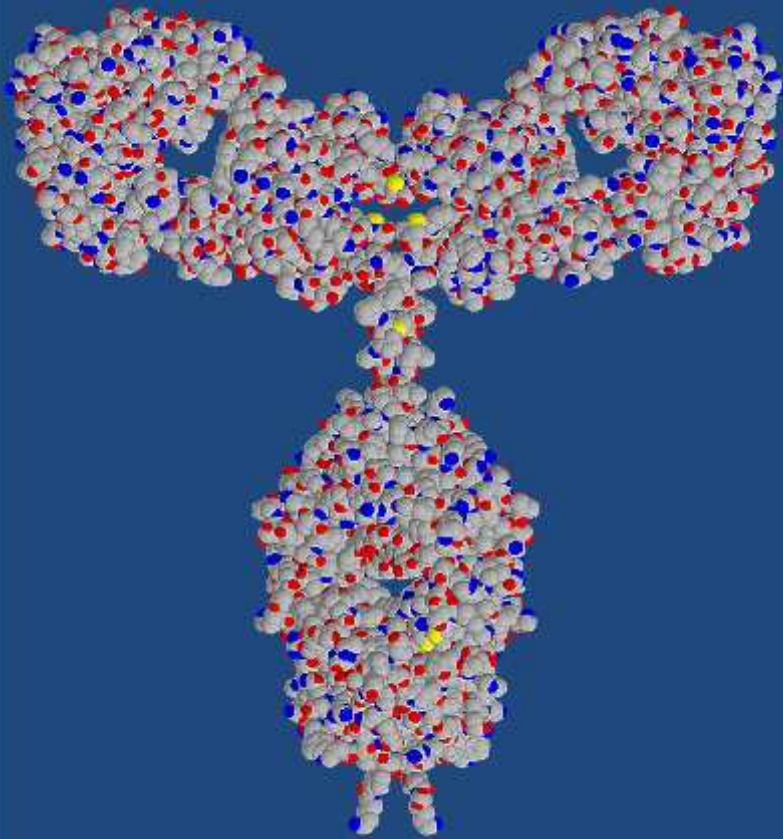


Adalimumab en pratique

J.Boubaker
Alger octobre 2016

Adalimumab en pratique

Structure



Ac monoclonal anti-TNF α
Isotype IgG1 recombinant

100 % humain

Adalimumab en pratique

Pharmacocinétique

- Biodisponibilité : 64 %
- C_{max} : $4,7 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$
- T_{max} : $131 \pm 56 \text{ H}$ (5 jours)
- Demi-vie: 2 semaines [10 – 20 jours]

Adalimumab en pratique

Bilan pré-thérapeutique :

- Recherche d'une tuberculose latente :
- Quantiféron – Rx thorax - Scanner thoracique
- Sérologies virales : VHB – VHC – VIH
- **Actualisation du calendrier vaccinal :**
vaccins vivants : (ROR – Varicelle – fièvre jaune) : 3 semaines
avant traitement

Adalimumab

Contre-indications

- **Maladie de Crohn compliquée**
 - **Abcès**
 - **Sténose symptomatique**
 - **Surinfection bactérienne ou virale**
- **I. Cardiaque**
- **SIDA mal contrôlée**
- **Mycose généralisée**
- **Tuberculose latente ou active**
- **Maladie neurologique**
- **ATCD de cancer**

Indications et résultats

Maladie de Crohn luminale

2 études contrôlées randomisées

- Essai d'induction de la rémission: CLASSIC I*
- Essai de maintien de la rémission: CHARM**

