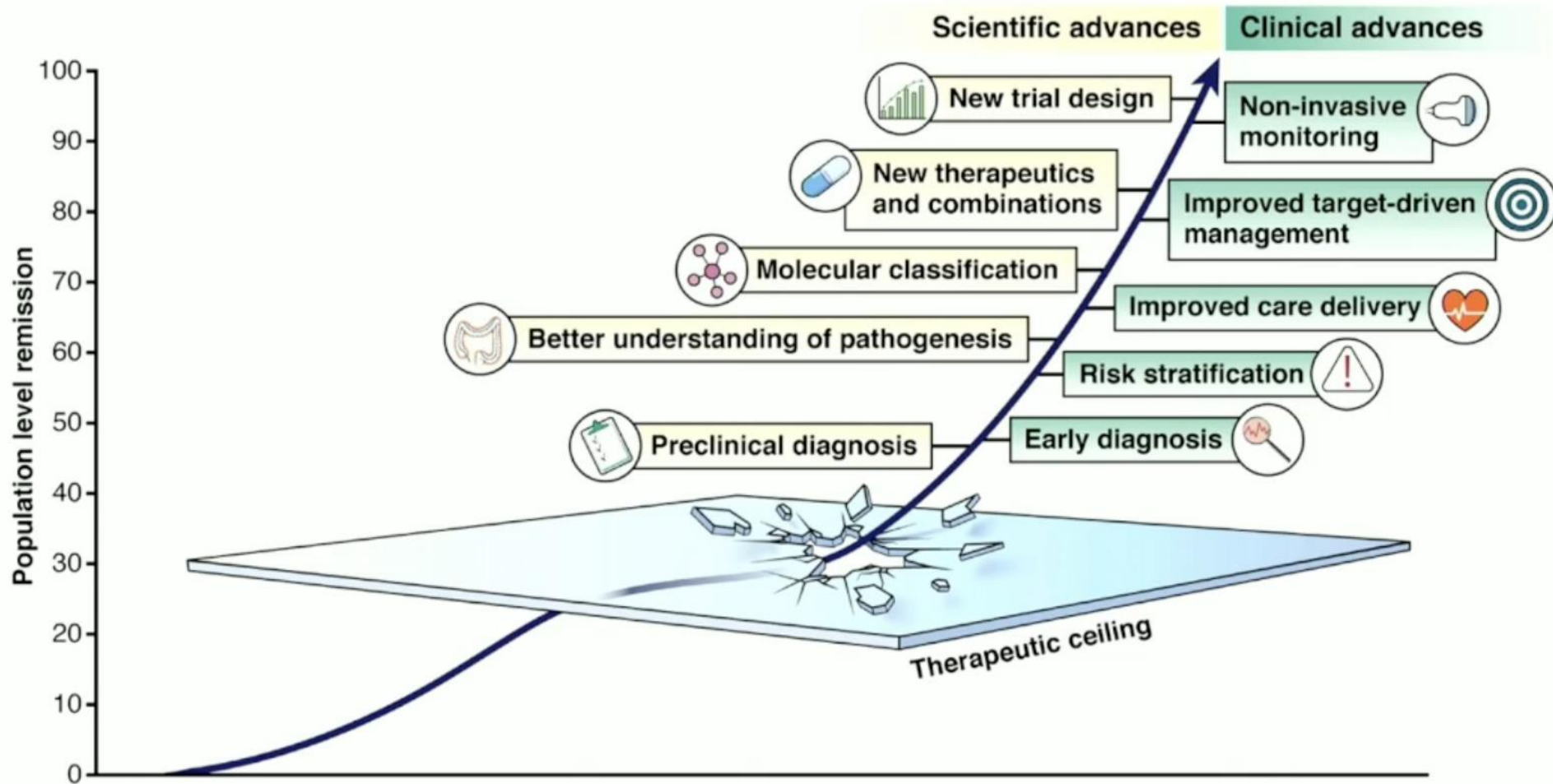
# Les limites de l'efficacité des biothérapies dans les MICI



