

Amélioration des résultats du patient dans la rectocolite ulcéro- hémorragique modérée à sévère

Avertissement

- *Les produits médicaux non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits médicaux approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations peuvent refléter le statut d'approbation en vigueur dans une ou plusieurs juridictions*
- *USF Health et touchIME® ont conseillé la faculté de présentation de s'assurer qu'ils divulguent toute référence faite à une utilisation non étiquetée ou non approuvée*
- *USF Health et touchIME® ne cautionnent explicitement ou implicitement aucun produit non approuvé ni les utilisations non approuvées faites en mentionnant ces produits ni les utilisations dans les activités USF Health et touchIME®*
- *USF Health et touchIME® déclinent toute responsabilité pour les erreurs ou omissions*

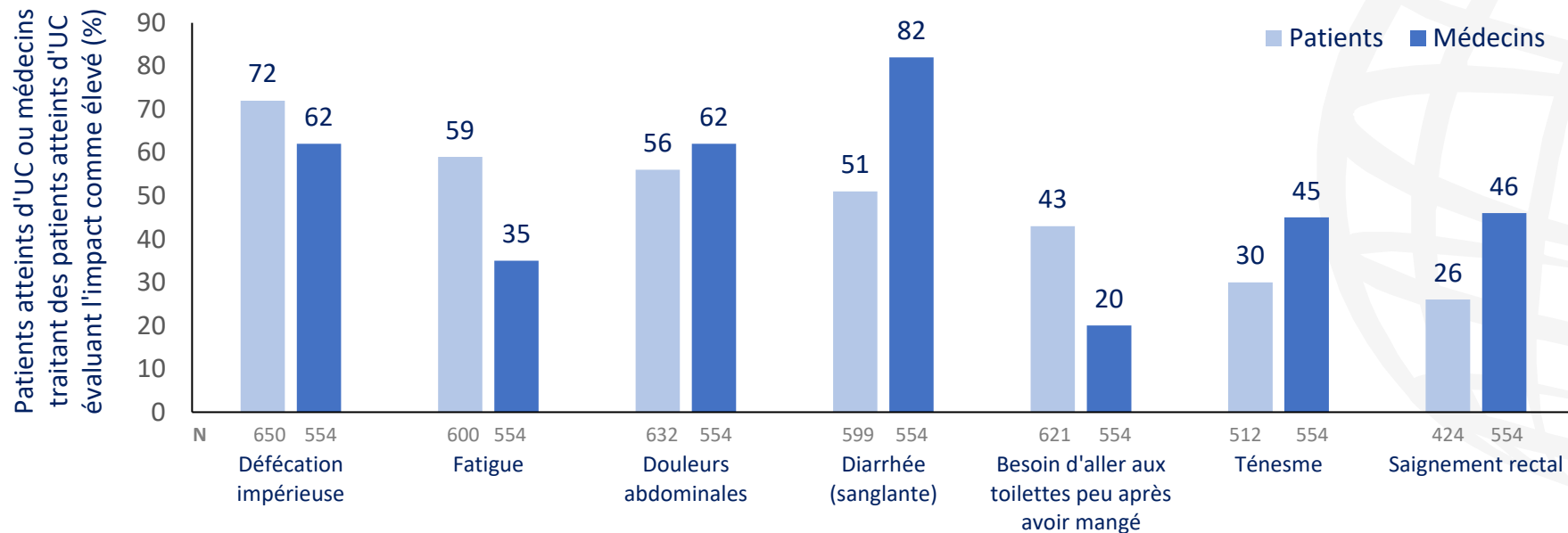
Quelle est l'importance du fardeau de la maladie de la rectocolite ulcéro-hémorragique lors de l'évaluation des patients ?