*Hanauer SB. *Gastroenterology* 2006

**Colombel JF. *Gastroenterology* 2007

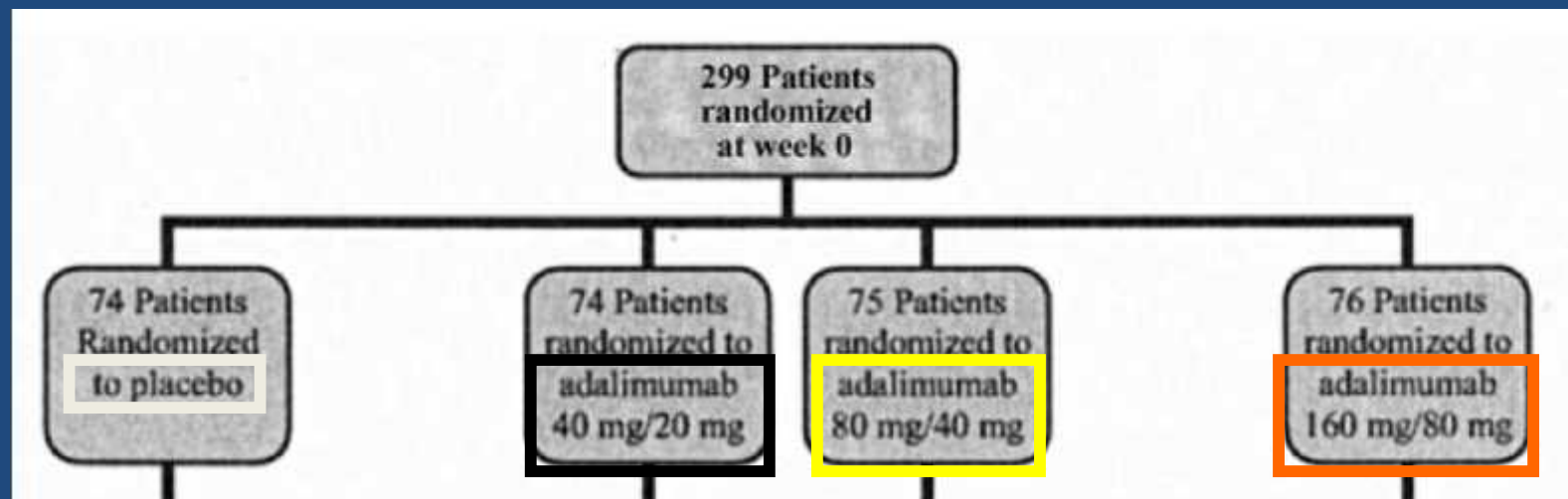
Indications et résultats

Maladie de Crohn luminale: induction

299 patients

MC modérée à sévère, réfractaire, naïfs pour l'IFX

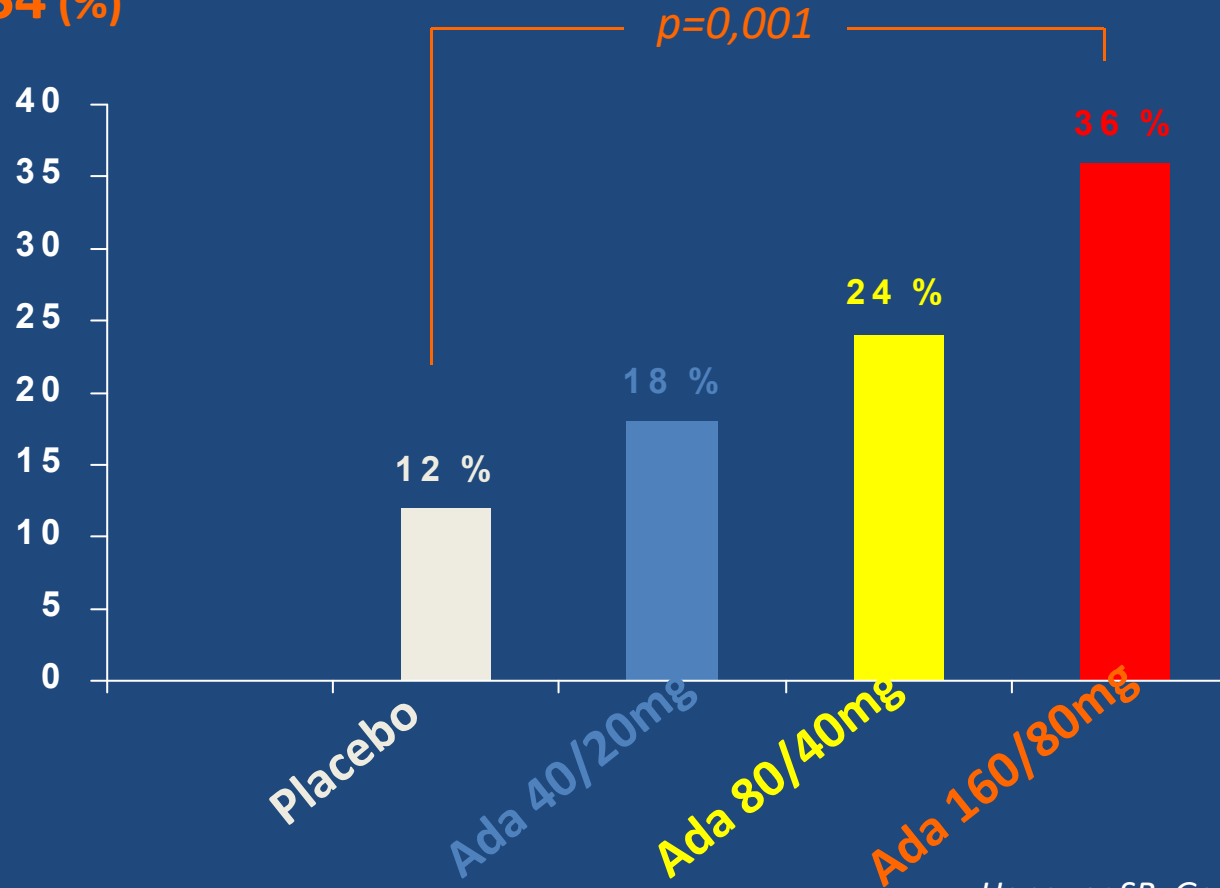
Ttt d'induction S0, S2



Indications et résultats

Maladie de Crohn luminale: induction

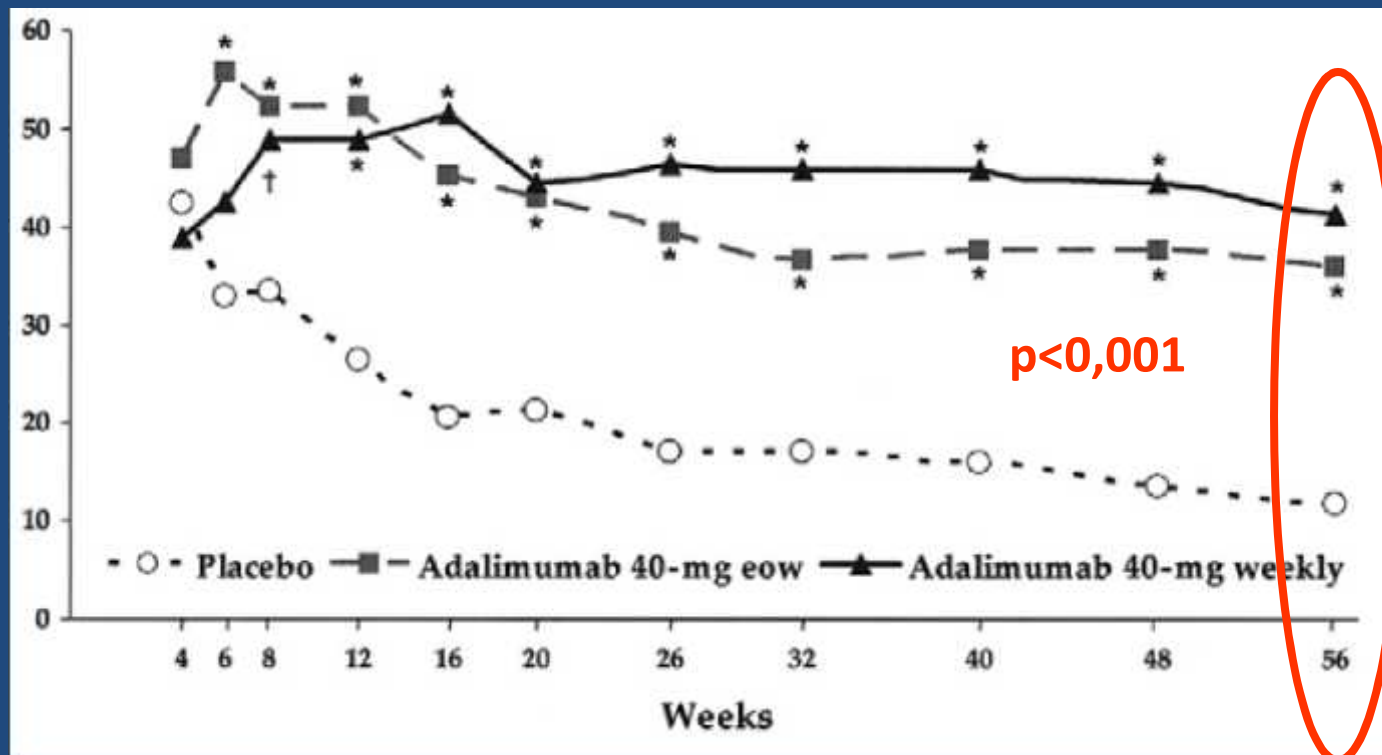
Rémission S4 (%)



Indications et résultats

Maladie de Crohn luminale: maintien

Rémission clinique (%)



36 – 41 %

12 %

Indications et résultats

Maladie de Crohn lumineale : maintien

Risque de chirurgie intestinale majeure

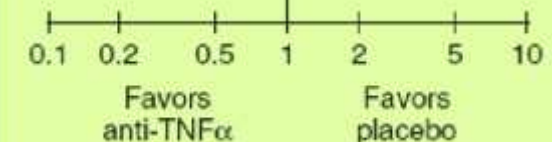
| | Adalimumab every other week (n = 260) | Adalimumab weekly (n = 257) | Combined adalimumab (n = 517) | Placebo (n = 261) |
|----------------------|--|--------------------------------|----------------------------------|----------------------|
| Major surgery % (n) | 0.4 (1) ^a | 0.8 (2) ^a | 0.6 (3) ^b | 3.8 (10) |
| P-value (vs placebo) | .01 | .01 | .0005 | |

Efficacy of Biological Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis

Am J Gastroenterol 2011; 106:644–659.