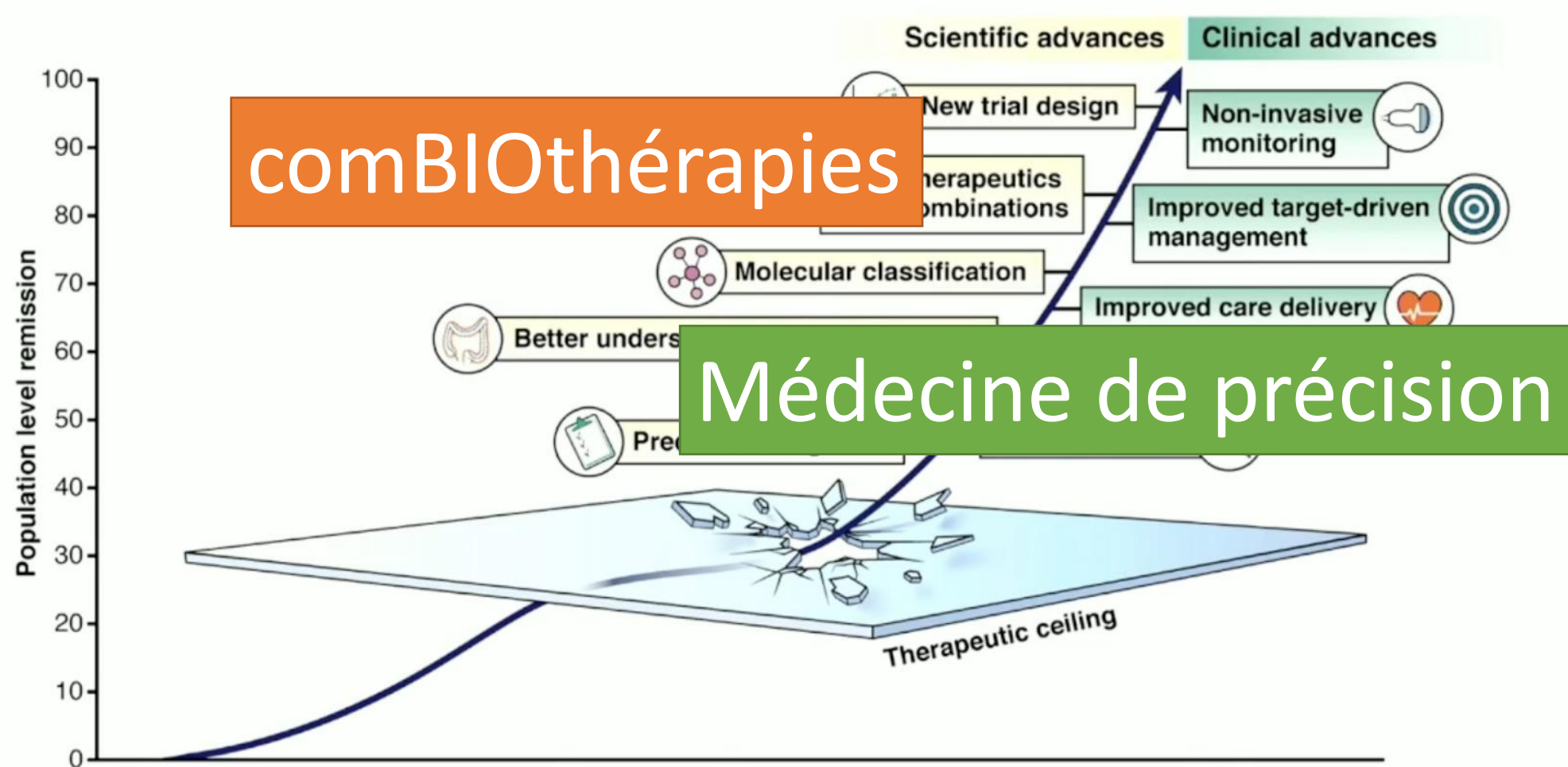
# Et d'une approche *cycling*



# Un plafond de verre indépassable ?



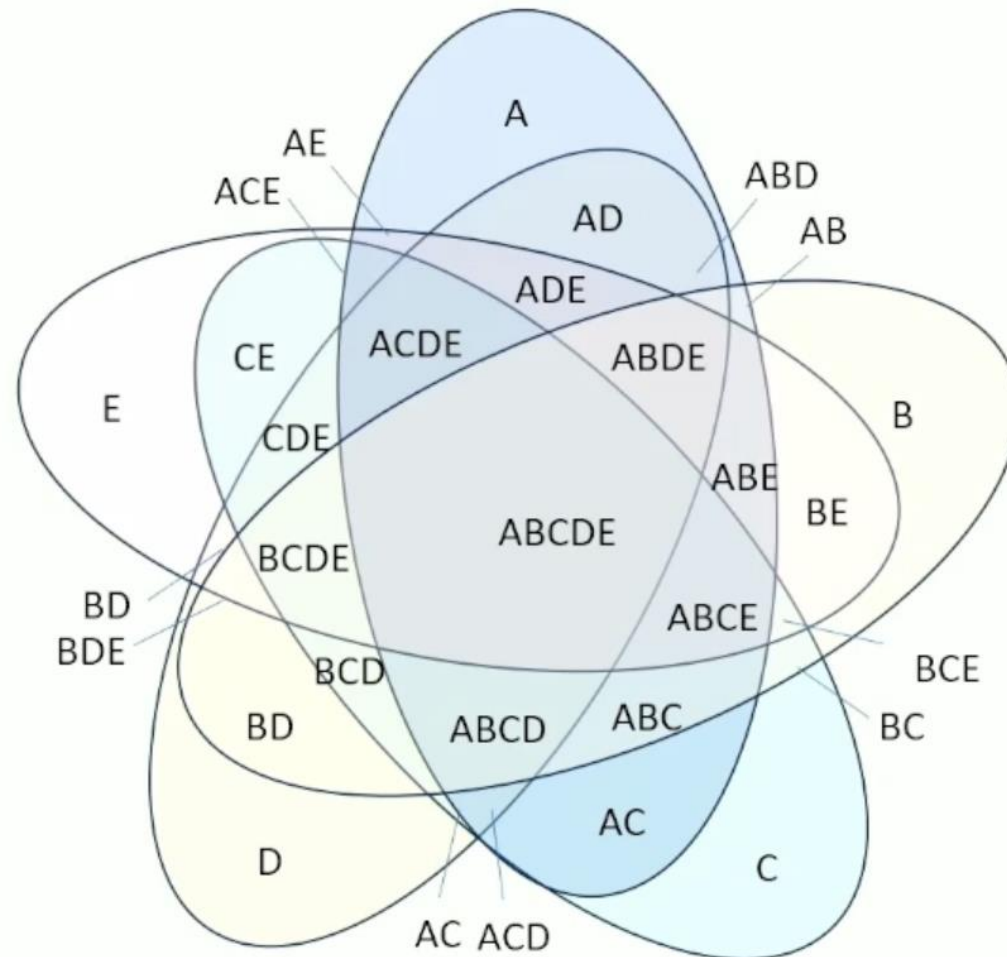