Prof. Ailsa Hart

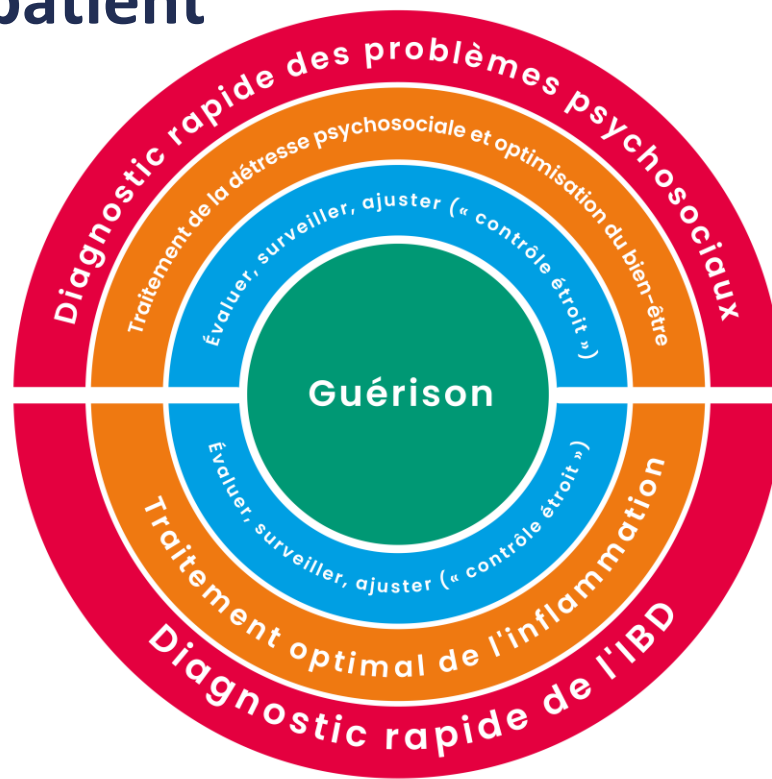
Consultante gastro-entérologue,
St Mark's Hospital et Academic Institute,
London, Royaume-Uni



Symptômes rapportés par le patient et le médecin ayant le plus grand impact sur la qualité de vie dans la rectocolite ulcéro-hémorragique



Approche intégrée pour les soins holistiques des IBD centrés sur le patient



BOOST : Bien vivre avec la fatigue, la douleur et l'urgence dans l'IBD^{1,2}



Programme conçu pour donner aux patients les outils, les compétences et le soutien nécessaires afin de mieux gérer les symptômes, en plus des soins médicaux de routine



Appel téléphonique de 30 minutes avec une infirmière IBD

12 sessions en ligne
(une par semaine recommandée)



Essai IBD-BOOST :

Essai contrôlé randomisé d'un programme interactif de gestion des symptômes en ligne avec le soutien d'une infirmière en plus des soins médicaux de routine vs les soins médicaux de routine seuls
(www.kcl.ac.uk/research/ibd-boost)

Fardeau des options de traitement actuelles pour les patients atteints de rectocolite ulcéro-hémorragique

