



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 18 MARS 2020

*vedolizumab*

**ENTYVIO 300 mg, poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion**

**Réévaluation**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) 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 $\alpha$ .

Service médical rendu désormais important (auparavant il était insuffisant) dans cette indication.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de la rectocolite hémorragique chez les patients naïfs d'anti-TNF.

## ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les objectifs du traitement médicamenteux sont après avoir induit une rémission, le maintien de la rémission sans corticoïdes 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 2ème ligne du traitement d'une RCH active, modérée à sévère, chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré, les anti-TNF (infliximab, adalimumab et golimumab) sont actuellement le traitement de référence.

### **Place du médicament**

En 2ème ligne du traitement d'une RCH active, modérée à sévère à savoir chez les patients en échec ou intolérants au traitement conventionnel, ENTYVIO (vedolizumab) représente désormais une nouvelle alternative aux anti-TNF.

Deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNF 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>Motif de l'examen</b>	Réévaluation d'ENTYVIO à la demande du laboratoire dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) 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 $\alpha$ .
<b>Indication(s) concernée(s)</b>	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). »
<b>SMR</b>	Important dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) 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 $\alpha$ .
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la qualité méthodologique de l'étude VARSITY, ayant comparé le vedolizumab à l'un des anti-TNF utilisé dans la RCH (adalimumab) chez des patients en échec d'un traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNF pour 79% d'entre eux ;</li> <li>- de la démonstration dans cette étude de la supériorité du vedolizumab par rapport à l'adalimumab en termes de rémission clinique à 52 semaines (31,3% versus 22,5%) et de cicatrisation muqueuse endoscopique, avec une taille d'effet pertinente mais à des doses non optimisées dans les deux groupes,</li> <li>- de l'absence de supériorité du vedolizumab par rapport à l'adalimumab en termes de rémission clinique sans corticoïdes à 52 semaines (12,6% versus 21,7%), critère cliniquement pertinent dans la RCH ;</li> <li>- de l'absence de démonstration robuste d'un effet sur la qualité de vie et sur le recours à la colectomie ;</li> <li>- de l'absence de comparaison aux autres anti-TNF disponibles notamment à l'infliximab qui a une efficacité démontrée sur la rémission sans corticoïdes ;</li> </ul> <p>la Commission considère qu'ENTYVIO (vedolizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de la RCH en 2ème ligne (patients ayant eu une réponse insuffisante, perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNF).</p>
<b>ISP</b>	ENTYVIO n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>En 2ème ligne du traitement d'une RCH active, modérée à sévère à savoir chez les patients en échec ou intolérants au traitement conventionnel, ENTYVIO (vedolizumab) représente désormais une nouvelle alternative aux anti-TNF. Deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNF au vedolizumab :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en cas de manifestations extra-intestinales (manifestations rhumatismales, cutanées et oculaires notamment) compte tenu du mécanisme d'action local du vedolizumab ;</li> <li>- en cas de colites aiguës graves l'infliximab étant la biothérapie recommandée (avis d'expert).</li> </ul>
<b>Population cible</b>	La population cible d'ENTYVIO dans la RCH active modérée à sévère après échec ou intolérance aux traitements conventionnels peut être estimée à environ 10 000 patients.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande de réévaluation à l'initiative du laboratoire du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de la spécialité ENTYVIO (vedolizumab) dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) active, modérée à sévère, chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNF $\alpha$ .

Le vedolizumab est un immunosuppresseur biologique sélectif de l'intestin, il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se fixe à l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$ .

Pour rappel, ENTYVIO (vedolizumab) a l'AMM depuis le 22 mai 2014 dans le « 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) ». Lors de la précédente évaluation dans cette indication (avis du 7 janvier 2015<sup>1</sup>), la Commission avait limité la prise en charge aux patients atteints de RCH active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF $\alpha$  (SMR important et ASMR IV. **Elle avait considéré que le SMR était insuffisant chez les patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$** . Elle avait indiqué que chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF, en l'absence de comparaison directe du vedolizumab à un anti-TNF, sa place par rapport aux anti-TNF ne pouvait être précisée.

A ce jour, ENTYVIO (vedolizumab) est inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans le « traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère uniquement chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF.

La demande de réévaluation chez les patients naïfs d'anti-TNF s'appuie principalement sur les résultats d'une étude comparant le vedolizumab à l'adalimumab, un anti-TNF.