# Comment le dépasser au-delà des nouveaux traitements ?



# L'association des thérapies avancées

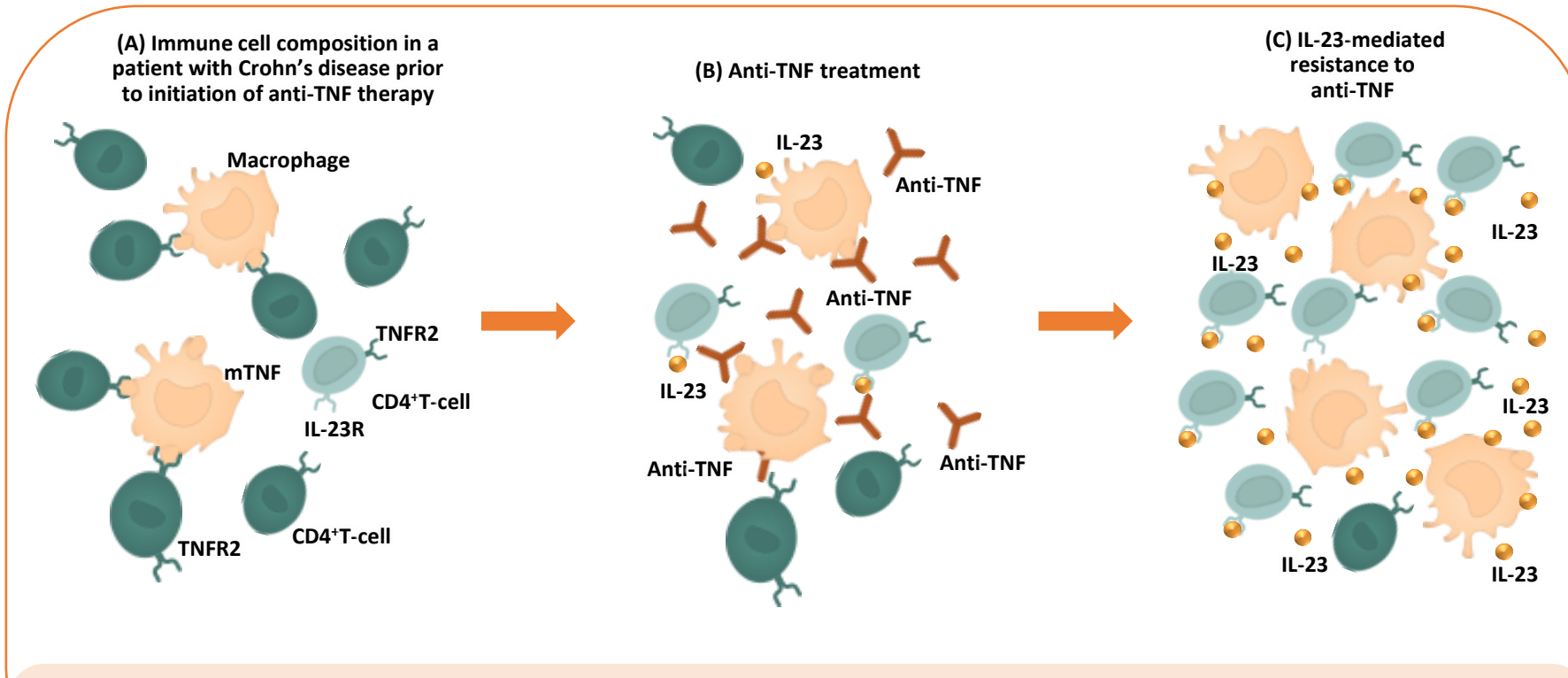
## The emerging multiclass game for inflammatory diseases