1.1.2 Adalimumab

| | | | | | | | |
|--------------------------------------|-----|------------|-----|------------|--------------|--------------------------|------|
| Hanauer <i>et al.</i> (40) CLASSIC-I | 167 | 225 | 65 | 74 | 12.6% | 0.84 (0.75, 0.95) | 2006 |
| Sandborn <i>et al.</i> (38) GAIN | 125 | 159 | 154 | 166 | 13.9% | 0.85 (0.77, 0.93) | 2007 |
| Hibi <i>et al.</i> (33) | 50 | 67 | 20 | 23 | 7.8% | 0.86 (0.69, 1.06) | 2008 |
| Subtotal (95% CI) | | 451 | | 263 | 34.4% | 0.85 (0.79, 0.91) | |

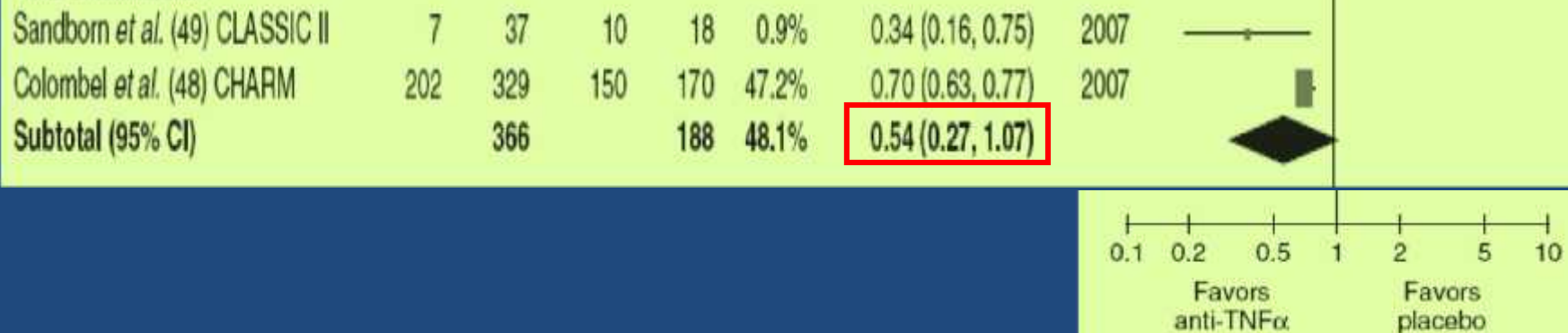


Induction de la rémission

Efficacy of Biological Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis

Am J Gastroenterol 2011; 106:644–659;