Préoccupations cliniques



Effets secondaires du traitement^{1,2}



Visites hospitalières pour les perfusions^{2,3}



Procédures de suivi des médicaments et rendez-vous²

Préoccupations psychosociales



Parcours de maladie imprévisible, rechute et échecs des traitements²



Peur des interventions chirurgicales et des résultats chirurgicaux²



Embarras et changements de mode de vie suite à la colectomie²

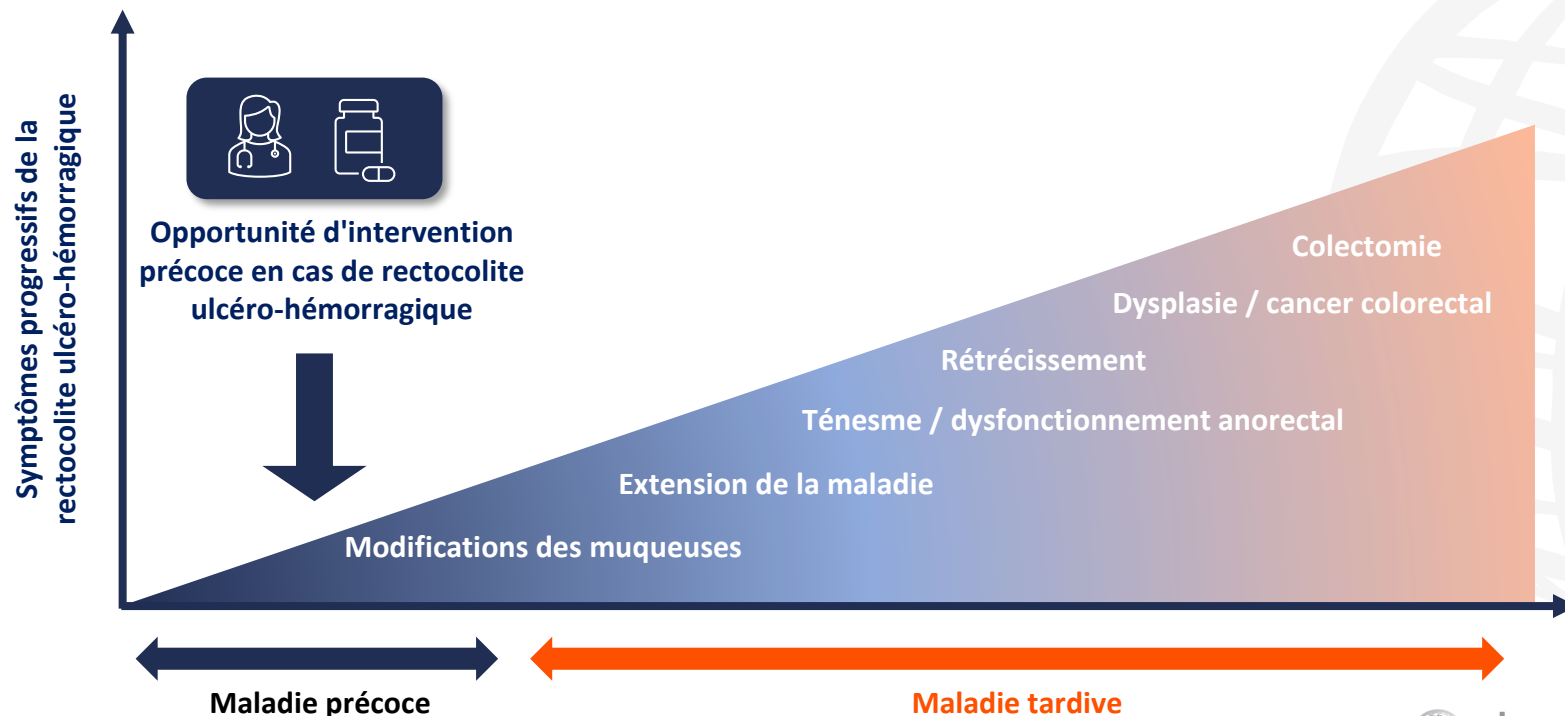
L'importance d'un diagnostic opportune et d'un traitement précoce de la rectocolite ulcéro-hémorragique : Pourquoi est-ce si important ?

Dr Gil Y Melmed

Co-directeur
Inflammatory Bowel Disease Center,
Cedars-Sinai Medical Center,
Los Angeles, Californie, États-Unis



Tout comme la maladie de Crohn, la rectocolite ulcéro-hémorragique peut connaître une évolution progressive



Identifier les patients présentant un risque élevé de développer une rectocolite ulcéro-hémorragique



Caractéristiques cliniques associées à une maladie grave¹

- Maladie étendue
- Ulcères profonds
- Manifestations extra-intestinales



Biomarqueurs permettant d'identifier les maladies graves^{1,2}

- Marqueurs inflammatoires sériques élevés
- Calprotectine fécale ou lactoferrine



Antécédents du patient et données démographiques^{1,2}

- Antécédents familiaux d'IBD
- Jeune âge (< 40 ans)
- Antécédents de gastro-entérite
- Contraceptifs oraux, THS, AINS



Facteurs environnementaux^{2,3}

- Ancien fumeur
- Stress perçu élevé ou événements de vie stressants associés à l'IBD

Traitements approuvés pour la rectocolite ulcéro-hémorragique

Maladie légère à modérée¹

- Le 5-ASA oral/rectal est le pilier du traitement
 - Sulfasalazine
 - Mésalamine
 - 5-ASA à liaison diazoïque
- Chez les patients atteints d'une maladie réfractaire au 5-ASA, il est suggéré d'ajouter soit la prednisone orale, soit le budésonide MMX