A = TNFi  
B = Anti-IL-12/23  
C = Anti  $\alpha 4\beta 7$  integrin  
D = JAKi  
E = S1P1 modulator



- Monotherapies = 5
- 2-way combinations = 10
- 3-way combinations = 10
- 4-way combinations = 5
- 5-way combination = 1

# Un intérêt des anti-IL23 après échec des antiTNF



In anti-TNF non-responders, there is heightened production of IL-23 by CD14+ macrophages, leading to the expansion of apoptosis-resistant IL-23R+/TNFR2+ CD4+ T cells, driving resistance to ongoing anti-TNF therapy

The expansion of IL-23R+ lymphocytes creates a novel immune phenotype that drives mucosal inflammation, which is non-responsive to anti-TNF therapy but potentially responsive to IL-23 inhibition<sup>1-3</sup>

A significant upregulation of mucosal IL-23p19, IL-23R, and IL-17A (but not IL-12p40) expression could be found in anti-TNF non-responders during ongoing anti-TNF treatment, indicating that IL-23 could be a key driver of molecular resistance to TNF antagonists during ongoing therapy<sup>1,4</sup>

• CD4, cluster of differentiation 4 cells; IL, interleukin; mTNF, transmembrane tumor necrosis factor; R, receptor; TNF, tumor necrosis factor.

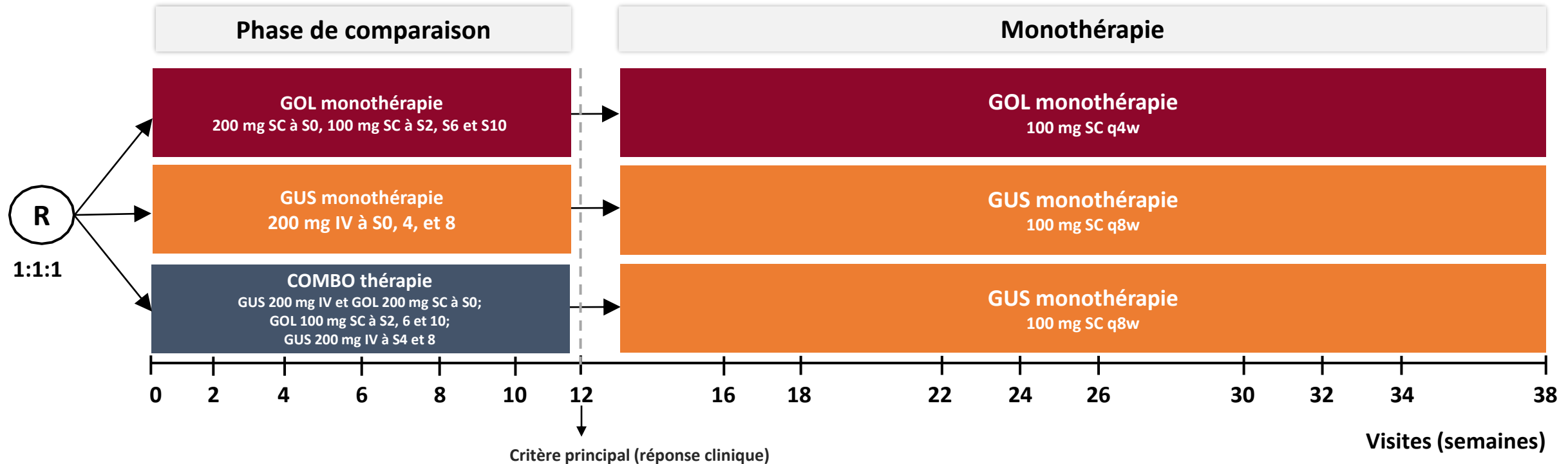
• 1. Atreya R, Neurath MF. J Crohns Colitis. 2022;16(Suppl 2):ii54–ii63; 2. Atreya R, et al. Gastroenterology. 2011;141(6):2026–2033; 3. Schmitt H, et al. Front Immunol. 2021;12: 622934; 4. Gisbert JP, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(7):613–621



