

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 16 SEPTEMBRE 2020

***vedolizumab***  
**ENTYVIO 108 mg, solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli**

**Première évaluation**

#### ► L'essentiel

**Avis favorable au remboursement** dans les indications suivantes :

- traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les adultes ayant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un anti-TNF $\alpha$  (2<sup>ème</sup> ligne et 3<sup>ème</sup> ligne de traitement) ;
- traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les adultes ayant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et à au moins un anti-TNF $\alpha$  (3<sup>ème</sup> ligne de traitement).

**Avis défavorable au remboursement** dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les adultes ayant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance des traitements conventionnels et naïfs d'anti-TNF $\alpha$  (2<sup>ème</sup> ligne de traitement).

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport au vedolizumab administré par voie intraveineuse (ENTYVIO 300 mg).

## ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement doit être instauré et supervisé par des professionnels de santé, expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn.

ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) par voie sous-cutanée est destiné au traitement d'entretien. Les patients devront recevoir un traitement d'induction de deux injections IV par perfusion d'ENTYVIO 300 mg (vedolizumab) avant de débiter le traitement d'entretien (voir les détails dans le RCP).

### ► **Rectocolite hémorragique (RCH) :**

Les objectifs du traitement médicamenteux sont, après avoir induit une rémission, le maintien de la rémission sans corticoïde et l'amélioration de la qualité de vie. Le choix du traitement dépend notamment de la sévérité de la maladie et de l'étendue de l'atteinte du côlon.

En 2<sup>ème</sup> ligne du traitement d'une RCH active, modérée à sévère, chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate aux traitements conventionnels (aminosalicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré, les anti-TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab et golimumab) sont le traitement de référence. Le vedolizumab (anti-intégrine  $\alpha 4\beta 7$ ) peut être aussi prescrit.

Deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNF $\alpha$  au vedolizumab :

- en cas de manifestations extra-intestinales (manifestations rhumatismales, cutanées et oculaires notamment) compte tenu du mécanisme d'action local du vedolizumab ;
- en cas de colites aiguës graves l'infliximab étant le traitement biologique recommandé (avis d'expert).

En 3<sup>ème</sup> ligne de traitement, après échec des traitements conventionnels et d'un anti-TNF $\alpha$ , on dispose actuellement de 3 alternatives : le vedolizumab, le tofacitinib (anti-JAK 1 et JAK 2) et l'ustekinumab. En cas d'absence de réponse ou de perte de réponse à un anti-TNF $\alpha$ , il est possible d'augmenter les doses ou la fréquence d'administration de l'anti-TNF $\alpha$  ou de recourir à un autre anti-TNF $\alpha$  avant d'envisager un traitement par vedolizumab ou tofacitinib.

A noter que selon les nouvelles recommandations de l'ANSM de février 2020, XELJANZ (tofacitinib) doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque connus de thrombose, quelles que soient l'indication et la posologie. De même, l'utilisation du tofacitinib à la posologie de 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien chez les patients atteints de RCH, ayant des facteurs de risque de thrombose, n'est pas recommandée, sauf en l'absence d'alternative<sup>1</sup>.

### **Place du médicament**

La spécialité ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) par voie SC est une alternative à la voie IV du vedolizumab déjà disponible. Sa place dans la stratégie de prise en charge de la RCH est identique à celle de la voie IV, en 2<sup>ème</sup> ligne ou de 3<sup>ème</sup> ligne de traitement de la RCH, soit dans les formes actives, modérées à sévères chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, contre-indication ou intolérance) à un traitement conventionnel ou à un anti-TNF $\alpha$ .

Deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNF $\alpha$  au vedolizumab :

- en cas de manifestations extra-intestinales (manifestations rhumatismales, cutanées et oculaires notamment) compte tenu du mécanisme d'action local du vedolizumab ;
- en cas de colites aiguës graves, l'infliximab étant le traitement biologique recommandé (avis d'expert).

<sup>1</sup> ANSM : Xeljanz (tofacitinib) : nouvelles recommandations d'utilisation chez les patients à risque élevé de thrombose - Lettre aux professionnels de santé 06/02/2020

### » **Maladie de Crohn (MC) :**

L'objectif du traitement de la MC est d'obtenir la rémission clinique. Il n'existe pas de traitement médical curatif de la MC, mais les traitements actuels obtiennent de plus en plus souvent, de façon suspensive, un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante.

La prise en charge fait appel aux aminosalicylés, tels que la mésalazine ou la sulfasalazine, aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs incluant l'azathioprine, la 6- mercaptopurine et le méthotrexate-MTX. L'emploi d'anti-TNF $\alpha$  ayant une AMM dans la forme modérée à sévère de la MC (infliximab et adalimumab) est réservé aux échecs ou aux intolérances du traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs.

Chez certains patients, il peut être observé, une absence ou insuffisance de réponse initiale, une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement par anti-TNF $\alpha$ . Selon la nature de l'échec, diverses attitudes thérapeutiques d'optimisation du traitement peuvent être mises en œuvre, telles que :

- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNF $\alpha$  voire ajout d'immunosuppresseurs,
- changement pour un 2<sup>ème</sup> anti-TNF $\alpha$ ,
- voire reprise du 1<sup>er</sup> anti-TNF $\alpha$  administré en cas d'échec d'un 2<sup>ème</sup> anti-TNF $\alpha$ .
- recours à un médicament biologique ayant une autre cible que le TNF $\alpha$ .

Le vedolizumab (ENTYVIO), anticorps monoclonal qui cible l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  humaine) et l'ustekinumab (anticorps monoclonal inhibiteur des interleukines IL-12 et IL-23) disposent d'une AMM dans la MC et ont obtenu un avis favorable de la Commission pour leur prise en charge uniquement en 3<sup>ème</sup> ligne (échec des traitements conventionnels et d'un anti-TNF $\alpha$ ).

La chirurgie peut être nécessaire en dernier recours chez certains patients mais ne guérit pas la maladie.

#### **Place du médicament**

La spécialité ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) par voie SC est une alternative à la voie IV du vedolizumab déjà disponible. Sa place dans la stratégie de prise en charge de la MC est identique à celle de la voie IV. Elle doit être réservée au traitement de 3<sup>ème</sup> ligne à savoir chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, contre-indication ou intolérance) d'un traitement conventionnel et d'au moins un anti-TNF $\alpha$ . Chez les patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$  (2<sup>ème</sup> ligne de traitement, après échec des traitements conventionnels), en l'absence de comparaison à un anti-TNF $\alpha$ , la place de cette spécialité par rapport aux anti-TNF $\alpha$  ne peut être précisée.

## ► **Recommandations particulières**

Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec le vedolizumab mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques (voir paragraphe 4.4 du RCP), la Commission de la transparence conseille que la 1<sup>ère</sup> injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	<p>« <b>Rectocolite hémorragique</b>            Traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel <u>ou</u> par anti-TNF (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).</p> <p><b>Maladie de Crohn</b>            Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel <u>ou</u> par anti-TNF (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha). »</p>
SMR	<p><b>Rectocolite hémorragique</b>            Important.</p> <p><b>Maladie de Crohn</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>important</b> chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, contre-indication ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) <u>et</u> d'au moins un anti-TNF<math>\alpha</math>,</li> <li>- <b>insuffisant</b> pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies disponibles chez les patients naïfs d'anti-TNF<math>\alpha</math>, en l'absence d'étude comparative versus anti-TNF<math>\alpha</math>.</li> </ul>
ASMR	<p><b>Rectocolite hémorragique</b>            Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité du vedolizumab par voie sous-cutanée par rapport au placebo en termes de rémission clinique à la semaine 52, chez des patients atteints de RCH active modérée à sévère en échec d'un traitement conventionnel ou d'un anti-TNF<math>\alpha</math>,</li> <li>- des données de pharmacocinétique ayant comparé le vedolizumab par voie sous-cutanée au vedolizumab par voie intraveineuse ;</li> <li>- d'un profil de tolérance globalement similaire à celui du vedolizumab par voie intraveineuse, excepté la survenue de réactions au site d'injection avec la voie sous-cutanée ;</li> <li>- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme, permettant de confirmer les données à court terme.</li> </ul> <p>ENTYVIO 108 mg (vedolizumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<b>ASMR V</b>) par rapport à ENTYVIO 300 mg (vedolizumab) par voie intraveineuse dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, contre-indication ou intolérance) à un traitement conventionnel ou à un anti-TNF<math>\alpha</math>.</p> <p><b>Maladie de Crohn</b>            Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité du vedolizumab par voie sous-cutanée par rapport au placebo en termes de rémission clinique à la semaine 52, chez des patients atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère en échec d'un traitement conventionnel ou d'un anti-TNF<math>\alpha</math> ;</li> <li>- des données de pharmacocinétique ayant comparé le vedolizumab par voie sous-cutanée au vedolizumab par voie intraveineuse ;</li> <li>- d'un profil de tolérance globalement similaire à celui du vedolizumab par voie intraveineuse, excepté la survenue de réactions au site d'injection avec la voie sous-cutanée ;</li> <li>- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme, permettant de confirmer ces données à court terme ;</li> </ul> <p>ENTYVIO 108 mg (vedolizumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<b>ASMR V</b>) par rapport à ENTYVIO 300 mg (vedolizumab) par voie</p>

	intraveineuse dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère en 3 <sup>ème</sup> ligne de traitement, chez les adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, contre-indication ou intolérance) d'un traitement conventionnel et d'au moins un anti-TNFα.
ISP	<b>Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn</b> ENTYVIO 108 mg, solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	<b>Rectocolite hémorragique</b> La spécialité ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) par voie sous-cutanée est une alternative au vedolizumab administré par voie intraveineuse déjà disponible. Sa place dans la stratégie de prise en charge de la RCH est identique à celle de la voie IV, en 2 <sup>ème</sup> ligne ou de 3 <sup>ème</sup> ligne de traitement de la RCH, soit dans les formes actives, modérées à sévères chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, contre-indication ou intolérance) à un traitement conventionnel <u>ou</u> à un anti-TNFα.  Deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNFα au vedolizumab : - en cas de manifestations extra-intestinales (manifestations rhumatismales, cutanées et oculaires notamment) compte tenu du mécanisme d'action local du vedolizumab ; - en cas de colites aiguës graves, l'infliximab étant la biothérapie recommandée (avis d'expert).  <b>Maladie de Crohn</b> La spécialité ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) par voie sous-cutanée est une alternative au vedolizumab administré par voie IV déjà disponible. Sa place dans la stratégie de prise en charge de la MC est identique à celle de la voie IV. Elle doit être réservée au traitement de 3 <sup>ème</sup> ligne à savoir chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, contre-indication ou intolérance) d'un traitement conventionnel <u>et</u> d'au moins un anti-TNFα. Chez les patients naïfs d'anti-TNFα (2 <sup>ème</sup> ligne de traitement, après échec des traitements conventionnels), en l'absence de comparaison à un anti-TNFα, la place de cette spécialité par rapport aux anti-TNFα ne peut être précisée.
Population cible	<b>Rectocolite hémorragique</b> 10 000 patients.  <b>Maladie de Crohn</b> Au maximum à 14 100 patients
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission propose le statut de médicament d'exception pour d'ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) par voie SC.</p> <p>► Autre demande Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec le vedolizumab par voie sous-cutanée ou intraveineuse mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques (voir paragraphe 4.4 du RCP), la Commission de la transparence conseille que la 1<sup>ère</sup> injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.</p>

## 01 CONTEXTE

---

ENTYVIO 108 mg (vedolizumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli a obtenu le 28/04/2020 une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans des indications identiques à celles d'ENTYVIO 300 mg (vedolizumab), administré par voie intraveineuse (IV) :

- Dans la rectocolite hémorragique :

« Traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti TNF (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha). »

- Dans la maladie de Crohn :

« Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti TNF (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha). »

Le laboratoire demande l'inscription d'ENTYVIO 108 mg (vedolizumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli (DCI) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités :

- **dans la RCH** dans l'indication de l'AMM et

- **dans la maladie de Crohn** dans une indication restreinte de l'AMM correspondant à l'indication actuellement remboursable pour ENTYVIO 300 mg (vedolizumab) par voie IV à savoir le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) à un traitement conventionnel et à au moins un anti-TNF $\alpha$  ou ayant des contre-indications à ces traitements.