Maladie modérée à sévère²

- Un certain nombre de classes de médicaments sont approuvées
 - Agents biologiques :
 - Antagonistes du TNF- α (infliximab, adalimumab, golimumab)
 - Anti-IL-12/IL-23 (ustékinumab)
 - Anti-intégrine (védolizumab*)
 - Immunomodulateurs (thiopurines, méthotrexate)
 - Petites molécules
 - Inhibiteur de JAK (tofacitinib†)
 - Inhibiteur du récepteur de S1P (ozanimod³)

*Actuellement approuvé pour une administration intraveineuse par l'EMA et la FDA ; une formulation sous-cutanée est également approuvée par l'EMA.^{2,4}

†Chez les patients naïfs de traitement biologique atteints de rectocolite ulcéro-hémorragique modérée à sévère, le tofacitinab n'est actuellement recommandé que pour une utilisation dans le cadre d'une étude clinique ou d'un registre.²

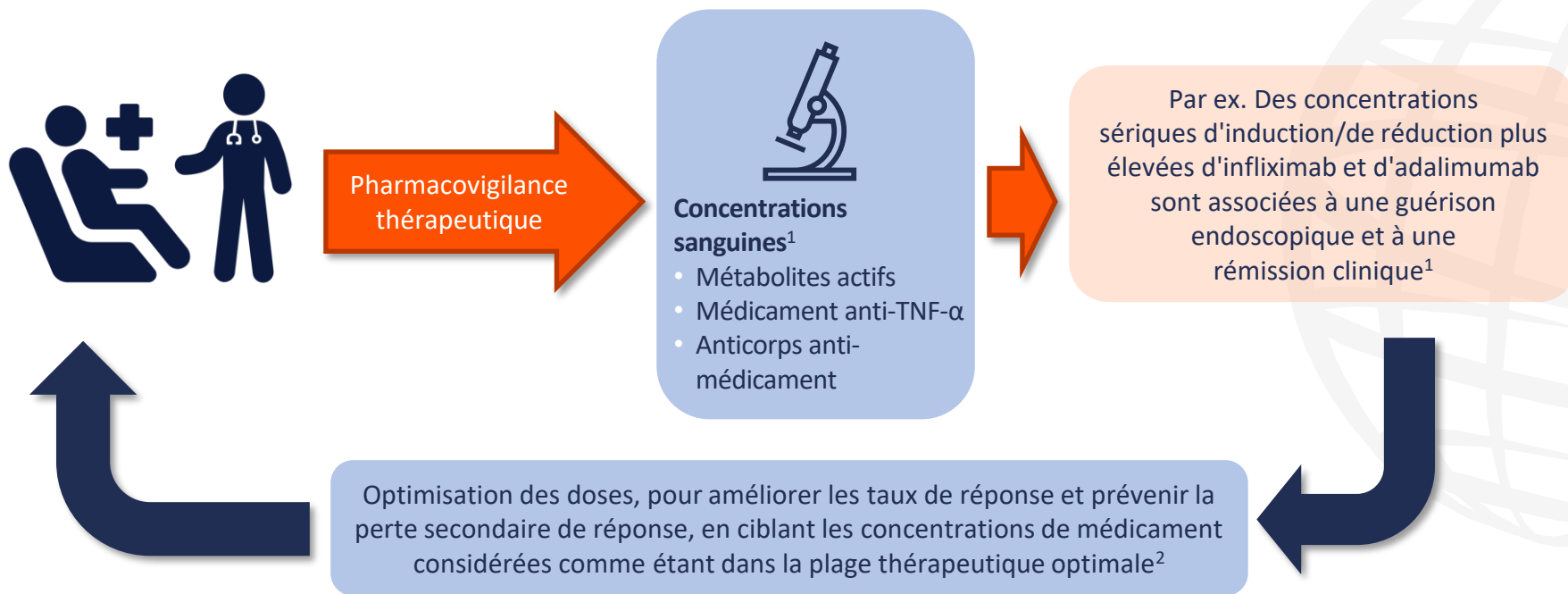
5-ASA, 5-aminosalicylates ; EMA, Agence européenne des médicaments ; FDA, Administration américaine des aliments et des médicaments ; IL, interleukine ; JAK, Janus kinase ;

MMX, système multi-matrice ; PI, informations de prescription ; S1P, sphingosine-1-phosphate ; SmPC, résumé des caractéristiques du produit ; TNF- α , facteur de nécrose tumorale alpha.