3.1.2 Adalimumab

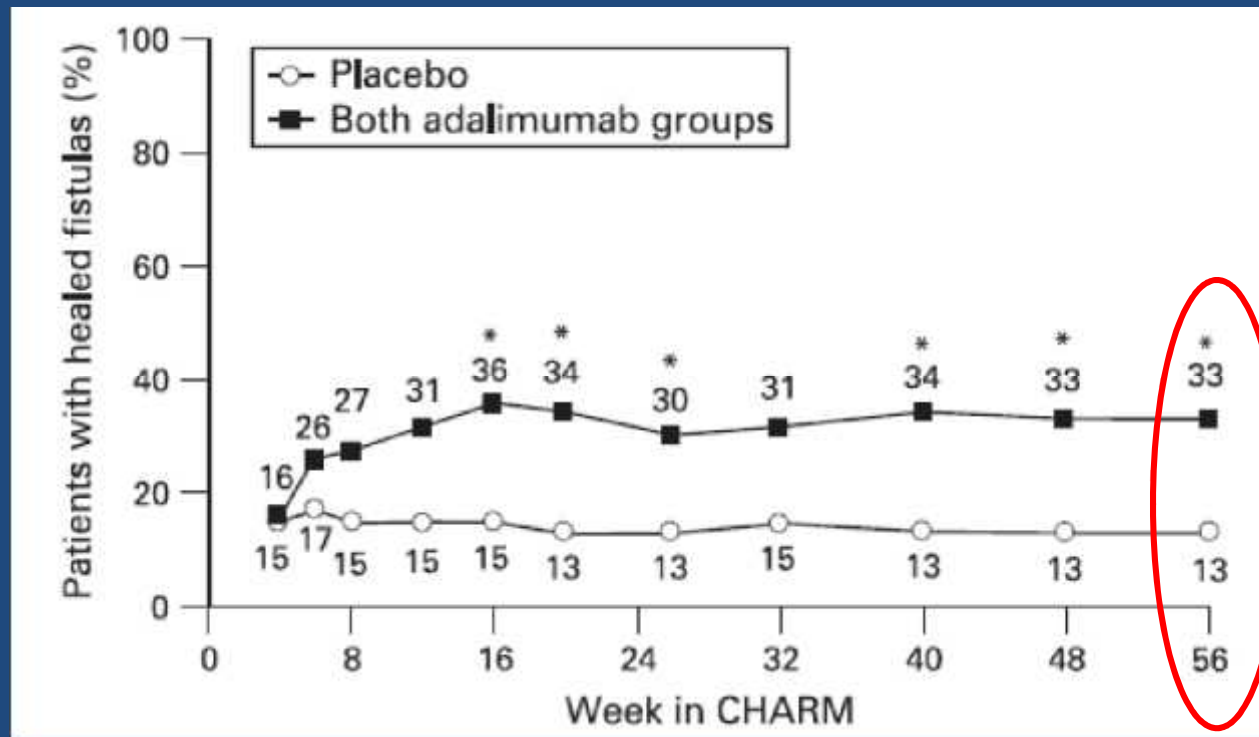


Maintien de la rémission

Indications et résultats

Maladie de Crohn fistulisante

CHARM: Patients naïfs ou échec/intolérance IFX



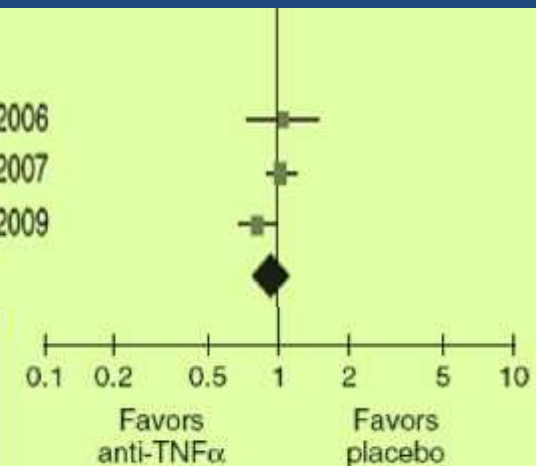
p=0,016

Efficacy of Biological Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis

Am J Gastroenterol 2011; 106:644–659;

4.1.2 Adalimumab

| | | | | | | | |
|--------------------------------------|----|-----|----|----|-------|-------------------|------|
| Hanauer <i>et al.</i> (40) CLASSIC-I | 23 | 26 | 5 | 6 | 12.3% | 1.06 (0.72, 1.56) | 2006 |
| Sandborn <i>et al.</i> (38) GAIN | 19 | 20 | 23 | 25 | 22.8% | 1.03 (0.89, 1.20) | 2007 |
| Colombel <i>et al.</i> (52) CHARM | 49 | 70 | 41 | 47 | 21.1% | 0.80 (0.66, 0.97) | 2009 |
| Subtotal (95% CI) | | 116 | | 78 | 56.2% | 0.94 (0.76, 1.17) | |



Cicatrisation des fistules de maladie de Crohn

Adalimumab

RCH

Essais ultra 1 et 2

- Adalimumab efficace dans l'induction et le maintien de la rémission
- Place dans le ttt de la colite grave ?

Modalités du traitement

| | 160 / 80 mg | 80 / 40 mg | Placebo |
|----------------------------|-------------|------------|---------|
| Rémission à S4 | 36 * | 24 | 12 |
| Réponse à S4 (≥100 pts) | 50 * | 40 | 25 |
| Réponse à S4 (≥70 pts) | 59 * | 59 * | 37 |

* $p < 0,05$ vs placebo

Modalités du traitement Induction

| Adverse Events of Interest ^a | Adalimumab 80 mg/40 mg | | Adalimumab 160 mg/80 mg | |
|---|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| | Double-Blind N = 109 n (%) | Open-Label N = 854 n (%) | Double-Blind N = 268 n (%) | Open-Label N = 945 n (%) |
| Any adverse event ^b | 71 (65.1) | 508 (59.5) | 165 (61.6) ^c | 518 (54.8) ^c |

Colombel JF. *Inflamm Bowel Dis* 2009

S₀ 160 mg , S₂ 80 mg

Meilleure réponse clinique

Effets indésirables comparables

Modalités du traitement

Traitement d'induction

S_0 80 mg / S_2 40 mg

Traitement d'entretien

40 mg / 2 semaines



Si perte de réponse :