## 02 INDICATIONS

---

### 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).

## 03 POSOLOGIE

---

« Dans la rectocolite hémorragique (indication faisant l'objet de cet avis) : 300 mg administrés par perfusion intraveineuse suivie de perfusions supplémentaires à deux et six semaines, puis toutes les huit semaines.

Le traitement devra être interrompu si aucun bénéfice thérapeutique n'est observé à la 10<sup>ème</sup> semaine. Les patients échappant au traitement peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration en passant à 300 mg d'ENTYVIO toutes les quatre semaines. Chez les patients ayant répondu au traitement par ENTYVIO, les corticostéroïdes peuvent être réduits et/ou arrêtés, conformément aux normes de soins standards.

Réadministration du traitement : après une interruption de traitement, si une reprise est nécessaire, une administration toutes les quatre semaines pourra être envisagée (cf. Pharmacodynamie). Dans les essais cliniques, l'interruption du traitement a duré jusqu'à un an. Une efficacité a été obtenue lors de la réadministration du vedolizumab, sans augmentation manifeste des effets indésirables ou des réactions liées à la perfusion (cf. Effets indésirables). »

## 04 BESOIN MEDICAL

---

La 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.

L'objectif actuel du traitement est d'obtenir une rémission clinique prolongée sans corticoïdes et une cicatrisation endoscopique et histologique des lésions. Selon la conférence de consensus européenne ECCO<sup>1</sup> et le guide ALD et de parcours de soins<sup>2</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.

Après échec ou intolérance à ces traitements conventionnels, les anti-TNF 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 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 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.

Après échec des traitements conventionnels et des anti-TNF, la seule alternative médicamenteuse est le vedolizumab (ENTYVIO, administrée par perfusion intraveineuse). Lors de sa précédente évaluation et bien que l'AMM soit plus large, la Commission a estimé que la place d'ENTYVIO (vedolizumab) était établie uniquement après échec des traitements conventionnels et des anti-TNF<sup>3</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 vital. Après échec du traitement de première ligne par des corticoïdes, la ciclosporine peut être prescrite (hors AMM) en ultime recours avant la chirurgie (colectomie subtotale ou coloprotectomie). 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. 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, voire ajout d'immunosuppresseurs,
- recours à un autre anti-TNF (trois anti-TNF sont disponibles dans le traitement de la RCH),

---

<sup>1</sup> Dignass A, et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012;6:991-1030.

<sup>2</sup> Guide ALD 24, rectocolite hémorragique évolutive, HAS, mai 2008, actualisée en juillet 2016.

<sup>3</sup> Cf. avis rendu par la Commission pour ENTYVIO dans la RCH, le 07/01/2015.

- en dernière ligne, recours à ENTYVIO (vedolizumab) qui représente la seule alternative médicamenteuse.

A ce jour, ENTYVIO (vedolizumab) n'est pris en charge qu'en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement de la RCH c'est-à-dire après échec du traitement conventionnel et par anti-TNF. Ce médicament est administré à la posologie de 300 mg par perfusion intraveineuse suivie de perfusions supplémentaires à deux et six semaines, puis toutes les huit semaines. Sa demi-vie d'élimination, longue, est proche de 25 heures. Le RCP actuel précise que le traitement devra être interrompu si aucun bénéfice thérapeutique n'est observé à la 10<sup>ème</sup> semaine.

**Le besoin médical en 2<sup>ème</sup> ligne (indication faisant l'objet de la demande de réévaluation) à savoir en cas d'échec des traitements conventionnels est actuellement partiellement couvert par les anti-TNF. Actuellement, la place d'ENTYVIO est limitée à la 3<sup>ème</sup> ligne (échec des anti-TNF) bien que son AMM inclut aussi déjà la 2<sup>ème</sup> ligne. Dans la prise en charge de la RCH, il persiste un besoin médical non couvert pour les patients en impasse thérapeutique lorsque les traitements actuellement disponibles et les diverses stratégies de traitement mises en œuvre n'apportent pas de réponse satisfaisante.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Dans le traitement de la RCH active modérée à sévère **en cas d'échec des traitements conventionnels (2<sup>ème</sup> ligne)**, la demande de réévaluation ne concernant que cette phase de la stratégie thérapeutique : les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) d'ENTYVIO (vedolizumab) les anti-TNF disposant d'une AMM (cf. tableau ci-dessous) : SIMPONI (septembre 2013), REMICADE (janvier 2006) et ses biosimilaires (REMSIMA, INFLECTRA, FLIXABI et ZESSLY), HUMIRA (date de l'AMM initiale dans la RCH : avril 2012) et ses biosimilaires (HYRIMOZ, AMGEVITA, IMRALDI et HULIO).