**Cependant, s'agissant d'une première inscription, la Commission doit se prononcer dans l'ensemble des indications, y compris chez les patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$  dans la maladie de Crohn, non sollicitée par le laboratoire.**

Lors de ses avis précédents relatifs à ENTYVIO 300 mg (vedolizumab) sous forme IV, la Commission avait considéré que le service médical rendu par cette spécialité était :

- Dans le traitement de la RCH active modérée à sévère :
  - important chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et d'anti-TNF $\alpha$  (et insuffisant chez les patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$  ; avis du 07/01/2015)
  - important chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNF $\alpha$  (avis de réévaluation du 18/03/2020).
- Dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère :
  - important chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF $\alpha$  ou ayant des contre-indications à ces traitements
  - insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies disponibles chez les patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$  (avis du 06/12/2017).

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

### « Rectocolite hémorragique :

Traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti TNF (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).

### Maladie de Crohn :

Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti TNF (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha). »

## 04 POSOLOGIE

---

« Le traitement doit être instauré et supervisé par des professionnels de santé, expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn (voir rubrique 4.4<sup>2</sup>). La notice doit être fournie aux patients.

### Posologie

#### Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn

Le schéma posologique recommandé pour le vedolizumab par voie sous-cutanée en tant que **traitement d'entretien après au moins 2 perfusions par voie intraveineuse**, est de **108 mg administrés par injection sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines**. La première dose sous-cutanée doit être administrée à la place de la dose intraveineuse suivante programmée, puis toutes les 2 semaines par la suite.

Pour connaître le schéma posologique par voie intraveineuse, voir la rubrique 4.2 du RCP d'Entyvio 300 mg poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion.

Les données disponibles ne suffisent pas à déterminer si une augmentation de la fréquence d'administration bénéficierait aux patients présentant une diminution de leur réponse au traitement d'entretien par vedolizumab administré par voie sous-cutanée.

**Il n'existe pas de données sur le passage des patients du vedolizumab par voie sous-cutanée au vedolizumab par voie intraveineuse pendant le traitement d'entretien.**

Chez les patients ayant répondu au traitement par vedolizumab, les corticostéroïdes peuvent être réduits et/ou arrêtés, conformément aux normes de soins standards.

#### Réadministration du traitement et dose(s) oubliée(s)

Si le traitement par vedolizumab par voie sous-cutanée est interrompu ou si un patient oublie une ou plusieurs doses de vedolizumab par voie sous-cutanée, il doit être conseillé au patient d'injecter la dose sous-cutanée suivante dès que possible, puis toutes les 2 semaines. La période d'interruption du traitement dans les essais cliniques s'est prolongée jusqu'à 46 semaines, sans augmentation manifeste des effets indésirables ou des réactions au site d'injection lors de la réadministration du vedolizumab par voie sous-cutanée (voir rubrique 4.8).

---

<sup>2</sup> Du RCP.

## Populations particulières

### Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont fait apparaître aucun effet de l'âge (voir rubrique 5.2).

### Patients insuffisants rénaux ou hépatiques

Le vedolizumab n'a pas été étudié chez ces patients. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du vedolizumab chez les enfants âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

## 05 BESOIN MEDICAL

---

### 05.1 Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique (RCH) est caractérisée par une inflammation diffuse et continue de la muqueuse, limitée au côlon, qui s'étend sur une distance variable à partir du rectum. Elle se traduit par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du côlon.

Le besoin médical dans la RCH est actuellement couvert en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement par les traitements dits « conventionnels » que sont les aminosalicylés (4-ASA et 5-ASA), les corticoïdes par voie systémique ou locale et les immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et le méthotrexate.

Dans les formes modérées à sévères en échec des traitements conventionnels, le besoin médical est actuellement couvert en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement par les anti-TNF $\alpha$  (adalimumab, infliximab et golimumab) et le vedolizumab IV (anti-intégrine) et, en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement, par le vedolizumab IV, le tofacitinib (anti-JAK par voie orale).

L'ustekinumab (anti-IL12/IL23) IV et SC a obtenu récemment une extension d'indication dans la RCH en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne de traitement (demande d'inscription en 3<sup>ème</sup> ligne en cours d'évaluation par la Commission de la transparence).

La chirurgie est un traitement de dernier recours après échec du traitement médicamenteux.

**Il persiste néanmoins un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés dans le traitement de la RCH du fait des phénomènes d'échappement, des intolérances et des contre-indications aux traitements actuellement disponibles.**

### 05.2 Maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire intestinale pouvant atteindre n'importe quel segment du tube digestif et pouvant s'accompagner de manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, oculaires, générales...). C'est une maladie chronique évoluant par poussées, alternant avec des phases de rémission.

Le besoin médical dans la maladie de Crohn est actuellement couvert en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement par les traitements dits "conventionnels" que sont les aminosalicylés (4-ASA et 5-ASA), les corticoïdes et les immunosuppresseurs (dont azathioprine, 6-mercaptopurine et méthotrexate).

Dans les formes modérées à sévères en échec aux traitements conventionnels, le besoin est actuellement couvert en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement par les anti-TNF $\alpha$  (adalimumab, infliximab) et en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement par le vedolizumab IV et l'ustekinumab (anti-IL12/IL23) IV et SC.



La chirurgie peut être nécessaire en dernier recours chez certains patients mais ne guérit pas la maladie.

**En cas d'échec des anti-TNF $\alpha$ , les options thérapeutiques sont actuellement limitées. Aussi, il persiste un besoin médical de traitements efficaces et bien tolérés dans la prise en charge de la maladie de Crohn pour laquelle les traitements actuellement disponibles et les diverses stratégies de traitement mises en oeuvre n'apportent pas de réponse satisfaisante.**

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Rectocolite hémorragique

Dans la RCH, les comparateurs cliniquement pertinents d'ENTYVIO sont les traitements de 2<sup>ème</sup> ligne (après échec des traitements conventionnels) ou 3<sup>ème</sup> ligne de traitement (après échec des anti-TNF $\alpha$ ).

#### 6.1.1 Médicaments

Les comparateurs médicamenteux cliniquement pertinents sont :

En échec des traitements conventionnels (2<sup>ème</sup> ligne) :

Trois anti-TNF $\alpha$  sont actuellement remboursables dans cette indication (voir Tableau 1) : infliximab (REMICADE et biosimilaires, voie IV), adalimumab (HUMIRA et biosimilaires, voie SC) et golimumab (SIMPONI, voie SC).

En échec des traitements anti-TNF $\alpha$  (3<sup>ème</sup> ligne) (voir Tableau 2) :

- ENTYVIO 300 mg (vedolizumab, voie IV)
- XELJANZ (tofacitinib, voie orale)
- STELARA (ustekinumab, voies IV et SC)<sup>3</sup>.

En pratique, en cas d'échec d'un anti-TNF $\alpha$ , on peut avoir recours à un autre anti-TNF $\alpha$ .

---

<sup>3</sup> En cours d'évaluation par la Commission de la transparence

**Tableau 1 : Rappel des indications de l'AMM, des SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents d'ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) utilisés dans la RCH en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement**

Spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>Immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (Anti-TNF<math>\alpha</math>)</b>					
<b>HUMIRA</b> (adalimumab) <i>Abbvie</i>	Traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.	22/06/2016 (renouvellement de l'inscription)	Important	03/10/2012 (extension d'indication) : <u>ASMR V</u> dans la prise en charge de la RCH active, modérée à sévère intolérante ou ne répondant pas au traitement conventionnel (corticoïdes, azathioprine ou 6-mercaptopurine)	Oui
<b>REMICADE</b> (infliximab) <i>MSD France</i>	Traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré	07/05/2014 (réévaluation)	Important	<u>ASMR II</u> chez les patients atteints de RCH qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.	Oui
<b>SIMPONI</b> (golimumab) <i>MSD France</i>	Traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.	19/02/2014	Important	<u>ASMR V</u> dans le traitement de la RCH active modérée à sévère réfractaires aux traitements conventionnels.	Oui

**Tableau 2 : Rappel des indications de l'AMM, des SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents d'ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) utilisés dans la RCH en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement**

Nom (DCI) Laboratoire	Classe pharmacothérapeutique	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge
<b>ENTYVIO 300 mg, IV</b> (vedolizumab) <i>Takeda</i>	Anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$	Traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF $\alpha$ (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).	07/01/2015 (inscription)	<u>Important</u> chez les patients en échec* des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF $\alpha$	<u>ASMR IV</u> dans la stratégie thérapeutique chez les patients en échec* des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF $\alpha$	Oui
				<u>Insuffisant</u> chez les patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$	Sans objet	
			18/03/2020 (réévaluation dans la RCH)	<u>Important</u> chez les patients en échec* des corticoïdes, des immunosuppresseurs et naïfs d'anti-TNF $\alpha$	<u>ASMR V</u> dans la stratégie thérapeutique en 2 <sup>ème</sup> ligne.	

Nom (DCI) Laboratoire	Classe pharmaco-thérapeutique	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge
<b>XELJANZ</b> , comprimé (tofacitinib) <i>Pfizer</i>	Anti-JAK 1 et JAK 3	Traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un médicament biologique.	20/03/2019 (inscription du dosage à 10 mg et extension d'indication pour le dosage à 5 mg)	<u>Important</u> chez les patients en échec* au traitement conventionnel (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et au traitement par anti-TNFα. <u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients ayant une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel (c'est à dire les patients naïfs d'anti-TNFα), au regard des alternatives existantes.	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique chez les patients en échec* des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNFα.  Sans objet	Oui
<b>STELARA IV/SC**</b> (ustekinumab) <i>Janssen-Cilag</i>	Anti-IL12/IL23	Traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un agent biologique, ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.	03/06/2020 (extension d'indication)	<u>Important</u> uniquement chez les patients en échec* au traitement conventionnels <u>et</u> au traitement par anti-TNFα.  Inscription chez les patients naïfs de traitements biologiques non sollicitée par le laboratoire.	ASMR V dans la prise en charge de la RCH en 3 <sup>ème</sup> ligne de traitement, c'est-à-dire dans les formes actives modérées à sévères en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, contre-indication ou intolérance) des traitements conventionnels <u>et</u> des anti-TNFα.	Non (en cours)

\*: réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance

\*\* : STELARA en cours d'évaluation par la Commission de la transparence.

Coll. : liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics

## 6.1.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans la RCH, la chirurgie est indiquée dans les formes sévères après échec du traitement médical intensif et de courte durée, dans les formes chroniques invalidantes et dans les complications graves aiguës (hémorragie, perforation, mégacôlon toxique).

### Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents d'ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) SC dans la RCH, en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne de traitement, sont les médicaments cités dans les tableaux.**

## 06.2 Maladie de Crohn

Dans la maladie de Crohn, les comparateurs cliniquement pertinents d'ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) SC sont les traitements de 3<sup>ème</sup> ligne (après échec des traitements conventionnels et des anti-TNF $\alpha$ ).