40 mg toutes les semaines

Adalimumab

Perte de la réponse

- **Non réponse primaire : 30%**
- **Non réponse secondaire : 23-48% à 24-26 sem**
23-59% à 56 sem

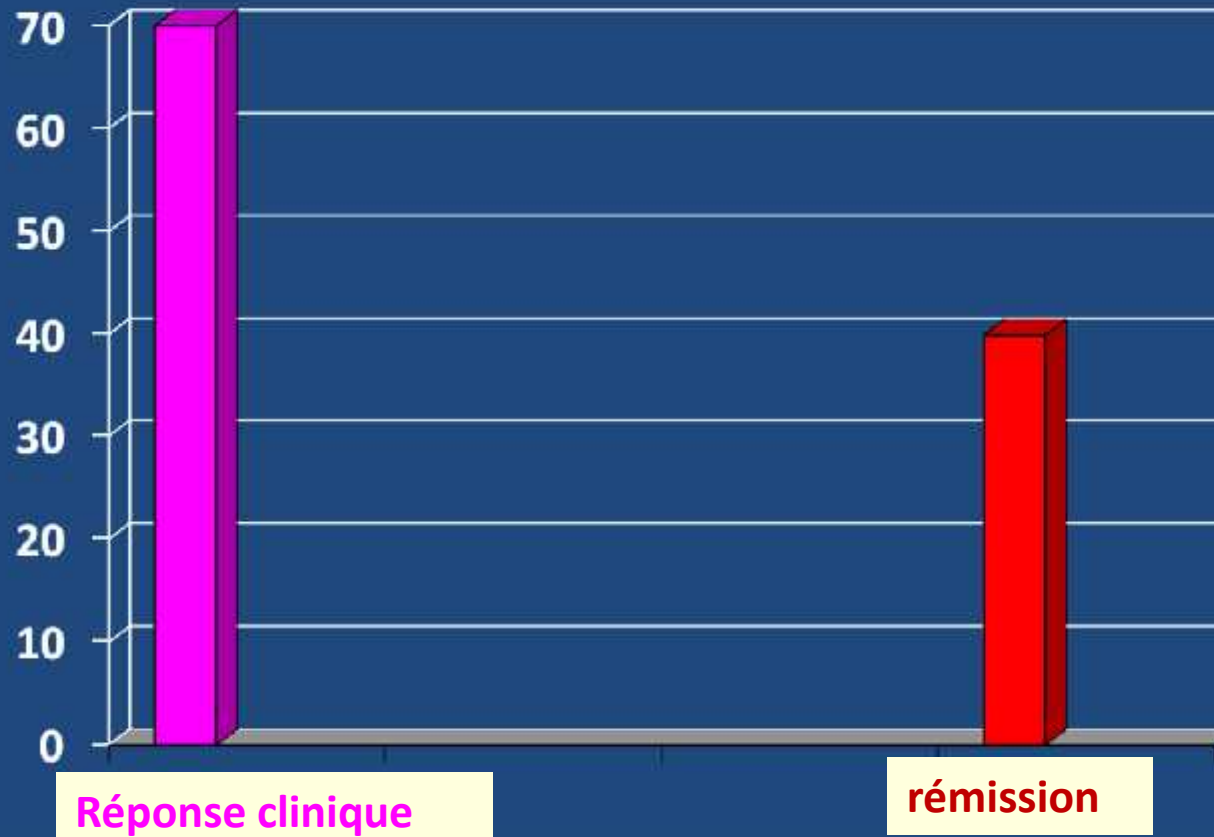
Adalimumab – facteurs prédictifs – perte de réponse

- **Sexe masculin**
- **Tabac**
- **ATCD familiaux MICI**
- **Localisations colique pure**
- **MEI**
- **80/40mg induction**
- **Ancienneté maladie**
- **CDAI élevé**
- **Utilisation concomitante corticoïdes**
- **ATCD de non réponse à l'infliximab**

Adalimumab

intensification de la dose

% patients



Adalimumab

effets indésirables

- **Anticorps anti-adalimumab : 0,04 – 2,6%**
Corrélation avec non réponse : OR = 12,7
- **Pharyngites**
- **Réactions cutanées**
- **Dermatoses psoriasiformes**
- **Arthralgies**
- **Infections urinaires**