1. Ko C, et al. *Gastroenterology*. 2019;156:748–64 ; 2. Feuerstein J, et al. *Gastroenterology*. 2020;158:1450–61 ; 3. FDA. Ozanimod PI. Révisé en 2021 ; 4. EMA. Vedolizumab SmPC. Révisé en 2022.

La PI et le SmPC sont disponibles auprès de la FDA et de l'EMA, respectivement à l'adresse : www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/ et www.ema.europa.eu/en/medicines (consulté le 9 mars 2022).

Surveillance thérapeutique des médicaments pour une approche médicale personnalisée dans la rectocolite ulcéro-hémorragique



TNF- α , facteur de nécrose tumorale alpha.

1. Ungaro R, et al. *Lancet*. 2017;389:1756–70 ; 2. Papamichael K, Cheifetz A. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35:302–10.

Comment les nouvelles options thérapeutiques de l'UC pourraient-elles avoir un impact sur la pratique clinique actuelle ?

Prof. Brian G Feagan

Professeur de médecine,
Division of Gastroenterology and Hepatology,
University of Western Ontario,
London, Ontario, Canada



Points à prendre en considération pour le développement de nouveaux traitements dans l'UC modérée à sévère



Efficacité des traitements actuels

- Environ un tiers des patients atteints d'IBD ne répondent pas au traitement biologique¹
- Une proportion importante des répondeurs aux agents biologiques perdent leur réponse au fil du temps¹



Problèmes d'innocuité avec les traitements actuels

- Les agents biologiques sont associés à un risque accru d'infections graves¹
- Risque de cancer avec l'azathioprine²



Administration de médicaments

- L'administration parentérale est lourde pour les patients et peut entraîner une diminution de la persévérance avec le traitement¹
- De petites molécules peuvent être administrées par voie orale ;¹ toutefois, la non-observance des traitements oraux peut poser un problème dans l'IBD³



Coût

- Coûts de traitement importants associés aux agents biologiques (directs et indirects)¹

Nouveaux traitements de l'UC¹

Classe médicamenteuse	Agent	Objectif	Administration	Stade de développement clinique
Inhibiteur de JAK	Tofacitinib Filgotinib Upadacitinib	JAK1/JAK3 JAK1 JAK1	Orale Orale Orale	Approuvé par la FDA Approuvé par l'EMA^{2*} Recrutement de la Phase III
Modulateur du récepteur de la S1P	Ozanimod Étrasimod	S1PR1 et S1PR5 S1PR1, S1PR4 et S1PR5	Orale Orale	Approuvé par la FDA³ et l'EMA^{4†} Recrutement de la Phase III
Traitement anti-traffic	Védolizumab Étrolizumab AJM300	Intégrine α4β7 Intégrines α4β7 et αEβ7 Intégrine α4	SC SC Orale	Approuvé par l'EMA^{5†} Phase III terminée Recrutement de la Phase III
Inhibiteur de l'IL-23	Risankizumab Mirikizumab Guselkumab	Sous-unité p19 de l'IL-23 Sous-unité p19 de l'IL-23 Sous-unité p19 de l'IL-23	IV, SC IV, SC IV, SC	Enrôlement à la Phase III par invitation Recrutement de la Phase III Recrutement de la Phase II/III

Tableau adapté d'Al-Bawardy B, et al. 2021.¹ Agents approuvés pour l'UC ou dans le cadre du développement actuel de Phase III inclus.

*Approuvé pour les patients atteints de rectocolite ulcéro-hémorragique modérée à sévère qui ont eu une réponse inadéquate, ont perdu une réponse ou ont été intolérants au traitement conventionnel ou biologique.²

†Chez les patients atteints d'une maladie modérée à sévère active qui ont échoué ou sont intolérants aux traitements standard ou aux agents biologiques.