### 6.2.1 Médicaments

Les comparateurs médicamenteux cliniquement pertinents en 3<sup>ème</sup> ligne sont (voir Tableau 3) :

- ENTYVIO 300 mg (vedolizumab, voie IV)
- STELARA (ustekinumab, voies SC et IV)

En pratique, en cas d'échec d'un anti-TNF $\alpha$ , on peut avoir recours à un autre anti-TNF $\alpha$ .

### 6.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans la maladie de Crohn, la chirurgie d'ablation totale ou partielle du tube digestif peut être nécessaire.

#### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents d'ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) dans la maladie de Crohn en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement sont les médicaments cités dans le tableau.**

## 07 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date de l'évaluation, ENTYVIO 108 mg par voie sous-cutanée n'est pas encore pris en charge à l'étranger.

**Tableau 3 : Rappel des indications de l'AMM, des SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents d'ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) utilisés dans la MC en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement**

Spécialité DCI Laboratoire	Classe pharmaco- thérapeutique	Indications actuelles	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>ENTYVIO 300 mg, IV</b> (vedolizumab)  <i>Takeda</i>	Anti-intégrine α4β7	Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse <u>ou</u> une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNFα (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).	06/12/2017 (réévaluation)	<u>important</u> chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) <u>et</u> d'au moins un anti-TNFα ou ayant des contre-indications à ces traitements;	ASMR IV chez les patients atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNFα	Oui
				<u>insuffisant</u> pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies disponibles chez les patients naïfs d'anti-TNFα.	Sans objet	
<b>STELARA IV/SC</b> (ustékinumab)  <i>Janssen-Cilag</i>	Anti-IL12/IL23	STELARA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNFα ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.	08/03/2017 (extension d'indication)	<u>Important</u> chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNFα ou ayant des contre-indications à ces traitements.	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique chez les patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes ou immunosuppresseurs et d'au moins un anti-TNFα ou ayant des contre-indications à ces traitements.	Oui
				<u>Insuffisant</u> pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.	Sans objet	

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'ENTYVIO 108 mg par voie SC repose sur 2 études de phase III :

- Etude VISIBLE 1-UC dans la RCH : étude de phase III de supériorité, randomisée, en double aveugle multicentrique, en groupes parallèles, ayant comparé le vedolizumab SC en traitement d'entretien au placebo chez des patients atteints de RCH modérée à sévère ayant préalablement répondu au vedolizumab IV en traitement d'induction ; l'étude comportait également un groupe témoin vedolizumab IV ;
- Etude VISIBLE 2-CD dans la MC : étude de phase III de supériorité, randomisée, en double aveugle, multicentrique, ayant comparé le vedolizumab SC en traitement d'entretien au placebo, chez des patients atteints de MC modérée à sévère ayant préalablement répondu au vedolizumab IV en traitement d'induction.

Le plan de développement clinique initial de la forme galénique destinée à la voie SC ne prévoyait qu'une étude pivot de phase III dans la RCH (VISIBLE 1-UC). Il était ensuite prévu d'extrapoler ces données dans la MC. Cependant, la FDA n'ayant pas accepté cette extrapolation, une étude de phase III (VISIBLE 2-CD) spécifique dans la MC versus placebo a été mise en place.

Le laboratoire a également fourni les données de pharmacocinétique issues des études VISIBLE 1-UC et VISIBLE 2-CD.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Rectocolite hémorragique : étude VISIBLE 1UC

Le vedolizumab SC a été évalué dans la RCH en traitement d'entretien dans une étude de phase III de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle (double placebo), multicentrique. Un groupe vedolizumab IV avait été également prévu dans l'étude en tant que témoin de validité interne, par conséquent, aucune analyse statistique n'était prévue versus vedolizumab IV. Les patients inclus étaient des adultes atteints de RCH diagnostiquée depuis au moins 6 mois, de forme modérée à sévère (score total Mayo compris entre 6 et 12 et un sous-score endoscopique  $\geq 2$  dans les 10 jours avant la première dose) en échec (manque de réponse, perte de réponse ou intolérance) à au moins un traitement parmi les traitements immunomodulateurs, corticoïdes ou anti-TNF $\alpha$ .

Aucun patient français n'a été recruté en raison du refus de l'ANSM que l'administration SC soit pratiquée à domicile et non en milieu hospitalier dans le cadre de l'étude.

Lors de la randomisation, les patients ont été stratifiés selon :

- l'utilisation de corticoïdes oraux,
- le statut de rémission clinique à la semaine 6,
- l'exposition antérieure à des anti-TNF $\alpha$  ou des immunomodulateurs.

Les patients inclus ont reçu un traitement d'induction de 2 injections IV de vedolizumab 300 mg à 2 semaines d'intervalle. A la semaine 6, les patients ayant une réponse clinique<sup>4</sup> ont été randomisés pour recevoir l'un des trois traitements suivants pour une période de 46 semaines :

- vedolizumab SC : 108 mg, 1 injection SC toutes les 2 semaines (+ placebo IV)
- vedolizumab IV : 300 mg, 1 injection IV toutes les 8 semaines (+ placebo SC)
- placebo SC toutes les 2 semaines et IV toutes les 8 semaines.

Les patients pouvaient avoir les traitements concomitants suivants : acides 5-aminosalicylique, corticoïdes oraux, probiotiques, anti-diarrhéiques, azathioprine ou 6-mercaptopurine, immunosuppresseurs et antibiotiques.

<sup>4</sup> Réponse clinique : baisse du score Mayo total  $\geq 3$  points et  $\geq 30\%$  par rapport à l'inclusion accompagnée d'une baisse du sous-score d'hémorragie rectale  $\geq 1$  point ou un sous-score absolu d'hémorragie rectale  $\leq 1$ .

Les patients ont été évalués à la semaine 52. Le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été analysés versus placebo selon la séquence suivante :

1. **pourcentage de patients en rémission clinique à la semaine 52, définie par un score total Mayo  $\leq 2$  et aucun sous-score  $> 1$  (critère de jugement principal),**
2. pourcentage de patients ayant une cicatrisation muqueuse, définie par un sous-score endoscopique Mayo  $\leq 1$  à la semaine 52,
3. pourcentage de patients ayant une réponse clinique durable définie par une rémission clinique aux semaines 6 et 52,
4. pourcentage de patients ayant une rémission clinique durable à la semaine 52 parmi les patients en rémission clinique à la semaine 6,
5. pourcentage de patients sous corticoïdes oraux à l'inclusion, ayant arrêté leur traitement corticoïde et en rémission clinique sans corticoïde à la semaine 52.

Ces critères ont été évalués sur la population de patients randomisés ayant eu au moins une dose de traitement (« Full Analysis Set »), excepté le critère lié à l'utilisation des corticoïdes.

## **Résultats :**

### **► Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion**

Au total, 383 patients ont été inclus et traités par vedolizumab IV dans la phase d'induction et 216 patients ayant une réponse clinique à la semaine 6 ont été randomisés dans la phase d'entretien, dont :

- 106 patients dans le groupe vedolizumab SC,
- 54 patients dans le groupe vedolizumab IV,
- 56 patients dans le groupe placebo.

Durant la phase d'entretien, 77 patients (35,6 % des patients inclus) ont arrêté prématurément l'étude, principalement pour manque d'efficacité (50 % dans le groupe placebo, 17 % dans le groupe vedolizumab SC et 11 % dans le groupe vedolizumab IV).

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes.

Les patients étaient âgés de 38 ans en moyenne, principalement des hommes (60 %). La maladie était sévère (score Mayo = 10 à 12) pour 61,6 % des patients et modérée (score Mayo = 6 à 9) pour 38,4 % d'entre eux.

Le pourcentage de patients en échec d'un anti-TNF $\alpha$  était de 38,9 %. La majorité des patients (62,5 %) avait un antécédent de traitement par immunomodulateur ou corticoïdes, les immunomodulateurs ayant été peu prescrits (3,7 %).

### **► Critère de jugement principal**

Patients en échec à un traitement conventionnel ou un anti-TNF $\alpha$  (analyse principale) :

Le pourcentage de patients en rémission clinique à la semaine 52 a été plus important dans le groupe vedolizumab SC que dans le groupe placebo : 46,2 % versus 14,3 % soit une **différence de 32,3 % (IC<sub>95%</sub> = [19,7 ; 45,0] ; p < 0,001)**.

Dans le groupe vedolizumab IV, le pourcentage de patients en rémission clinique a été de 42,6 %.

### **► Critères de jugement secondaires**

Selon l'analyse hiérarchisée des critères de jugement secondaires, la supériorité du vedolizumab SC par rapport au placebo a été démontrée uniquement sur les deux premiers critères de la séquence hiérarchique :

- le pourcentage de patients ayant une cicatrisation muqueuse endoscopique à 52 semaines :
  - placebo : 21,4 %
  - vedolizumab SC : 56,6 % (p < 0,001 vs placebo)
  - vedolizumab IV : 53,7 %
- le pourcentage de patients ayant une réponse clinique durable définie par une rémission clinique aux semaines 6 et 52 :

- placebo : 28,6 %
- vedolizumab SC : 64,2 % (p < 0,001 versus placebo)
- vedolizumab IV : 72,2 %

Aucune différence significative n'a été démontrée entre le vedolizumab SC et le placebo sur le 3<sup>ème</sup> critère de jugement secondaire dans la hiérarchie qui était le pourcentage de patients ayant une rémission clinique durable à la semaine 52 parmi les patients en rémission clinique à 6 semaines : Par conséquent, les résultats sur le pourcentage de patients en rémission clinique sans corticoïde à la semaine 52, dernier critère de jugement de la hiérarchie, ne pouvaient être analysés.

#### ► Analyses en sous-groupes (résultats exploratoires)

Les résultats obtenus dans les sous-groupes de patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$  (63 % de la population) et de patients en échec aux anti-TNF $\alpha$  (39 % de la population) sont présentés dans le Tableau 4. Ils sont exploratoires en l'absence de mise en œuvre d'une méthode de gestion de l'inflation du risque alpha pour prendre en compte la multiplicité des analyses.

**Tableau 4 : Résultats dans les sous-groupes des patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$  et des patients en échec des anti-TNF $\alpha$  (étude VISIBLE-1UC)**

Critères de jugement évalués à S52	Placebo	Vedolizumab SC	Vedolizumab IV
<b>Patients naïfs d'anti-TNF<math>\alpha</math></b>			
<b>Rémission clinique</b>			
N	37	67	32
n (%)	7 (18,9)	36 (53,7)	17 (53,1)
<b>Cicatrisation muqueuse</b>			
N	37	67	32
n (%)	11 (29,7)	42 (62,7)	19 (59,4)
<b>Réponse clinique durable</b>			
N	37	67	32
n (%)	13 (35,1)	42 (62,7)	25 (78,1)
<b>Rémission clinique durable</b>			
N	37	67	32
n (%)	3 (8,1)	15 (22,4)	8 (25,0)
<b>Rémission clinique après arrêt des corticoïdes</b>			
N	12	23	10
n (%)	1 (8,3)	7 (30,4)	4 (40,0)
<b>Patients en échec des anti-TNF<math>\alpha</math></b>			
<b>Rémission clinique</b>			
N	19	39	22
n (%)	1 (5,3)	13 (33,3)	6 (27,3)
<b>Cicatrisation muqueuse</b>			
N	19	39	22
n (%)	1 (5,3)	18 (46,2)	10 (45,55)
<b>Réponse clinique durable</b>			
N	19	39	22
n (%)	3 (15,8)	26 (66,7)	14 (63,6)
<b>Rémission clinique durable</b>			
N	19	39	22
n (%)	0	1 (2,6)	1 (4,5)
<b>Rémission clinique après arrêt des corticoïdes</b>			
N	12	22	11
n (%)	1 (8,3)	6 (27,3)	2 (18,2)

### 8.1.2 Maladie de Crohn : étude VISIBLE 2-CD

Le vedolizumab 108 mg SC en traitement d'entretien a été évalué dans la maladie de Crohn dans une étude de phase III de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique. Les patients inclus étaient des adultes ayant une maladie de Crohn confirmée par



endoscopie depuis au moins 3 mois avant l'étude, de forme modérée à sévère<sup>5</sup>, impliquant au moins l'iléon et/ou le côlon, en échec à au moins l'un des traitements suivants : immunomodulateurs, corticoïdes ou anti-TNF $\alpha$  (influximab, adalimumab ou certolizumab).