# La COMBIO dans la RCH ?

## Essai VEGA

- Étude de preuve de concept évaluant l'efficacité et la tolérance d'une combothérapie GUS+GOLI vs. GUS ou GOLI en monothérapie à S12 chez des adultes atteints de RCH modérée à sévère



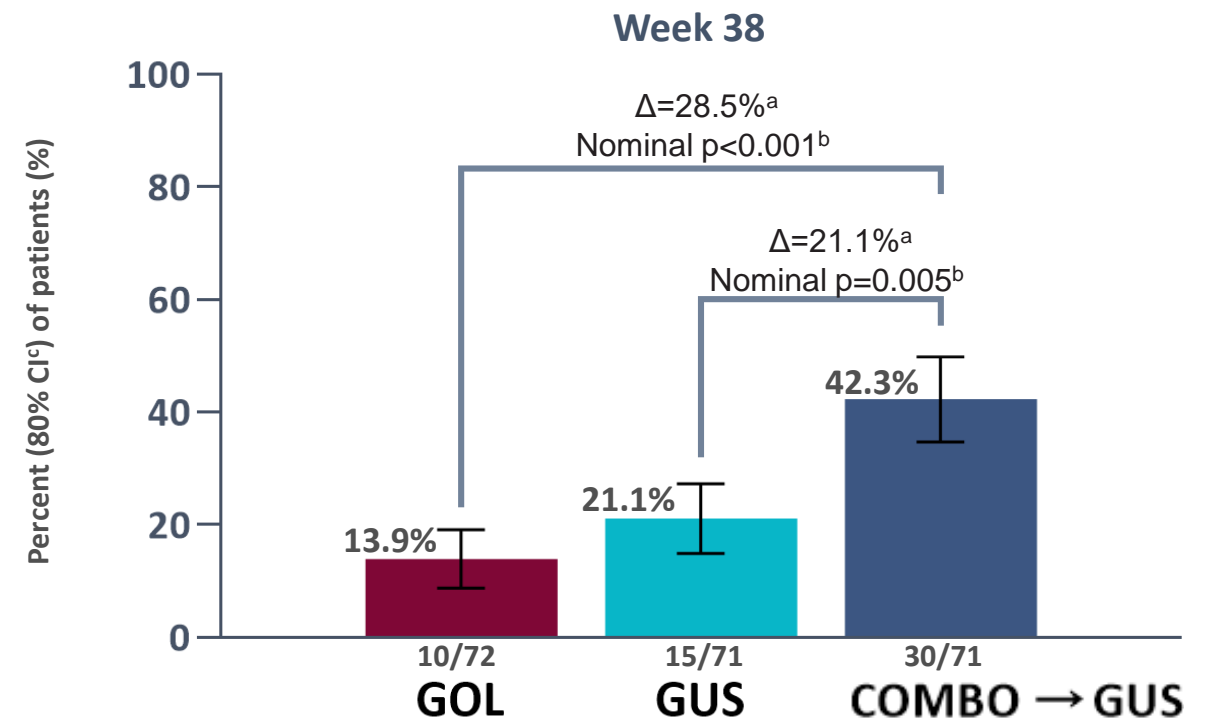
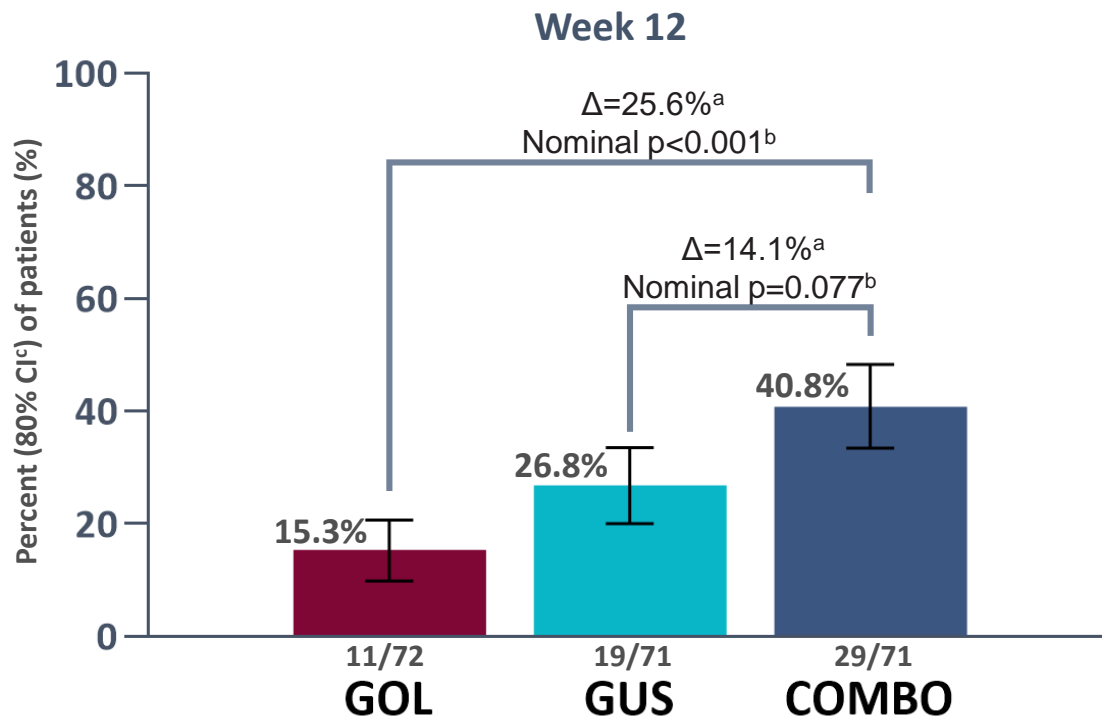
### Population