Adalimumab

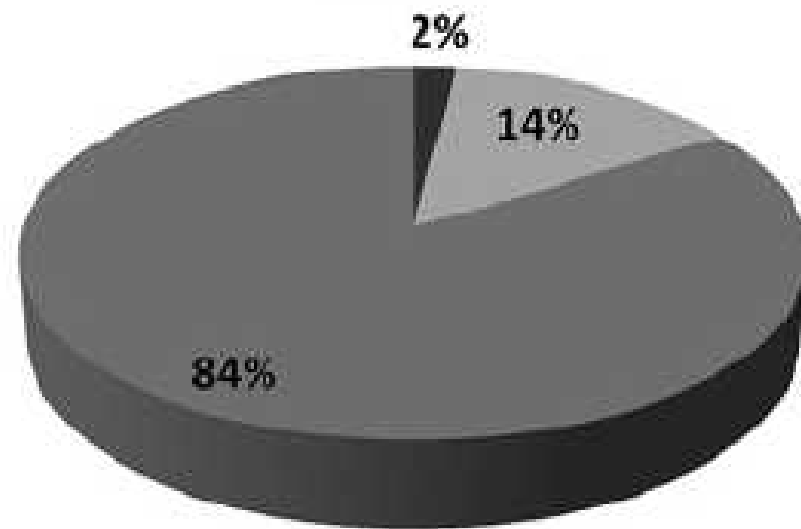
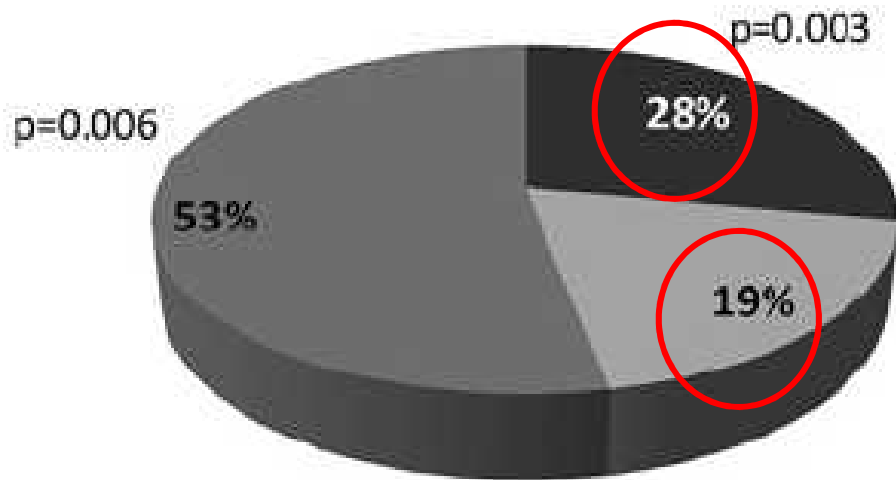
Quand arrêter le traitement

- **Perte de réponse après intensification**
- **Survenue effets indésirables sévères**
- **Après rémission clinique prolongée : 1-2-3- 5ans ?**
 - **Indication**
 - **Cicatrisation muqueuse + marqueurs biologiques**

Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial

Gert Van Assche, Séverine Vermeire, Vera Ballet, Frederik Gabriels, Maja Noman, Geert D'Haens, Christophe Claessens, Evelien Humblet, Niels Vande Casteele, Ann Gils, Paul Rutgeerts