La randomisation était stratifiée selon l'utilisation de corticoïdes oraux, le statut de rémission clinique à la semaine 6, l'exposition antérieure à des anti-TNF $\alpha$  ou des immunomodulateurs.

Les patients inclus ont reçu un traitement d'induction de 2 injections IV de vedolizumab 300 mg à 2 semaines d'intervalle. A la semaine 6, les patients ayant une réponse clinique<sup>6</sup> ont été randomisés dans l'un des groupes suivants pour une période de 46 semaines :

- vedolizumab SC : 108 mg, 1 injection SC toutes les 2 semaines
- placebo SC toutes les 2 semaines.

Les patients sous corticoïde à l'inclusion et en réponse clinique à la semaine 6 étaient sevrés progressivement du traitement corticoïde.

Les patients ont été évalués à la semaine 52. Le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été analysés versus placebo selon la séquence suivante :

1. **pourcentage de patients en rémission clinique à la semaine 52, définie par un score CDAI  $\leq$  150 (critère de jugement principal).**
2. pourcentage de patients ayant une amélioration de la réponse clinique, définie comme une diminution  $\geq$  100 points du score CDAI à la semaine 52 par rapport à l'inclusion (semaine 0).
3. pourcentage de patients sous corticoïde à l'inclusion, ayant arrêté leur traitement corticoïde et en rémission sans corticoïde à la semaine 52.
4. pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique à la semaine 52 dans le sous-groupe des patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$ .

Ces critères de jugement ont été évalués chez les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement au cours de l'étude (« Full Analysis Set »).

Les scores de qualité de vie IBDQ et WPAI-UC étant des critères de jugement exploratoires, ils ne seront pas présentés.

## **Résultats :**

### **Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion**

Au total, 644 patients ont été inclus et traités par vedolizumab IV dans la phase d'induction de l'étude, et 412 patients ayant une réponse clinique à la semaine 6 ont été randomisés dans la phase d'entretien, dont :

- 275 dans le groupe vedolizumab SC,
- 135 dans le groupe placebo.

Dans la phase d'entretien, 176 patients (42,9 %, 41,1 % dans le groupe vedolizumab SC et 46,7 % dans le groupe placebo) ont arrêté l'étude prématurément, majoritairement en raison d'une réponse clinique insuffisante (38,4 % dans le groupe vedolizumab SC et 31,9 % dans le groupe placebo). La survenue d'un événement indésirable a représenté 4,0 % des arrêts dans le groupe vedolizumab SC et 8,9 % des arrêts dans le groupe placebo.

Dans l'ensemble, les principales caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes.

Les patients étaient âgés de 37,5 ans en moyenne, principalement des hommes (54,5 %).

---

<sup>5</sup> MC modérée à sévère définie par un score total CDAI compris entre 220 et 450 dans les 7 jours avant la première dose et un des critères suivants :

- protéine C-réactive > 2,87 mg/L pendant la période de sélection ;
- iléo-coloscopie avec au moins 3 ulcérations non anastomotiques (chacune >0,5 cm de diamètre) ou 10 ulcérations aphthoïdes (sur au moins 10 cm) dans les quatre mois avant le dépistage ;
- calprotectine fécale >250  $\mu$ g/g de selles pendant la période de sélection avec l'entérographie par tomодensitométrie, entérographie par résonance magnétique, radiographie de l'intestin grêle assistée par contraste, ou endoscopie de capsule sans fil révélant des ulcérations liées à la MC (aphtes insuffisants), dans les 4 mois avant la sélection ;

<sup>6</sup> **Réponse clinique** : diminution du score CDAI  $\geq$  70 points depuis l'inclusion.

La maladie était modérée (score CDAI  $\leq$  330) pour 58,9 % des patients et sévère (score CDAI  $>$  330) pour 41,1 % d'entre eux.

Un peu moins de la moitié des patients (45,2 %) étaient traités par corticoïde à l'inclusion.

Le pourcentage de patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$  était de 41,6 %. Chez les patients déjà traités par anti-TNF $\alpha$  (58,4 %), 51,3 % étaient en échec et 7,1 % n'étaient pas en échec de leur traitement par anti-TNF $\alpha$ .

La localisation était iléocolique pour 47,9 % des patients, au niveau de l'iléon uniquement pour 21,3 % et au niveau de côlon uniquement pour 19,8 % d'entre eux.

### ► Critère de jugement principal

Patients en échec à un traitement conventionnel ou un anti-TNF $\alpha$  (analyse principale) :

Le pourcentage de patients en rémission clinique à la semaine 52 a été plus important dans le groupe vedolizumab SC que dans le groupe placebo : **48,0 % versus 34,3 % soit une différence de 13,7 % (IC<sub>95%</sub> = [3,8 ; 23,7] ; p = 0,008)**.

### ► Critères secondaires hiérarchisés

La supériorité du vedolizumab SC par rapport au placebo n'a pas été démontrée sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé, soit le pourcentage de patients ayant une amélioration de l'amélioration clinique à la semaine 52 : 52,0 % versus 44,8 % soit une différence de 7,3 % (IC<sub>95%</sub> = [-3,0 ; 17,5], NS).

Par conséquent, les résultats sur les autres critères de jugement secondaires hiérarchisés ne peuvent être analysés.

### ► Analyse en sous-groupes (résultats exploratoires)

Les résultats dans le sous-groupe les patients en échec à un traitement par anti-TNF $\alpha$  (population sollicitée pour le remboursement) sont présentés dans le Tableau 5.

**Tableau 5 : Résultats dans les sous-groupes des patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$  et des patients en échec des anti-TNF $\alpha$  (étude VISIBLE-2CD)**

Critères de jugement évalués à la semaine 52	Placebo	Vedolizumab SC
<b>Patients en échec des anti-TNF<math>\alpha</math></b>		
<b>Rémission clinique</b>		
N	59	151
n (%)	17 (28,8)	70 (46,4)
<b>Amélioration de la réponse clinique</b>		
N	59	151
n (%)	27 (45,8)	74 (49,0)
<b>Rémission avec arrêt des corticoïdes</b>		
N	20	52
n (%)	3 (15,0)	24 (46,2)

## 08.2 Qualité de vie

Dans les études VISIBLE 1-UC et VISIBLE 2-CD, la qualité de vie a été appréciée par les scores IBDQ et WPAI-UC et WPAI-CD<sup>7</sup>. S'agissant de critères de jugement exploratoires, ils ne seront pas présentés dans la mesure où aucune conclusion robuste ne peut être tirée de ces résultats.

<sup>7</sup> WPAI-UC et WPAI-CD: scores évaluant l'absentéisme, le présentéisme, la perte de productivité au travail et la réduction de l'activité.

## 08.3 Données de pharmacocinétique

Selon les résultats d'une étude de phase II de recherche de dose, il a été montré qu'une concentration sérique supérieure à 10 µg/mL devait être atteinte afin de répondre à l'objectif thérapeutique<sup>8</sup>.

Par ailleurs, une méta-analyse publiée en 2019<sup>9</sup> regroupant des cohortes rétrospectives et prospectives (incluant des analyses *post-hoc* d'études cliniques) chez des patients atteints de RCH (5 cohortes) ou de MC (4 cohortes) a montré que des concentrations sériques plus élevées de vedolizumab étaient associés à une rémission endoscopique et clinique avec une concentration minimale permettant d'atteindre l'objectif thérapeutique > 20 µg/ml à la semaine 6 et > 12 µg/ml durant le traitement d'entretien.

Les études VISIBLE 1-UC dans la RCH et VISIBLE 2-CD dans la MC avaient comme objectif secondaire d'étudier la pharmacocinétique du vedolizumab administré par voie SC, un groupe vedolizumab administré par voie IV ayant été prévu dans l'étude VISIBLE 1-UC en tant que témoin de validation interne.

Les résultats du Tableau 6 présentent les concentrations moyennes sériques résiduelles (dosage préalablement à une nouvelle injection) dans les groupes placebo, vedolizumab 108 mg SC (toutes les 2 semaines) et vedolizumab 300 mg IV (toutes les 8 semaines) de la phase d'entretien.

**Tableau 6 : VISIBLE 1-UC : concentration sérique résiduelle de vedolizumab (µg/ml) par visite**

Concentration sérique résiduelle moyenne de vedolizumab (µg/ml)	Induction IV + placebo (n = 56)	Induction IV + vedolizumab SC (n = 106)	Induction IV + vedolizumab IV (n = 54)
<b>Semaine 0</b> : moyenne (écart-type) [min ; max]	0,00 (0,00) [0,0 ; 0,0]	0,00 (0,00) [0,0 ; 0,0]	0,01 (0,09) [0,0 ; 0,7]
<b>Semaine 6</b> : moyenne (écart-type) [min ; max]	31,77 (14,46) [0,0 ; 68,7]	30,84 (14,12) [3,3 ; 68,8]	31,96 (20,89) [0,0 ; 140,0]
<b>Semaine 8</b> : moyenne (écart-type) [min ; max]	22,02 (12,19) [1,4 ; 69,8]	32,34 (13,61) [8,2 ; 68,4]	53,12 (17,12) [9,1 ; 81,3]
<b>Semaine 14</b> : moyenne (écart-type) [min ; max]	5,66 (4,64) [0,0 ; 20,1]	34,38 (13,13) [10,7 ; 87,5]	16,09 (15,09) [0,7 ; 105,0]
<b>Semaine 22</b> : moyenne (écart-type) [min ; max]	0,65 (1,03) [0,0 ; 5,0]	35,99 (14,29) [6,7 ; 87,6]	11,90 (6,89) [0,0 ; 27,8]
<b>Semaine 30</b> : moyenne (écart-type) [min ; max]	0,03 (0,15) [0,0 ; 0,9]	35,72 (14,21) [8,7 ; 77,3]	11,26 (5,99) [0,0 ; 23,1]
<b>Semaine 38</b> : moyenne (écart-type) [min ; max]	0,36 (1,91) [0,0 ; 10,3]	35,98 (13,76) [6,8 ; 72,2]	11,81 (6,28) [1,1 ; 25,5]
<b>Semaine 46</b> : moyenne (écart-type) [min ; max]	0,00 (0,00) [0,0 ; 0,0]	35,78 (15,16) [6,4 ; 76,4]	12,04 (6,39) [1,8 ; 26,3]

Dans le groupe vedolizumab 108 mg SC, la concentration sérique résiduelle moyenne a été > 12 µg/ml dès la semaine 6 avec une concentration résiduelle moyenne de 30,84 ± 14,2 µg/ml, qui a atteint une valeur maximale à la semaine 22 de 35,99 ± 14,29 µg/ml et s'est ensuite stabilisée. Chez les patients traités par voie IV, la concentration sérique résiduelle moyenne a été maximale à la semaine 8 (53,12 ± 17,12 µg/ml) puis elle a diminué et s'est stabilisée autour de 12 µg/ml à partir de la semaine 22.