- RCH modérée à sévère (Mayo 6-12 inclus, et sous-score endoscopique  $\geq 2$  par relecture centralisée)
- Naïfs d'anti-TNF, anti IL-12/23 et IL-23p19 et en échec de traitements conventionnels (immunosuppresseurs [AZA, 6-MP] et/ou corticoïdes)
- Immunosuppresseurs arrêtés avant la randomisation
- Corticoïdes jusqu'à une dose de prednisone (ou équivalent) de 20 mg/j avec diminution à partir de S6

# Essai VEGA

- **Critère composite** : Rémission histologique et amélioration endoscopique

- **Amélioration endoscopique** : sous-score de 0 ou 1 sans friabilité
- **Rémission histologique** : absence de neutrophiles dans la muqueuse, pas de destruction des cryptes et pas d'érosions, ulcérations ou granulations selon le score de Geboes



*a* : La différence ajustée entre la combothérapie et la monothérapie est basée sur la statistique de Wald avec CMH pondéré. *b* : p-value basée sur le test CMH du  $\chi^2$ , stratifié par utilisation de corticoïdes à l'inclusion. *c* : Les IC80% sont basés sur la statistique de Wald. *d* : Patients du groupe combothérapie switches vers la monothérapie du GUS à S12

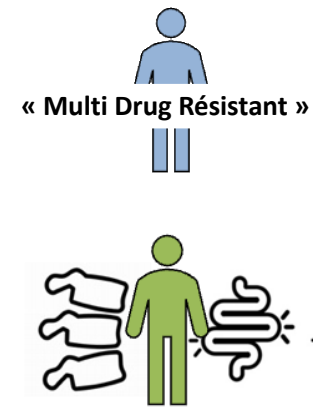
Panés J, Sands BE, Sandborn WJ, et al. UEG Week congress 2022. Abstract OP087.