Gut 2012;**61**:229–234. |



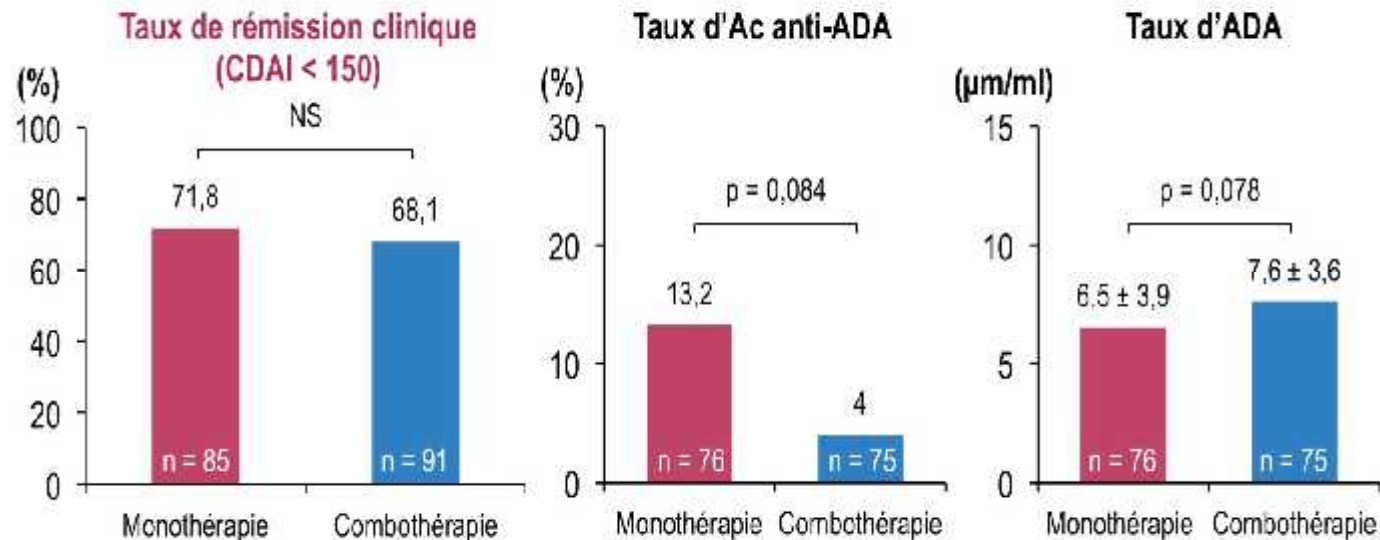
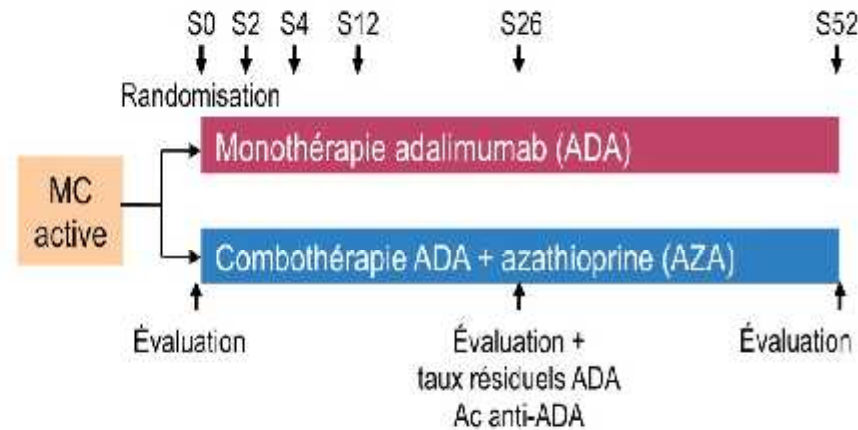
■ Early termination ■ Dose escalation ■ Stable

Adalimumab (ADA) et maladie de Crohn (MC) : combothérapie ou monothérapie ? Résultats de l'étude DIAMOND

• Méthode

- Essai randomisé, ouvert
- MC active (CDAI : 220 et 450)
- Naïfs d'IS et d'anti-TNF

• Résultats à S26



→ Une étude qui conforte dans l'utilisation de l'ADA en monothérapie !

Adalimumab

Grossesse

- Très peu de données
- Pas de retentissement sur la grossesse
- Passage placentaire => arrêt momentanée du ttt durant le 3^{ème} trimestre.

Adalimumab en milieu pédiatrique

Table 2 | Published Paediatric adalimumab studies to date

| Population | No. IBD patients | No. CD patients | Prior infliximab | Initial dosing used in mg (number of patients) | Clinical response | Comments |
|----------------------------|------------------|-----------------|------------------|--|-------------------|--|
| UK and ROI (current study) | 72 | 70 | 94% | 160/80 (3), 80/40 (41) 24 mg/m ² (16) other (10) | 71% | 2 deaths |
| USA ²⁸ | 10 | 7 | 100% | 80/40 (4), 40 (5), 80 (1) | 80% | Mean PCDAI 12 at start |
| USA ²⁶ | 15 | 15 | 100% | 80/40 (11), 40(1), 80 (1), 40/20(1), 160/80 (1) | 64% | Included >18 years |
| USA ²⁰ (RESEAT) | 115 | 115 | 95% | 160/80 (22), 80/40 (51) 40/40 (17) other/unknown (9) | 65% | Short follow-up period |
| Israel ²⁷ | 14 | 14 | 71% | Dosing schedule not available | 85% | Included >18 years |
| Italy ²⁵ | 23 | 23 | 61% | 160/80 (13), 120/80 (2) | 91% | Prospective; 80 mg maintenance in most |

Adalimumab

prévention récidives post opératoires

- **20 patients opérés traités dans les 2 semaines par adalimumab**
10 % de Récidive endoscopique à 1 an
- **7 patients adalimumab dans les 2 semaines à 6 mois : 5 i0 et 2 i1.**

Fernandez-blanco Gastroenterology 2010;138:S 692
Mantzaris Gastroenterology 2011 ; 140 : S 275

Messages

- Adalimumab efficace
 - patients naïfs ou ayant reçu infliximab
 - maladie luminale
 - maladie fistulisante
- Possibilité d'aboutir à une « deep remission »
- Intensification de la dose solution efficace à la perte de réponse
- Nécessité de détection et de gestion efficace des effets secondaires