EMA, Agence européenne des médicaments ; FDA, Administration américaine des aliments et des médicaments; IL, interleukine ; IV, intraveineux ; JAK, Janus kinase ; PI, informations de prescription ; S1P, sphingosine-1-phosphate; S1PR, récepteur de la sphingosine 1-phosphate ; SC, sous-cutané ; SmPC, résumé des caractéristiques du produit ; UC, rectocolite ulcéro-hémorragique.

1. Al-Bawardy B, et al. *Front Pharmacol.* 2021;12:651415 ; 2. EMA. Filgotinib SmPC. Révisé en 2021 ; 3. FDA. Ozanimod PI. Révisé en 2021 ; 4. EMA. Ozanimod SmPC. Révisé en 2021.

5. EMA. Vedolizumab SmPC. Révisé en 2022. La PI et le SmPC sont disponibles auprès de la FDA et de l'EMA, respectivement à l'adresse : www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/ et www.ema.europa.eu/en/medicines (consultés le 9 mars 2022).

Inhibiteurs de JAK dans l'UC modérée à sévère

Immunosuppresseurs à large spectre : dosage optimal nécessaire pour minimiser l'immunosuppression et obtenir une efficacité¹

Tofacitinib^{2*}

Trois essais de Phase III dans une UC modérée à sévère :

- OCTAVE Induction 1 (N=598)
- OCTAVE Induction 2 (N=541)
- OCTAVE Sustain (N=593)

18,5 %

Rémission de 8 semaines vs **8,2 %** avec le placebo ; p=0,007 (OCTAVE Induction 1)

16,6 %

Rémission de 8 semaines vs **3,6 %** avec le placebo ; p<0,001 (OCTAVE Induction 2)

40,6 %

Rémission de 52 semaines vs **11,1 %** avec le placebo ; p<0,001 (OCTAVE Sustain)

Innocuité (tofacitinib vs placebo)²

- Des taux plus élevés d'infections globales, de cancer de la peau sans présence de mélanome et d'événements cardiovasculaires ont été rapportés
- Niveaux lipidiques accrus

↑ Risque de cancers et de MACE avec le tofacitinib dans la PR^{3†}

*Données présentées pour la dose approuvée de 10 mg.

†Vs inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale.³

JAK, Janus kinase ; MACE, événements cardiovasculaires indésirables majeurs ; PR, polyarthrite rhumatoïde ; UC, rectocolite ulcéro-hémorragique.

1. Nash P, et al. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:71–87 ; 2. Sandborn W, et al. *N Engl J Med.* 2017;376:1723–36 ; 3. Ytterberg S, et al. *N Engl J Med* 2022;386:316–26.

Inhibiteurs de JAK dans l'UC modérée à sévère

Immunosuppresseurs à large spectre : dosage optimal nécessaire pour minimiser l'immunosuppression et obtenir une efficacité¹

Upadacitinib²

Essai de Phase IIb dans une UC modérée à sévère* :

- N=250
- 1^o critère d'évaluation : % de patients en rémission à la semaine 8†

8,5 %

7,5 mg vs 0,0 % avec le placebo ; p=0,052

14,3 %

15 mg vs 0,0 % avec le placebo ; p=0,013

13,5 %

30 mg vs 0,0 % avec le placebo ; p=0,011

19,6 %

45 mg vs 0,0 % avec le placebo ; p=0,002

Innocuité

- L'upadacitinib a été bien toléré
- La fréquence des AE présentant un intérêt particulier était généralement faible (< 5 %) dans les groupes de l'upadacitinib, à l'exception de l'anémie, des troubles hépatiques et de l'élévation des créatines phosphokinases

Essai d'innocuité et d'efficacité à long terme de Phase III avec enrôlement actuel des patients (NCT03006068)

*Chez les patients avec une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux corticostéroïdes, aux agents immunosuppresseurs et/ou aux traitements biologiques.

†Rémission clinique selon le score de Mayo adapté.

AE, effet indésirable ; JAK, JAK kinase ; UC, rectocolite ulcéro-hémorragique.

1. Nash P, et al. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:71–87 ; 2. Sandborn W, et al. *Gastroenterology.* 2020;158:2139–49.