# La combio dans la vraie vie des MICI ?

	VEDO + USTE	Anti-TNF + VEDO	Anti-TNF + USTE	TOFA + VEDO	TOFA + USTE	TOFA + anti-TNF	Autres
<b>Guillo et al</b>	12	45	43	Non spécifié	Non spécifié	Non spécifié	50
<b>Goessens et al</b>	16	36	8	12	-	1	8
<b>Glassner et al</b>	25	7		8	3	9	1
<b>Kwapisz et al</b>	5	8	2				
<b>Privitera et al</b>	3	6	4				
<b>Yang et al</b>	8	13	3				
<b>TOTAL</b>	69	115	60	20	3	10	59

# Combiothérapie ciblée : cohorte COMBIO

- 143 patients et 150 doubles thérapies ciblées
  - 73 avec une IMID
    - Crohn (61.6 %), RCH (8,2 %), SpA axiale (4.1 %), RPso (5,5 %) PR (9.6 %)
  - 70 avec 2 IMIDs
    - Crohn (65,7 %), RCH (20,0 %) SpA axiale (72,9 %), RPso (71,4 %) PR (8,6 %)



# Combithérapie ciblée : cohorte COMBIO

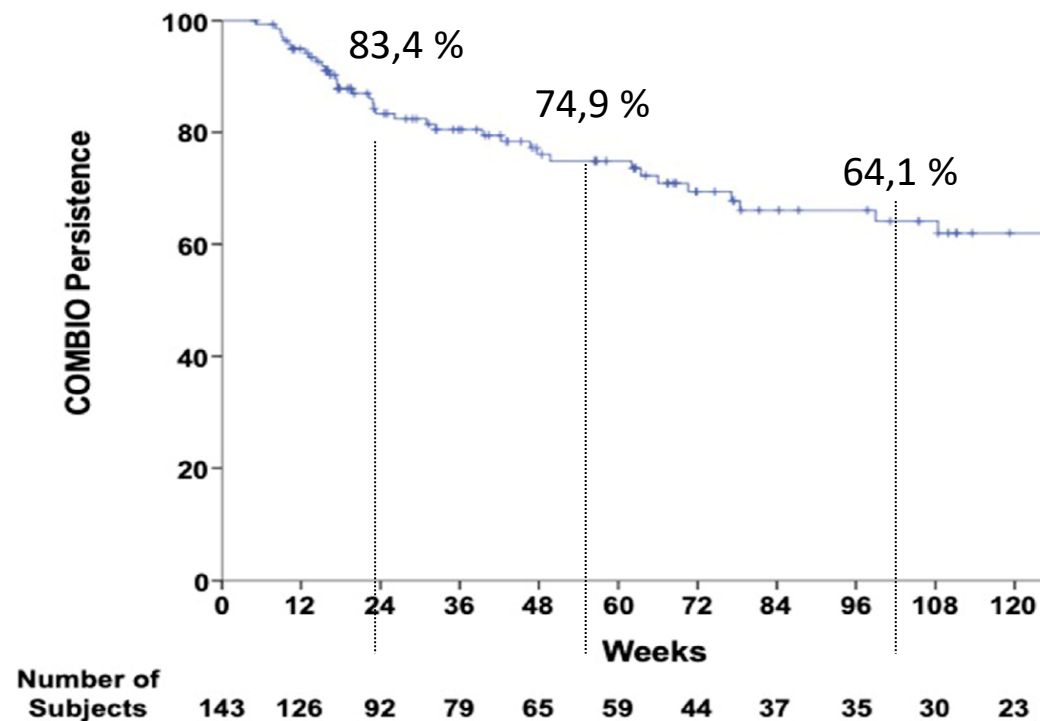
- Combinaisons les plus utilisées :
  - Anti-TNF + Vedolizumab
  - Anti-TNF + Ustékinumab
- Efficacité :

	Total (n)	No Improvement (PGIC 1 to 2)	Mild-to-moderate Improvement (PGIC 3 to 5)	Significant Improvement (PGIC 6 to 7)
All COMBIOs [n (%)]	148 <sup>†</sup>	34 (23)	40 (27)	74 (50)
Diseases [n (%)]				
Crohn's disease	95	21 (22.1)	30 (31.6)	44 (46.3)
Axial spondyloarthritis	55	6 (10.9)	16 (29.1)	33 (60)
Ulcerative colitis	21	6 (28.6)	3 (14.3)	12 (57.1)
Rheumatoid arthritis	13 <sup>†</sup>	5 (38.5)	1 (7.7)	7 (53.8)
Psoriatic arthritis	9	3 (33.3)	1 (11.1)	5 (55.6)
Psoriasis	8	1 (12.5)	1 (12.5)	6 (75)
Other	17 <sup>†</sup>	2 (11.8)	8 (47)	7 (41.2)

# Combithérapie ciblée : cohorte COMBIO

- Tolérance

- Arrêt de la double thérapie ciblée pour infection : 3 (6,4 %)
- Incidence des infections sévères : 4.51/100 patients-années (95 % CI 2.20-8.27)