### 05.1 Médicaments

Spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)
<b>Immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (Anti-TNF)</b>				
HUMIRA (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	05/10/2012	Important	ASMR V
HYRIMOZ (adalimumab) <i>Sandoz</i>		05/09/2018		En tant que médicament biosimilaire, cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence HUMIRA (ASMR V)
AMGEVITA (adalimumab) <i>Amgen</i>		11/07/2018		
IMRALDI (adalimumab) <i>Biogen</i>		11/07/2018		
HULIO (adalimumab) <i>Mylan</i>		21/11/2018		
REMICADE (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 <small>(1<sup>ère</sup>évaluation : 18/07/2007)</small>	Important	ASMR II
INFLECTRA (infliximab) <i>Pfizer PFE France</i>		21/01/2015		En tant que médicament biosimilaire, cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence REMICADE (ASMR V)
REMSIMA (infliximab) <i>Biogaran</i>		21/01/2015		

FLIXABI (infliximab) <i>Biogen</i>		29/06/2016		
ZESSLY (infliximab) <i>Sandoz</i>		05/12/2018		
SIMPONI (golimumab) <i>MSD France</i>	Idem HUMIRA	19/02/2014	Important	ASMR V

STELARA 45 mg solution injectable (ustékinumab, laboratoire JANSSEN), dispose d'une AMM depuis le 3 septembre 2019 dans la même situation clinique qu'ENTYVIO (vedolizumab) : « dans le traitement de la rectocolite hémorragique 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. » STELARA n'est pas retenu comme comparateur cliniquement pertinent, la CT n'ayant pas encore évalué ce médicament.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

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

**En cas d'échec du traitement conventionnel de la RCH (2<sup>ème</sup> ligne) : les comparateurs cliniquement pertinents d'ENTYVIO (vedolizumab) sont les médicaments cités dans le tableau : les anti-TNF.**



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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Date de prise en charge	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
<b>Belgique</b>	Septembre 2015	Remboursement dans les indications de l'AMM
<b>Bosnie-Herzégovine</b>	Q1-2018	
<b>Bulgarie</b>	Q1-2018	
<b>Croatie</b>	Juillet 2015	
<b>Chypre</b>	Novembre 2017	
<b>Danemark</b>	Juillet 2014	
<b>Estonie</b>	Janvier 2015	
<b>Finlande</b>	Septembre 2014	
<b>Allemagne</b>	Juillet 2014	
<b>Grèce</b>	Juillet 2015	
<b>Hongrie</b>	Juillet 2018	
<b>Lettonie</b>	Mars 2019	
<b>Luxembourg</b>	Février 2015	
<b>Monténégro</b>	Janvier 2018	
<b>Pays-Bas</b>	Octobre 2014	
<b>Portugal</b>	Novembre 2017	
<b>Serbie</b>	Q1-2018	
<b>Slovénie</b>	Juin 2016	
<b>Espagne</b>	Septembre 2015	
<b>Suisse</b>	Mars 2015	
<b>Russie</b>	Août 2017	
<b>République Tchèque</b>	Décembre 2017	Remboursement restreint aux patients contre-indiqués aux anti-TNF
<b>Islande</b>	Juin 2016	Rectocolite hémorragique et Maladie de Crohn : Remboursement restreint aux patients en échec d'anti-TNF $\alpha$
<b>Norvège</b>	Novembre 2015	
<b>Liban</b>	Novembre 2016	
<b>Turquie</b>	Juillet 2017	
<b>Suède</b>	Décembre 2014	
<b>Lituanie</b>	Avril 2019	Remboursement restreint aux patients en échec des anti-TNF $\alpha$ dans la Rectocolite hémorragique
<b>Irlande</b>	Novembre 2017	Remboursement selon l'indication de l'AMM pour la Rectocolite hémorragique
<b>Slovaquie</b>	Avril 2016 (RCH) Avril 2018 (MC)	
<b>Royaume-Uni</b>	Ecosse : Mai 2015 Angleterre et Pays de Galles : Juin 2015	