Inhibiteurs de JAK dans l'UC modérée à sévère

Immunosuppresseurs à large spectre : dosage optimal nécessaire pour minimiser l'immunosuppression et obtenir une efficacité¹

Filgotinib²

Essai de Phase IIb/III dans l'UC modérée à sévère :

- SELECTION (N=659)

23,8 %

Rémission de 58 semaines avec dose de 100 mg vs **13,5 %** avec le placebo ; p=0,0420*

26,1 %

Rémission de 10 semaines avec dose de 200 mg vs **15,3 %** avec le placebo ; p=0,0157 (induction A ; naïf de traitement biologique)

11,5 %

Rémission de 10 semaines avec dose de 200 mg vs **4,2 %** avec le placebo ; p=0,0103 (induction B ; non naïf de traitement biologique)

Innocuité

- Le filgotinib a été bien toléré, avec l'incidence des SAE et des AE d'intérêt similaires entre les groupes de traitement

*Rémission clinique : filgotinib 100 mg vs placebo, semaine 10 : pas significativement différent.
AE, effet indésirable ; JAK, Janus kinase ; SAE, effet indésirable grave ; UC, rectocolite ulcéro-hémorragique.
1. Nash P, et al. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:71–87 ; 2. Feagen B, et al. *Lancet*. 2021;397:2372–84.

Modulateurs de S1PR dans l'UC modérée à sévère

Cibler la recirculation des lymphocytes en bloquant l'évacuation des lymphocytes des ganglions lymphatiques¹

Ozanimod

Essais dans une UC modérée à sévère :

- Phase II TOUCHSTONE (N=197)²
- Phase III TRUE NORTH (N=1,012)³

18,4 %

Rémission de 10 semaines vs **6,0 %** avec le placebo ;
p< 0,001 (induction)³

37,0 %

Rémission de 52 semaines vs **18,5 %** avec le placebo ;
p< 0,001 (entretien)³

Approuvé par la FDA
et l'EMA sur la base de
l'essai pivot TRUE NORTH^{4,5}

Innocuité³

- L'incidence de l'infection était similaire au placebo pendant l'induction et plus élevée que le placebo pendant l'entretien
- Taux élevés d'aminotransférase hépatique plus courants avec l'ozanimod

Des cas de LEMP avec modulateurs des S1PR dans la SEP ont été rapportés, mais le risque est considéré comme extrêmement faible⁶

EMA, Agence européenne des médicaments ; FDA, Administration américaine des aliments et des médicaments ; LEMP, leucoencéphalopathie multifocale progressive ; S1PR, récepteur de la sphingosine 1-phosphate ; SEP, sclérose en plaques ; UC, rectocolite ulcéro-hémorragique.

1. Argollo M, et al. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20:413–20 ; 2. Sandborn W, et al. *N Engl J Med.* 2016;374:1754–62 ; 3. Sandborn W, et al. *N Engl J Med.* 2021;385:1280–91 ;

4. FDA. Ozanimod PI. Révisé en 2021 ; 5. EMA. Ozanimod SmPC. Révisé en 2021 ; 6. Sriwastava S, et al. *J Neurol.* 2022;269:1678–87.

PI et SmPC disponibles via la FDA et l'EMA, respectivement sur : www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/ et www.ema.europa.eu/en/medicines (consulté le 9 mars 2022).

Modulateurs de S1PR dans l'UC modérée à sévère

Cibler la recirculation des lymphocytes en bloquant l'évacuation des lymphocytes des ganglions lymphatiques¹

Étrasimod²

Essais dans une UC modérée à sévère :

- Phase II (N=156)
- Phase III ELEVATE UC 12 (NCT03996369 ; N=354)

33,0 %

Rémission de 12 semaines avec dose de 2 mg vs **8,1 %** avec le placebo ; $p < 0,001^2$

41,8 %

Amélioration endoscopique de 12 semaines avec dose de 2 mg vs **17,8 %** avec le placebo ; $p = 0,003^2$

Innocuité²

- Les AE les plus courants étaient une aggravation de l'UC, des infections des voies respiratoires, une nasopharyngite et une anémie dans tous les groupes

Les essais de Phase III de l'étrasimod dans l'UC sont actuellement en cours ou sont en cours de recrutement : ELEVATE UC 52 (NCT03945188), ELEVATE UC OLE (NCT03950232) et NCT04176588