A noter que selon le RCP, en cas d'échappement thérapeutique d'un traitement par vedolizumab 300 mg IV toutes les 8 semaines, il est possible d'augmenter la fréquence des administrations à toutes les 4 semaines. L'augmentation de la fréquence d'administration du vedolizumab 108 mg SC n'a pas été étudiée.

<sup>8</sup> Parikh et al. Vedolizumab for the Treatment of Active Ulcerative Colitis: A Randomized Controlled Phase 2 Dose-Ranging Study. *Clinical Trial Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1470-9.

<sup>9</sup> Singh S, Dulai PS, Vande Casteele N et al. Systematic Review With Meta-Analysis: Association Between Vedolizumab Trough Concentration and Clinical Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50:848-857.

Dans l'étude VISIBLE 2-CD, les concentrations sériques résiduelles moyennes ont été > 12 µg/ml dès la semaine 6 avec une valeur de 28,97 ± 14,13 µg/ml, puis ont légèrement augmentées pour se stabiliser à une concentration d'environ 31 µg/ml (voir Tableau 7).

**Tableau 71 : VISIBLE-2 CD : concentration sérique résiduelle en vedolizumab (µg/ml) par visite**

Concentration sérique résiduelle de vedolizumab (µg/ml)	Induction IV + Placebo (n = 44)	Induction IV + Vedolizumab SC (n = 95)
<b>Semaine 0</b> : moyenne (écart-type) [min ; max]	1,20 (13,75) [0,0 ; 158,0]	0,09 (1,24) [0,0 ; 20,3]
<b>Semaine 6</b> : moyenne (écart-type) [min ; max]	29,08 (15,36) [0,0 ; 76,7]	28,97 (14,13) [0,0 ; 68,1]
<b>Semaine 8</b> : moyenne (écart-type) [min ; max]	17,41 (10,64) [0,0 ; 50,1]	28,523 (12,54) [0,3 ; 71,0]
<b>Semaine 14</b> : moyenne (écart-type) [min ; max]	4,13 (4,23) [0,0 ; 22,0]	29,69 (12,87) [5,1 ; 77,1]
<b>Semaine 22</b> : moyenne (écart-type) [min ; max]	0,63 (2,51) [0,0 ; 23,1]	29,46 (14,21) [1,3 ; 93,4]
<b>Semaine 30</b> : moyenne (écart-type) [min ; max]	0,23 (1,75) [0,0 ; 16,5]	30,86 (14,86) [1,5 ; 75,4]
<b>Semaine 38</b> : moyenne (écart-type) [min ; max]	0,12 (1,11) [0,0 ; 10,2]	31,57 (13,52) [1,1 ; 76,8]
<b>Semaine 46</b> : moyenne (écart-type) [min ; max]	0,83 (4,83) [0,0 ; 31,90]	31,39 (14,72) [0,8 ; 70,1]

Dans les études GEMINI I et II, dans lesquelles le vedolizumab 300 mg avait été administré par voie IV, la concentration sérique résiduelle moyenne observée avec le schéma d'administration toutes les 8 semaines est similaire aux valeurs observées dans les études VISIBLE 1-UC et VISIBLE 2-CD avec ce même schéma posologique. La valeur observée avec le schéma 300 mg IV toutes les 4 semaines, de l'ordre de 35 µg/ml est similaire aux valeurs obtenues avec la voie SC.

**Tableau 8 : GEMINI I et II : concentrations sériques résiduelles à la semaine 46**

Période d'entretien : semaine 46 Concentration sérique résiduelle de vedolizumab (µg/ml)	Induction IV + Placebo (n = 77 et 220)	Induction IV + Vedolizumab IV (n = 72 et 247)
<b>Q8W : toutes les 8 semaines</b> moyenne (écart-type)	11,2 (7,2)	13,0 (9,1)
<b>Q8W : toutes les 4 semaines</b> moyenne (écart-type)	38,3 (24,4)	34,8 (22,6)

## 08.4 Tolérance

### 8.4.1 Données issues des études cliniques

#### 8.4.1.1 Etude VISIBLE 1-UC

Après 52 semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 65,1 % dans le groupe vedolizumab SC, 75,9 % dans le groupe vedolizumab IV et 76,8 % dans le groupe placebo (vedolizumab IV en induction dans chaque groupe).

Ces EI ont été considérés comme liés au traitement chez 26,4 % des patients dans le groupe vedolizumab SC, 16,7 % des patients dans le groupe vedolizumab IV et 17,9 % des patients dans le groupe placebo. Il s'agissait principalement de :

- réactions au site d'injection (voie SC : 7,5 % voie IV : 1,9 % ; placebo : 0 %),
- réactions cutanées, principalement une dermatite ou un eczéma (voie SC : 6,9 % ; voie IV : 1,9 % ; placebo 0 %) ou un prurit (voie SC : 2,9 % ; voie IV : 1,9 % ; placebo 0 %),
- colite (voie SC : 5,7 % ; voie IV : 1,9 % ; placebo 3,6 %),

- infections (voie SC : 3,8 %, voie IV : 3,7 % ; placebo : 10,7 %),
- céphalée (voie SC : 3,8 % ; voie IV : 0 % ; placebo : 3,6 %),
- hypertension (voie SC : 2,9 % ; voie IV : 0 % ; placebo 0 %).

Le pourcentage de patients ayant eu un EI grave a été de 9,4 % dans le groupe vedolizumab SC, 13,0 % dans le groupe vedolizumab IV et 10,7 % dans le groupe placebo. Ils n'ont pas été observés chez plus d'un patient à l'exception de la RCH (voie SC : n = 2 ; voie IV : n = 1 ; placebo : n = 5) et l'anémie (voie SC : n = 2 ; voie IV : n = 0 ; placebo : n = 1).

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Un cas de malignité (0,5 %) a été signalé chez un patient traité par vedolizumab IV (1,9 %). Ce cas n'a été pas considéré comme lié au traitement. Aucun cas de cancer digestif ou un autre type de cancer n'a été rapporté.

Six patients ont été atteints de lésions hépatiques dans les groupes vedolizumab. Parmi eux, un arrêt définitif de l'étude a été rapporté. L'investigateur a jugé que pour deux patients la lésion hépatique était liée au traitement.

#### **8.4.1.2 Etude VISIBLE 2-CD**

Après 52 semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant au moins un EI a été de 73,5 % dans le groupe vedolizumab 108 mg SC et de 76,1 % dans le groupe placebo (induction par vedolizumab 300 mg IV dans les deux groupes).

Ces EI ont été considérés comme liés au traitement chez 19,3 % des patients dans le groupe vedolizumab SC et chez 14,9 % des patients dans le groupe placebo. Il s'agissait principalement d'infections (3,6 % versus 2,2 % avec le placebo), de réactions au site d'injection (2,5 % versus 0,7 %), d'une maladie de Crohn (2,2 % versus 0,7 %) et d'une asthénie ou une fatigue (1,5 % versus 0,7 %),

#### **8.4.2 Données issues du RCP**

Selon le RCP, « les effets indésirables les plus fréquents sont les infections (comme la rhinopharyngite, les infections des voies aériennes supérieures, la bronchite, la grippe et la sinusite), la céphalée, les nausées, la pyrexie, la fatigue, la toux et l'arthralgie.

**Aucune différence cliniquement significative du profil de sécurité global et des effets indésirables n'a été observée chez les patients ayant reçu du vedolizumab par voie sous-cutanée comparativement au profil de sécurité observé dans les études cliniques sur le vedolizumab par voie intraveineuse, à l'exception de réactions au site d'injection (en cas d'administration par voie sous-cutanée).**

[...]

##### Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection (y compris douleur, œdème, érythème ou prurit) ont été rapportées chez 5,1 % des patients recevant du vedolizumab par voie sous-cutanée (analyse de sécurité compilée). Aucune n'a nécessité l'interruption du traitement à l'étude ni de modification du schéma posologique. La majorité des réactions au site d'injection se sont résolues en 1 à 4 jours. Aucun cas d'anaphylaxie n'a été signalé après l'administration de vedolizumab par voie sous-cutanée. »

##### Infections

Dans les études contrôlées GEMINI 1 et 2 avec le vedolizumab par voie intraveineuse, le taux d'infections était de 0,85 par patient-année chez les patients traités par vedolizumab et de 0,70 par patient-année chez les patients ayant reçu le placebo. Les infections les plus fréquentes étaient rhinopharyngite, infection des voies aériennes supérieures, sinusite et infections de l'appareil urinaire. La plupart des patients ont continué à prendre vedolizumab une fois l'infection enrayée.

Dans les études contrôlées GEMINI 1 et 2 avec le vedolizumab par voie intraveineuse, le taux d'infections graves était de 0,07 par patient-année chez les patients traités par vedolizumab et de

0,06 par patient-année chez les patients ayant reçu le placebo. Aucune augmentation significative du taux d'infections graves n'a été observée au cours du temps.

Dans les études contrôlées et en ouvert chez les adultes traités par vedolizumab par voie intraveineuse, des infections graves ont été signalées dont, la tuberculose, la septicémie (certaines fatales), la septicémie à salmonelles, la méningite à listeria et la colite à cytomégalovirus.

Dans les études cliniques avec le vedolizumab par voie sous-cutanée, le taux d'infections était de 0,26 par patient-année parmi les patients traités par vedolizumab. Les infections les plus fréquentes incluaient rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, bronchite et grippe.

Dans les études cliniques avec le vedolizumab par voie sous-cutanée, le taux d'infections graves était de 0,02 par patient-année parmi les patients traités par vedolizumab par voie sous-cutanée.

Dans les études cliniques avec le vedolizumab par voie intraveineuse et voie sous-cutanée, le taux d'infections chez les patients traités par vedolizumab ayant un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup> était plus élevé que celui observé chez les patients ayant un IMC inférieur à 30 kg/m<sup>2</sup>.

Dans les études cliniques avec le vedolizumab par voie intraveineuse et voie sous-cutanée, une incidence légèrement plus élevée d'infections graves a été rapportée chez les patients traités par vedolizumab ayant déjà reçu un antagoniste du TNF $\alpha$  par rapport aux patients naïfs de traitement par antagoniste du TNF $\alpha$ .

#### Tumeurs malignes

Globalement, les résultats des essais cliniques ne suggèrent pas, à ce jour, de risque accru de tumeur maligne lors d'un traitement par vedolizumab ; cependant, le nombre de tumeurs malignes a été faible et l'exposition à long terme limitée. Les évaluations de la tolérance à long terme sont en cours. »

Dans le paragraphe « Mises en garde et précautions d'emploi », il est également fait mention :

- Du risque de réactions d'hypersensibilité :

« Dans les études cliniques, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées, la majeure partie étant d'une intensité légère à modérée (voir rubrique 4.8).

En cas de réaction anaphylactique ou d'autre réaction sévère, arrêter immédiatement l'administration du vedolizumab et instaurer un traitement adapté (voir rubrique 4.3). »

- Du risque d'infections, notamment du risque de leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP) :

« Le vedolizumab est un antagoniste sélectif de l'intégrine intestinale ne présentant aucune activité immunosuppressive systémique identifiée (voir rubrique 5.1).

Les médecins doivent être informés de la possibilité d'un risque accru d'infections opportunistes ou d'infections pour lesquelles l'intestin constitue une barrière défensive (voir rubrique 4.8). [...]

Certains antagonistes de l'intégrine et quelques agents immunosuppresseurs systémiques ont été associés à une leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP), infection opportuniste rare et souvent fatale causée par le virus John Cunningham (JC). En se liant à l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  exprimée sur les lymphocytes soumis à l'écotaxie intestinale, le vedolizumab exerce un effet immunosuppresseur intestinal spécifique. Bien qu'aucun effet immunosuppresseur systémique n'ait été observé chez les sujets sains, les effets sur la fonction du système immunitaire systémique chez les patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ne sont pas connus.