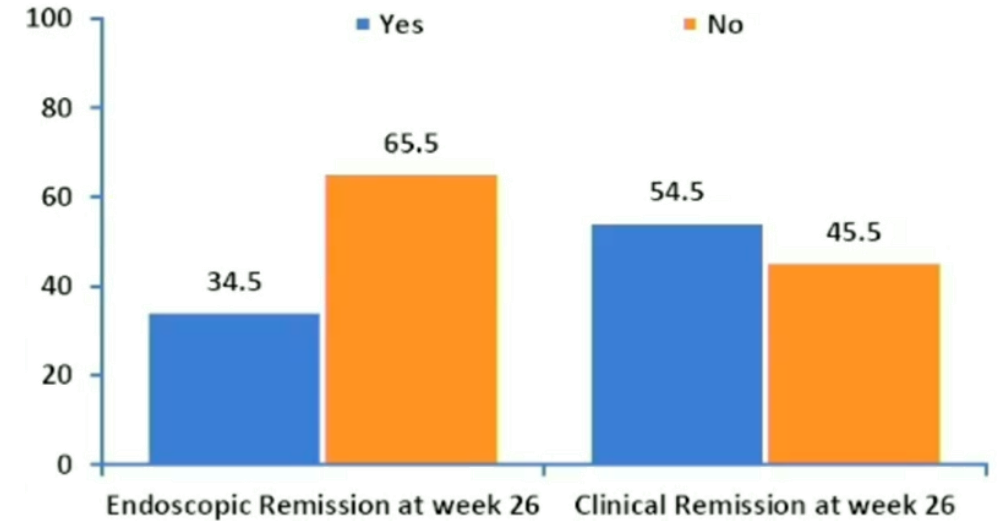
Durée moyenne de la combithérapie ciblée :  
150 ± 274 semaines

# EXPLORER : une « tri-thérapie » avec données prospectives dans la maladie de Crohn

- Biologic-naïve with newly diagnosed (24 mo-, mod-sev CD at moderate to high risk of complications
- Open-label, phase 4 trial of triple combination with VDZ, ADA, MTX.
  - VDZ (300 mg on day 1, wk 2 and 6 and then every 8 wks) – continued to week 102
  - ADA (160 mg on day 2, 80 mg at wk 2 ant then 40 mg 2 wks) – Stopped at week 26
  - MTX (15 mg weekly until week 24)

Safety	N=55
Treatment-emergent adverse events n (%)	48 (87.3)
Infections	20 (36.4)
Treatment-emergent serious adverse events n(%)	6 (10.9)
Serious Infections	2 (3.6)

Primary and Secondary Outcomes



# L'association Upada + Vedo : un essai bientôt en cours dans la maladie de Crohn

## VICTRIVA: A Study of Vedolizumab With and Without Upadacitinib in Adults With Crohn's Disease

 U.S. National Library of Medicine

*ClinicalTrials.gov*

[Find Studies](#) ▾

[About Studies](#) ▾

[Submit Studies](#) ▾

[Resources](#) ▾

[About Site](#) ▾

[PRS Login](#)

[Home](#) > [Search Results](#) > Study Record Detail

Save this study

### A Study of Vedolizumab With and Without Upadacitinib in Adults With Crohn's Disease (VICTRIVA)

#### Detailed Description:

The drug being tested in this study is vedolizumab. Vedolizumab is being tested to treat people with moderately to severely active CD. The study will look at the efficacy and safety of vedolizumab with and without upadacitinib. The study will enroll approximately 396 patients. Participants will be assigned in a 1:1 ratio to one of the two treatment groups in the 12-week Induction Period:

- Induction Period: Vedolizumab + Upadacitinib
- Induction Period: Vedolizumab + Placebo

Participants who achieve a Crohn's disease activity index (CDAI) reduction of  $\geq 70$  points from baseline at Week 12 will progress into the 40-week Maintenance Period of the study to receive vedolizumab monotherapy. Participants will be followed for a further 18-week safety follow-up period up to Week 70.

This multi-center trial will be conducted worldwide. The overall time to participate in this study is approximately 70 weeks.

Anticipated start: July 2024



# Conclusion

- Un foisonnement de nouvelles molécules dans les MICI
- Des comBIO « d'opportunité » pour l'instant
- Un vrai rationnel et des combinaisons à l'essai
- Une future utilisation *en bridge* et précocement
  
- Quid de la sécurité ? et du prix ?
  
- L'avenir : les Ac bispécifiques et les carT cells ?