Les professionnels de santé doivent surveiller les patients sous vedolizumab, afin de détecter une éventuelle apparition ou aggravation de signes et symptômes neurologiques tels qu'ils sont décrits dans le matériel éducatif à l'intention des médecins et envisager d'orienter les patients vers un

spécialiste en neurologie si ceux-ci surviennent. Si une LEMP est suspectée, le traitement par vedolizumab doit être suspendu ; si celle-ci est confirmée, le traitement doit être arrêté de façon permanente.

▪ Du risque de tumeurs malignes :

« Le risque de tumeur maligne est augmenté chez les patients présentant une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn. Les médicaments immunomodulateurs peuvent accroître le risque d'apparition de tumeurs malignes (voir rubrique 4.8). »

### 8.4.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le plan de gestion des risques (PGR) du vedolizumab (IV et SC) en vigueur (Version 5.1 du 28 Août 2019) fait état de l'ensemble des risques importants, identifiés ou potentiels, ainsi que des informations manquantes suivants :

<b>Risques importants identifiés</b>	Réactions liées à la perfusion y compris les réactions d'hypersensibilité Infection des voies respiratoires supérieures
<b>Risques importants potentiels</b>	Infections : - Infections gastro-intestinales et infections systémiques (graves et non graves) contre lesquelles l'intestin constitue une barrière défensive - Autres infections graves, y compris infections opportunistes telles que les leucoencéphalopathie multifocale progressive Cancers Lésions hépatiques
<b>Informations manquantes</b>	Utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement Tolérance à long terme

## 08.5 Résumé & discussion

### ► Efficacité

#### Rectocolite hémorragique :

Dans la RCH, le vedolizumab 108 mg SC en traitement d'entretien (1 injection toutes les 2 semaines) a démontré sa supériorité en termes de rémission clinique par rapport au placebo dans une étude de phase III (VISIBLE 1-UC), randomisée, en double aveugle avec double placebo. Cette étude comportait également un groupe vedolizumab 300 mg IV (1 injection toutes les 8 semaines) en tant que témoin interne de l'étude sans comparaison prévue versus placebo ou vedolizumab SC. Les patients inclus étaient des adultes ayant une RCH modérée à sévère en échec à au moins un traitement conventionnel ou un anti-TNF $\alpha$  et avaient préalablement répondu à un traitement d'induction par vedolizumab 300 mg (2 injections à 2 semaines d'intervalle).

La randomisation était stratifiée notamment en fonction de l'exposition antérieure à des anti-TNF $\alpha$  ou des immunomodulateurs.

Au total, 216/383 patients ayant une réponse clinique à l'issue de la phase d'induction (semaine 6) ont été randomisés dans la phase d'entretien, dont :

- 106 patients dans le groupe vedolizumab SC,
- 54 patients dans le groupe vedolizumab IV,
- 56 patients dans le groupe placebo

Après 52 semaines de traitement, le pourcentage de patients en rémission clinique définie par un score total Mayo  $\leq 2$  et aucun sous-score  $> 1$  (critère de jugement principal) a été de 46,2 % dans le groupe vedolizumab SC versus 14,3 % dans le groupe placebo, soit une différence de 32,3 % avec un IC<sub>95%</sub> = [19,7 ; 45,0] ( $p < 0,001$ ).

Dans le groupe vedolizumab IV, le pourcentage de patients en rémission clinique a été de 42,6 %. Le vedolizumab SC a été également supérieur au placebo ( $p < 0,001$ ) sur les deux premiers critères de jugement hiérarchisés à savoir :

- le pourcentage de patients ayant une cicatrisation muqueuse endoscopique à 52 semaines : 56,6 % versus 21,4 % (53,7 % pour le groupe IV) et
- le pourcentage de patients ayant une réponse clinique durable à 52 semaines parmi les patients en réponse clinique à 6 semaines : 64,2 % versus 28,6 % (72,2 % pour le groupe IV).

Des réponses cliniques du même ordre ont été observées pour ces mêmes critères de jugement dans les sous-groupes de patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$  et de patients en échec aux anti-TNF $\alpha$  (données exploratoires).

En l'absence de différence significative sur le 3<sup>ème</sup> critère de jugement de la séquence hiérarchique, les résultats sur la rémission clinique sans corticoïde à la semaine 52, n'ont pu être analysés.

### **Maladie de Crohn :**

Dans la maladie de Crohn, le vedolizumab 108 mg SC en traitement d'entretien (1 injection toutes les 2 semaines) a démontré sa supériorité en termes de rémission clinique par rapport au placebo dans une étude de phase III (VISIBLE 1-CD), randomisée et en double aveugle. Les patients inclus étaient des adultes ayant une maladie de Crohn modérée à sévère, impliquant au moins l'iléon et/ou le côlon, en échec à un traitement conventionnel ou un anti-TNF $\alpha$  et avaient préalablement répondu à un traitement d'induction par vedolizumab 300 mg IV (2 injections à 2 semaines d'intervalle).

La randomisation était stratifiée notamment en fonction de l'exposition antérieure à des anti-TNF $\alpha$  ou des immunomodulateurs.

Au total, 412/3644 patients ayant une réponse clinique à l'issue de la phase d'induction (semaine 6) ont été randomisés dans la phase d'entretien, dont :

- 275 patients dans le groupe vedolizumab SC,
- 135 patients dans le groupe placebo.

Après 52 semaines de traitement, le pourcentage de patients en rémission clinique définie par un score CDAI  $\leq$  150 (critère de jugement principal) a été de 48,0 % dans le groupe vedolizumab SC versus 34,3 % dans le groupe placebo soit une différence de 13,7 % (IC<sub>95%</sub> = [3,8 ; 23,7] ;  $p = 0,008$ ).

Par ailleurs, la supériorité du vedolizumab SC par rapport au placebo n'a pas été démontrée sur le 1<sup>er</sup> des trois critères de jugement secondaires hiérarchisés par rapport à l'inclusion. Par conséquent, l'analyse sur les autres critères n'a pu être poursuivie (pourcentage de patients sous corticoïde à l'inclusion, ayant arrêté leur traitement corticoïde et en rémission sans corticoïde à la semaine 52 et pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique à la semaine 52 dans le sous-groupe des patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$ ).

### **Qualité de vie**

Dans les études VISIBLE 1-UC et VISIBLE 2-CD, la qualité de vie a été appréciée par les scores IBDQ et WPAI-UC et WPAI-CD. S'agissant de critères de jugement exploratoires, ils ne peuvent être pris en compte.

### **Données de pharmacocinétique**

Dans l'étude VISIBLE 1-UC, après administration du vedolizumab par voie IV en induction (2 injections de 300 mg à 2 semaines d'intervalle) puis SC en traitement d'entretien à partir de la semaine 6 (108 mg toutes les 2 semaines), les mesures de concentrations sériques résiduelles de vedolizumab (avant l'administration suivante) ont montré des concentrations moyennes atteignant  $30,84 \pm 14,2$   $\mu\text{g/ml}$  dès la première visite (6 semaines) et une valeur maximale à la semaine 22 de  $35,99 \pm 14,29$   $\mu\text{g/ml}$  qui s'est ensuite stabilisée. Ces valeurs sont supérieures à une valeur seuil de 10-12  $\mu\text{g/ml}$  minimale déterminée comme nécessaire à l'obtention d'une réponse thérapeutique (rémission endoscopique et clinique). Après administration IV du vedolizumab en induction et en traitement d'entretien (300 mg à partir de la semaine 6 puis toutes les 8 semaines), les concentrations moyennes résiduelles ont atteint un pic de  $53,12 \pm 17,12$   $\mu\text{g/ml}$  à la semaine 8 puis ont diminué pour atteindre une valeur d'environ 11-12  $\mu\text{g/ml}$  à partir de la semaine 22.

Dans l'étude VISIBLE 2-CD, un profil similaire a été observé chez les patients traités par vedolizumab (induction IV puis entretien SC) comparativement à ceux de l'étude VISIBLE 1-UC. Dans cette étude, il n'y avait pas de groupe vedolizumab IV en traitement d'entretien, cependant, les résultats observés dans les études GEMINI I et II ayant évalué le vedolizumab par voie IV



toutes les 8 semaines (moyenne de  $13,0 \pm 9,1$  µg/ml) était du même ordre que ceux observés dans le groupe IV de l'étude VISIBLE 1-UC. A noter que dans ces études, le vedolizumab IV avait également été administré toutes les 4 semaines, rythme d'administration pour lequel la moyenne des concentrations sériques résiduelles avait été de  $34,8 \pm 22,6$  µg/ml.

### ► Tolérance

Le profil de tolérance du vedolizumab SC dans les 2 études VISIBLE 1-UC et VISIBLE 2-CD a été globalement similaire à celui connu pour la voie IV, à l'exception des réactions au site d'injection : des réactions locales au site d'injection (y compris douleur, œdème, érythème ou prurit) ont été rapportées chez 5,1 % des patients recevant du vedolizumab SC ; aucune n'a nécessité l'interruption du traitement à l'étude, ni de modification du schéma posologique. La majorité des réactions au site d'injection se sont résolues en 1 à 4 jours. Aucun cas d'anaphylaxie n'a été signalé après l'administration de vedolizumab par voie sous-cutanée.

Un Plan de Gestion des Risques du vedolizumab SC et IV prévoit une surveillance particulière des risques importants identifiés (réactions liées à la perfusion y compris les réactions d'hypersensibilité et des infections des voies respiratoires supérieures) des risques importants potentiels [infections gastro-intestinales et infections systémiques (graves et non graves) contre lesquelles l'intestin constitue une barrière défensive, autres infections graves, y compris infections opportunistes telles que les leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), cancers et lésions hépatiques]. Les informations manquantes concernent l'utilisation au cours de la grossesse et les données de tolérance à long terme.

### ► Discussion

Le laboratoire sollicite l'inscription de présentations d'ENTYVIO (vedolizumab) administrées par voie SC (solution injectable seringue préremplie et en stylo prérempli) à la dose de 108 mg dans les indications actuellement remboursables d'ENTYVIO 300 mg (vedolizumab) IV à savoir l'indication de l'AMM pour la RCH (patients en échec des traitements conventionnels ou d'un anti-TNFα c'est-à-dire en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne de traitement) et une partie de l'indication de l'AMM dans la maladie de Crohn, restreinte aux patients en échec des traitements conventionnels et d'un anti-TNFα (3<sup>ème</sup> ligne de traitement). La demande du laboratoire repose sur les résultats de 2 études versus placebo, qui ne comportent pas de comparaison directe du vedolizumab SC au vedolizumab IV, ainsi que sur les données pharmacocinétiques issues de ces études qui ont été comparées celles obtenues pour la voie IV.

Dans la RCH, le remboursement du vedolizumab en traitement d'entretien a été précédemment obtenu pour la voie IV (ENTYVIO 300 mg), initialement en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement puis en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement sur la base d'une étude ayant comparé le vedolizumab IV à l'adalimumab réalisée chez des patients en échec des traitements conventionnels, soit naïfs d'anti-TNFα, soit précédemment traités par anti-TNFα, sans réponse clinique documentée et ayant arrêté le traitement pour des raisons autres que la tolérance (25 % de l'effectif). Le schéma posologique recommandé pour la voie IV est d'une perfusion de 300 mg toutes les 8 semaines voire toutes les 4 semaines en cas de réponse insuffisante ou de perte de réponse. Il convient de noter que dans l'étude VISIBLE 1-UC, il n'y avait pas de possibilité de moduler la fréquence des administrations dans le groupe vedolizumab IV.

Le vedolizumab SC en traitement d'entretien, évalué chez des patients en échec des traitements conventionnels ou d'un anti-TNFα, a démontré sa supériorité uniquement par rapport au placebo en termes de rémission clinique et de cicatrisation endoscopique de la muqueuse après 52 semaines de traitement. Aucune démonstration n'a été faite sur la cicatrisation histologique, la rémission clinique sans corticoïde et sur la diminution du recours à la colectomie qui sont des objectifs importants du traitement. Les données descriptives dans le groupe vedolizumab IV suggèrent une réponse clinique similaire à celle observée dans le groupe vedolizumab SC.

On ne dispose pas de données comparatives versus anti-TNFα en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement chez les patients en échec des seuls traitements conventionnels.

Dans la maladie de Crohn, en l'absence de données ayant comparé le vedolizumab IV à un anti-TNFα chez des patients naïfs d'anti-TNFα, celui-ci avait obtenu un remboursement uniquement en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement. Dans cette indication, le SMR avait été qualifié d'important. Le

vedolizumab SC en traitement d'entretien a démontré sa supériorité uniquement versus placebo en termes de rémission clinique chez des patients en échec des traitements conventionnels ou d'un anti-TNF $\alpha$  (soit en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement). De même qu'avec le vedolizumab IV, la quantité d'effet observée est modeste. La supériorité versus placebo n'a pu être démontrée sur aucun des critères de jugement secondaires hiérarchisés qui comportaient notamment la rémission clinique sans corticoïde et la rémission clinique dans le sous-groupe des patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$ . Aucune comparaison versus le vedolizumab IV n'était prévue dans cette étude qui avait un objectif confirmatoire dans la maladie de Crohn de l'efficacité précédemment observée dans la RCH. L'étude VISIBLE 2-CD, non prévue initialement dans le plan de développement clinique, a été réalisée à la demande de la FDA.

Les concentrations sériques résiduelles plus importantes observées avec la voie SC par rapport à la voie IV n'ont pas été associées à des différences en termes de tolérance systémique. En effet, les profils de tolérance entre la voie SC et la voie IV ont été globalement similaire à l'exception d'un pourcentage de réactions locales au site d'injection plus important avec la voie SC. Des données de tolérance à long terme du vedolizumab SC sont attendues, comme pour le vedolizumab IV, afin de confirmer le profil de tolérance observé à court terme.

La mise à disposition de présentations destinées à une administration SC du vedolizumab pourrait avoir un impact sur l'organisation des soins et le parcours de soins du patient en permettant la prise en charge en ville de certains patients déjà traités par vedolizumab ou chez lesquels un traitement par vedolizumab doit être instauré. Le vedolizumab SC ne peut être instauré qu'après 2 perfusions de vedolizumab. L'impact de la mise à disposition de la forme SC n'est, à ce jour, pas démontré.

Par ailleurs, en l'absence de données de qualité de vie probantes, l'impact potentiel de la mise à disposition de ces présentations sur la qualité de vie des patients n'est pas non plus démontré.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) SC sur la morbi-mortalité. L'impact sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins n'est, à ce jour, pas démontré. En conséquence, ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) SC apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert.**

## 08.6 Programme d'études

### 8.6.1 Complément de gamme

Un complément de gamme d'ENTYVIO a été développé dont l'AMM est attendue fin 2021. Il s'agit d'une nouvelle forme de stylo injecteur sans aiguille.

### 8.6.2 Développement dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Pochite dans RCH</b>		
EARNEST NCT02790138	Etude clinique de phase IV randomisée, en double aveugle, avec groupe placebo pour évaluer l'efficacité et la tolérance du vedolizumab IV dans le traitement des patients atteints de pochite chronique :	8 janvier 2021
<b>Maladie aigüe du greffon contre l'hôte</b>		
NCT03657160	Etude de phase III, en double aveugle, par rapport au placebo, en double placebo, randomisée, multicentrique qui a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du vedolizumab IV en association à une prophylaxie de la maladie aigüe du greffon contre l'hôte (GVHD) chez des patients ayant reçu une greffe de cellules souches allogéniques (Allo-HSCT) :	23 avril 2021

Pédiatrie (RCH et MC)		
NCT03138655	Etude de phase II, randomisée en double aveugle qui a pour objectif d'évaluer la pharmacocinétique, la tolérance de vedolizumab IV chez les patients pédiatriques atteints de RCH ou MC :	2 mai 2020
NCT03196427	Etude de phase IIb évaluant la tolérance de vedolizumab IV à long terme (5 ans) chez les patients pédiatriques atteints de RCH ou MC :	14 juin 2025

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

### 09.1 Rectocolite hémorragique

L'objectif actuel du traitement est d'obtenir une rémission clinique prolongée sans corticoïde et une cicatrisation endoscopique et histologique des lésions. Selon la conférence de consensus européenne ECCO<sup>10</sup> de 2017 et le guide ALD et de parcours de soins<sup>11</sup> édité par la HAS, la prise en charge thérapeutique de la RCH est progressive, définie comme ascendante et repose sur différentes lignes de traitements avec l'association des traitements conventionnels topiques ou oraux que sont les 5-aminosalicylés, les corticoïdes et les immunosuppresseurs (azathioprine, méthotrexate).

Après échec ou intolérance à ces traitements conventionnels, les anti-TNF $\alpha$  représentent une alternative thérapeutique médicamenteuse à la chirurgie. La chirurgie est nécessaire chez environ 25 à 45 % des patients du fait d'une absence d'amélioration des symptômes ou de complications de la maladie. Trois anti-TNF $\alpha$  sont actuellement remboursables dans cette indication : infliximab (REMICADE et biosimilaires administrés par voie intraveineuse toutes les 8 semaines), adalimumab (HUMIRA et biosimilaires, administrés par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines) et golimumab (SIMPONI, administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines). Les anti-TNF $\alpha$  sont réservés au traitement de la RCH chez les seuls patients n'ayant pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel ou chez lesquels ce traitement a été mal toléré ou est contre-indiqué.

Trois autres traitements systémiques biologiques non-anti-TNF $\alpha$  sont actuellement disponibles chez les patients en échec des traitements conventionnels (2<sup>ème</sup> ligne de traitement) ou d'un anti-TNF $\alpha$  (3<sup>ème</sup> ligne de traitement) : le vedolizumab (ENTYVIO, anti-intégrine, par voie IV) qui peut être prescrit en 2<sup>ème</sup> ligne ou 3<sup>ème</sup> ligne de traitement, le tofacitinib (XELJANZ, anti-JAK, par voie orale) et l'ustekinumab (STELARA, anti-IL12/IL23, par voie SC ou IV) pour lesquels la commission de la Transparence a considéré qu'ils avaient une place uniquement en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement.

A noter que selon les nouvelles recommandations de l'ANSM de février 2020, XELJANZ (tofacitinib) doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque connus de thrombose, quelle que soit l'indication et la posologie. De même, l'utilisation du tofacitinib à la posologie de 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien chez les patients atteints de rectocolite hémorragique (RCH), ayant des facteurs de risque de thrombose, n'est pas recommandée, sauf en l'absence d'alternative<sup>12</sup>.

Les formes graves de RCH, définies par les critères clinico-biologiques de TRUELOVE ou le score de LICHTIGER, relèvent d'une prise en charge spécifique du fait d'un engagement du pronostic

<sup>10</sup> Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D et al. Third European Evidence-based Consensus in diagnosis and management of ulcerative colitis. Part2 Current management. J. of Crohn's and Colitis, 2017,769-784.

<sup>11</sup> Guide ALD 24, rectocolite hémorragique évolutive, HAS, mai 2008, actualisée en mai 2019.

<sup>12</sup> Xeljanz (tofacitinib) : nouvelles recommandations d'utilisation chez les patients à risque élevé de thrombose - Lettre aux professionnels de santé (6 février 2020). <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Xeljanz-tofacitinib-nouvelles-recommandations-d-utilisation-chez-les-patients-a-risque-eleve-de-thrombose-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

vital. Après échec du traitement de première ligne par des corticoïdes, la ciclosporine (hors AMM) ou l'infliximab peuvent être prescrits en ultime recours avant la chirurgie (colectomie subtotale ou colectomie). La ciclosporine n'a aucune autre utilisation dans la RCH en dehors de ces formes sévères, du fait de son manque d'efficacité en traitement de fond de la maladie (prévention des rechutes) et de ses effets indésirables.

Il peut être observé chez certains patients, une absence de réponse, une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement par anti-TNF $\alpha$ . Chez ces patients, en pratique clinique, selon la nature de l'échec, les options sont les suivantes :

- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNF $\alpha$ ,
- recours à un autre anti-TNF $\alpha$  (trois anti-TNF $\alpha$  sont disponibles dans le traitement de la RCH),
- en dernière ligne, recours au vedolizumab et au tofacitinib.

### **Place d'ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) dans la stratégie thérapeutique :**

La spécialité ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) par voie SC est une alternative au vedolizumab IV déjà disponible. Sa place dans la stratégie de prise en charge de la RCH est identique à celle de la voie IV en 2<sup>ème</sup> ligne ou de 3<sup>ème</sup> ligne de traitement de la RCH soit dans les formes actives, modérées à sévères chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, contre-indication ou intolérance) à un traitement conventionnel ou à un anti-TNF $\alpha$ .

Deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNF $\alpha$  au vedolizumab :

- en cas de manifestations extra-intestinales (manifestations rhumatismales, cutanées et oculaires notamment) compte tenu du mécanisme d'action local du vedolizumab ;
- en cas de colites aiguës graves, l'infliximab étant la biothérapie recommandée (avis d'expert).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

## **09.2 Maladie de Crohn**

L'objectif du traitement de la maladie de Crohn, selon la conférence de consensus européenne (ECCO)<sup>13</sup>, est d'obtenir la rémission clinique. Il n'existe pas de traitement médical curatif de la maladie de Crohn, mais les traitements actuels obtiennent de plus en plus souvent, de façon suspensive, un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante.

La prise en charge fait appel aux aminosalicylés, tels que la mésalazine ou la sulfasalazine, aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs incluant l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et le méthotrexate. L'emploi d'anti-TNF $\alpha$  (infliximab et adalimumab) ayant une AMM dans la forme modérée à sévère de la MC est réservé aux échecs ou aux intolérances du traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs.

Chez certains patients, il peut être observé, une absence ou insuffisance de réponse initiale, une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement par anti-TNF $\alpha$ . Selon la nature de l'échec, diverses attitudes thérapeutiques d'optimisation du traitement peuvent être mises en oeuvre, telles que :

- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNF $\alpha$  voire ajout d'immunosuppresseurs,
- changement pour un deuxième anti-TNF $\alpha$ ,
- voire reprise du 1<sup>er</sup> anti-TNF $\alpha$  administré en cas d'échec d'un 2<sup>ème</sup> anti-TNF $\alpha$ .

---

<sup>13</sup> Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis 2020 Jan 1;14(1):4-22.

- recours à un médicament biologique ayant une autre cible que le TNF $\alpha$ .

Le vedolizumab (ENTYVIO), anticorps monoclonal qui cible l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  humaine) et l'ustékinumab (anticorps monoclonal inhibiteur des interleukines IL-12 et IL-23) disposent d'une AMM dans la maladie de Crohn et ont obtenu un avis favorable de la Commission pour leur prise en charge uniquement en 3<sup>ème</sup> ligne (échec des traitements conventionnels et d'un anti-TNF $\alpha$ ).

La chirurgie peut être nécessaire en dernier recours chez certains patients mais ne guérit pas la maladie.

### **Place d'ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) dans la stratégie thérapeutique :**

La spécialité ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) par voie SC est une alternative au vedolizumab IV déjà disponible. Sa place dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Crohn est identique à celle de la voie IV. Elle doit être réservée au traitement de 3<sup>ème</sup> ligne à savoir chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, contre-indication ou intolérance) d'un traitement conventionnel et d'au moins un anti-TNF $\alpha$ . Chez les patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$  (2<sup>ème</sup> ligne de traitement, après échec des traitements conventionnels), en l'absence de comparaison à un anti-TNF $\alpha$ , la place de cette spécialité par rapport aux anti-TNF ne peut être précisée.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

Dans ces deux indications, compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec le vedolizumab mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques (voir paragraphe 4.4 du RCP), la Commission de la transparence conseille que la 1<sup>ère</sup> injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

## 010.1 Service Médical Rendu

### 10.1.1 Rectocolite hémorragique

► La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) se traduisant par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du côlon.

► La spécialité ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) par voie sous-cutanée est un traitement symptomatique de la RCH.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du vedolizumab est important.

► La spécialité ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) par voie sous-cutanée est une alternative au vedolizumab par voie intraveineuse déjà disponible. Sa place dans la stratégie de prise en charge de la RCH est identique à celle de la voie IV, cette spécialité est un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne ou plus.

► Chez les patients en échec des traitements conventionnels seuls (2<sup>ème</sup> ligne), les alternatives thérapeutiques sont les anti-TNF $\alpha$  (adalimumab, infliximab et golimumab) et le vedolizumab par voie intraveineuse.

Chez les patients en échec des traitements conventionnels et des anti-TNF $\alpha$  (3<sup>ème</sup> ligne), les alternatives actuellement remboursables sont le vedolizumab par voie intraveineuse et le tofacitinib.

### Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et la prévalence de la RCH, maladie chronique grave et invalidante pouvant altérer de façon importante la qualité de vie et dont la morbidité est élevée en raison de la fréquence des poussées, de ses complications et du recours à la chirurgie ;
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié en termes de rémission clinique malgré l'absence de comparaison au vedolizumab par voie intraveineuse mais compte tenu des données de pharmacocinétiques disponibles,
- de l'absence de données robustes sur la qualité de vie, la colectomie et la rémission sans corticoïdes,
- de l'intérêt potentiel en termes d'organisation des soins et de parcours de soins du patient, en permettant d'éviter des hospitalisations mais non démontré à ce stade,

ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) par voie sous-cutanée n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique pour la prise en charge de la RCH.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ENTYVIO 108 mg (vedolizumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, est important dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes ayant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF $\alpha$ .**

### 10.1.2 Maladie de Crohn

► La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale. Elle évolue par poussées entrecoupées de rémissions. Il s'agit d'une pathologie invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

► La spécialité ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) par voie SC entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► La spécialité ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) par voie SC est une alternative au vedolizumab IV déjà disponible. Sa place dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Crohn est identique à celle de la voie IV. Elle doit être réservée au traitement de 3<sup>ème</sup> ligne à savoir chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, contre-indication ou intolérance) des traitements conventionnels et d'au moins un anti-TNF $\alpha$ . Chez les patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$  (2<sup>ème</sup> ligne de traitement, après échec des traitements conventionnels), en l'absence de comparaison à un anti-TNF $\alpha$ , la place de cette spécialité par rapport aux anti-TNF $\alpha$  ne peut être précisée.

► Chez les patients en échec des traitements conventionnels seuls (2<sup>ème</sup> ligne), les alternatives thérapeutiques sont les anti-TNF $\alpha$ .

Chez les patients en échec des traitements conventionnels et des anti-TNF $\alpha$  (3<sup>ème</sup> ligne), les alternatives thérapeutiques sont le vedolizumab par voie IV et l'ustekinumab.

#### ► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie de Crohn, maladie chronique grave et invalidante responsable d'une altération importante de la qualité de vie et dont la morbidité est élevée en raison de la fréquence des poussées, de ses complications et du recours à la chirurgie ;
  - de sa faible prévalence dans les formes actives modérées à sévères en échec des traitements conventionnels et des anti-TNF $\alpha$  ;
  - du besoin médical partiellement couvert,
  - de la réponse partielle au besoin identifié malgré l'absence de comparaison au vedolizumab par voie IV mais compte tenu des données de pharmacocinétiques disponibles,
  - de l'absence de données robustes sur la qualité de vie, la colectomie et la rémission sans corticoïdes,
  - d'un intérêt potentiel en termes d'organisation des soins et de parcours de soins du patient, en permettant d'éviter des hospitalisations, mais non démontré à ce stade,
- ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) SC n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans la prise en charge de la maladie de Crohn.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) par voie sous-cutanée dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère est :**

- **important** chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, contre-indication ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF $\alpha$ ,
- **insuffisant** pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies disponibles chez les patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$ , en l'absence d'étude comparative versus anti-TNF $\alpha$ .

### 10.1.3 Conclusion

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications :**

- traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les adultes ayant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un anti-TNF $\alpha$  (2<sup>ème</sup> ligne et 3<sup>ème</sup> ligne de traitement) ;
- traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les adultes ayant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et à au moins un anti-TNF $\alpha$  (3<sup>ème</sup> ligne de traitement).

et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les adultes ayant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance des traitements conventionnels et naïfs d'anti-TNF $\alpha$ .

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

### 10.2.1 Rectocolite hémorragique

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du vedolizumab par voie sous-cutanée par rapport au placebo en termes de rémission clinique à la semaine 52, chez des patients atteints de RCH active modérée à sévère en échec d'un traitement conventionnel ou d'un anti-TNF $\alpha$  ;
- des données de pharmacocinétique ayant comparé le vedolizumab par voie sous-cutanée au vedolizumab par voie intraveineuse ;
- d'un profil de tolérance globalement similaire à celui du vedolizumab par voie intraveineuse, excepté la survenue de réactions au site d'injection avec la voie sous-cutanée ;
- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme, permettant de confirmer les données à court terme.

ENTYVIO 108 mg (vedolizumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ENTYVIO 300 mg (vedolizumab) par voie intraveineuse dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, contre-indication ou intolérance) à un traitement conventionnel ou à un anti-TNF $\alpha$ .

### 10.2.2 Maladie de Crohn

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du vedolizumab par voie sous-cutanée par rapport au placebo en termes de rémission clinique à la semaine 52, chez des patients atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère en échec d'un traitement conventionnel ou d'un anti-TNF $\alpha$  ;
- des données de pharmacocinétique ayant comparé le vedolizumab par voie sous-cutanée au vedolizumab par voie intraveineuse ;
- d'un profil de tolérance globalement similaire à celui du vedolizumab par voie intraveineuse, excepté la survenue de réactions au site d'injection avec la voie sous-cutanée ;
- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme, permettant de confirmer ces données à court terme ;



**ENTYVIO 10 mg (vedolizumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ENTYVIO 300 mg (vedolizumab) par voie intraveineuse dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement, chez les adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, contre-indication ou intolérance) d'un traitement conventionnel et d'au moins un anti-TNF $\alpha$ .**

## **010.3** Population cible

### **10.3.1** Rectocolite hémorragique

#### **Définition**

Selon l'indication concernée par la présente demande, la population cible est constituée des patients adultes ayant une RCH active modérée à sévère ayant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et naïfs de traitement par anti-TNF $\alpha$ .

#### **Estimation**

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer l'incidence n'a été retrouvée. En faisant l'hypothèse que la prise en charge dans la RCH est stable, le nombre de patients avec cette indication peut être approché à l'aide des données de population rejointe issues des bases de données de l'Assurance Maladie comme le nombre de patients en Affection Longue Durée<sup>14</sup>, ALD 24 « Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive » laquelle recensait 166 560 patients pour le régime général en 2017 et dont l'incidence est de 17 270 patients par an. Par ailleurs, la croissance moyenne de la prévalence entre 2013 et 2017 est de 4% et celle de l'incidence de 7,3 %.

En France, la RCH représente environ 40 % des MICI ; aucune donnée épidémiologique française ne permet d'estimer la part des formes modérées à sévères en échec des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs. Selon les avis d'experts, 15 % des RCH relèveraient d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ .

#### **Conclusion**

**La population cible d'ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) par voie SC dans la RCH peut être estimée à 10 000 patients.**

### **10.3.2** Maladie de Crohn

#### **Définition**

Selon la Commission, la population susceptible de tirer un bénéfice particulier du traitement par ENTYVIO est représentée par les patients adultes ayant une MC active modérée à sévère en échec d'un traitement conventionnel (comprenant les corticoïdes et les immunosuppresseurs : azathioprine ou la 6-mercaptopurine) et d'au moins un anti-TNF $\alpha$ .

#### **Estimation**

Selon les données de l'Assurance Maladie, l'ALD 24 « Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive » recensait 166 560 patients pour le régime général en 2017, dont 92 060 patients pour la Maladie de Crohn uniquement. La prévalence ainsi calculée est de 149 pour 100 000 pour la MC (prévalence calculée sur la population du RNIAM)<sup>15</sup>.

En appliquant l'estimation de l'INSEE à la population de 18 ans ou plus au 1er janvier 2019 (52 481 155 adultes), on peut estimer que 78 197 patients sont atteints de MC.

<sup>14</sup> Données Medic'AM de 2018. Disponibles sur le site AMELI.

<sup>15</sup> Prévalence des ALD en 2017. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2017.php>.

Sur la base des données épidémiologiques disponibles<sup>16</sup>, on estime que 6 à 30 % des malades sont non-répondeurs aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs et relèvent d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ , soit entre 4 692 et 23 459 patients. Parmi ces patients traités par anti-TNF $\alpha$ , 30 % seraient en échec primaire à ce traitement et 30 % auraient un échec secondaire (avis d'expert). La proportion de patients intolérants n'est pas quantifiable sur la base des données disponibles. De plus, il convient de prendre en compte le fait qu'une proportion des patients en échec d'un anti-TNF $\alpha$ , bénéficieront de diverses stratégies (actuellement mises en place en pratique clinique courante) d'optimisation de leurs traitements anti-TNF $\alpha$  (augmentation des doses ou de la fréquence d'administration, ajout d'immunosuppresseurs, changement d'anti-TNF $\alpha$ ) et que certains patients seront orientés vers la chirurgie. Cependant, les données épidémiologiques ne permettent pas de préciser cette proportion.

### **Conclusion**

**La population cible d'ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) par voie SC dans la maladie de Crohn peut être estimée au maximum à 14 100 patients.**

## **011** AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### **► Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### **► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

La Commission propose le statut de médicament d'exception pour d'ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) par voie SC.

---

<sup>16</sup> Faubion, W. A., Loftus, E. V., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R. & Sandborn, W. J. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255–260.

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen et d'adoption : 8 juillet 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 9 et 16 septembre 2020
<b>Parties prenantes / expertise externe</b>	Oui (contribution de l'Association Française Aupetit)
<b>Présentations concernées</b>	<u>ENTYVIO 108 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> B/1 seringue préremplie (CIP : 34009 302 086 4 9) B/2 seringues préremplies (CIP : 34009 302 086 6 3) B/6 seringues préremplies (CIP : 34009 550 740 2 1)  <u>ENTYVIO 108 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> B1 stylo prérempli (CIP : 34009 302 086 7 0) B/2 stylos préremplis (CIP : 34009 302 086 8 7) B/6 stylos préremplis (CIP : 34009 550 740 3 8)
<b>Demandeur</b>	TAKEDA
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 28/04/2020
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie ou en médecine interne
<b>Code ATC</b>	L04AA33 (immunosuppresseur sélectif)