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis :</b> (motif de la demande)	<b>7 janvier 2015</b> (demande d'inscription aux Collectivités dans l'indication AMM dans la rectocolite hémorragique et dans la maladie de Crohn)
<b>Indications</b>	<b><u>Rectocolite hémorragique (RCH)</u></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 ou par anti-TNF $\alpha$ (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).  <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 ou par anti-TNF $\alpha$ (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).
<b>SMR</b> (libellé)	<b><u>Rectocolite hémorragique (RCH)</u></b> Dans le traitement de la RCH active modérée à sévère : <ul style="list-style-type: none"><li>- important chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et d'anti-TNF<math>\alpha</math> et ;</li><li>- insuffisant chez les patients naïfs d'anti-TNF<math>\alpha</math>.</li></ul> <b>Maladie de Crohn</b> Dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère : <ul style="list-style-type: none"><li>- modéré chez les patients en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et d'anti-TNF<math>\alpha</math> dans l'attente de données d'efficacité et de tolérance complémentaires et ;</li><li>- insuffisant chez les patients naïfs d'anti-TNF<math>\alpha</math>.</li></ul>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b><u>Rectocolite hémorragique (RCH)</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF, en l'absence de comparaison directe du vedolizumab à un anti-TNF, sa place par rapport aux anti-TNF ne peut être précisée.</li><li>- Chez les patients en échec de l'infliximab, dans l'étude GEMINI I, la supériorité du vedolizumab par rapport au placebo a été démontrée à la fois en termes d'induction que de maintien de la rémission clinique. La Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, la place d'ENTYVIO dans la prise en charge de la RCH se situe après échec des stratégies thérapeutiques actuelles incluant les immunosuppresseurs (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine), les corticoïdes et les anti-TNF, compte tenu du bénéfice clinique démontré versus placebo et en l'absence d'alternative médicamenteuse chez ces patients.</li></ul> <b>Dans la maladie de Crohn</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF, en l'absence de comparaison du vedolizumab à un anti-TNF, sa place par rapport aux anti-TNF ne peut être précisée.</li><li>- Chez les patients en échec des anti-TNF, compte tenu :<ul style="list-style-type: none"><li>• de la faible amplitude d'effet mise en évidence versus placebo en termes d'induction de la rémission clinique dans l'étude GEMINI II (7,8%), de l'absence de démonstration de supériorité en termes de réponse clinique (co-critère principal de cette étude) mais du résultat favorable en termes de maintien de la rémission,</li><li>• du résultat négatif versus placebo de l'étude GEMINI III réalisée chez des patients majoritairement (76%) en échec des anti-TNF mais,</li><li>• de l'absence d'alternative thérapeutique,</li></ul>la Commission considère qu'ENTYVIO pourrait avoir une place dans le traitement de la maladie de Crohn chez les patients en échec des thérapeutiques actuellement disponibles.</li></ul>

<b>ASMR</b> (libellé)	<p><b>Rectocolite hémorragique (RCH)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF<math>\alpha</math></li> </ul> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de l'absence d'alternative médicamenteuse disponible ;</li> <li>• des résultats de l'étude GEMINI I démontrant un bénéfice clinique versus placebo en termes d'induction de la réponse clinique et de maintien de la rémission clinique ;</li> </ul> <p>la commission de la Transparence considère qu'ENTYVIO (vedolizumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (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-TNF<math>\alpha</math>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients naïfs d'anti-TNF<math>\alpha</math> : sans objet.</li> </ul> <p><b>Maladie de Crohn</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF<math>\alpha</math></li> </ul> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de l'absence d'alternative médicamenteuse disponible ;</li> <li>• des résultats de l'étude GEMINI II qui a montré un bénéfice clinique modeste, de pertinence clinique discutable du vedolizumab versus placebo en termes d'induction de la rémission clinique, aucune différence statistiquement significative sur la réponse clinique et un bénéfice en termes de maintien de la rémission clinique à 52 semaines ;</li> <li>• de l'étude GEMINI III réalisée majoritairement chez des patients en échec d'anti-TNF<math>\alpha</math> qui n'a pas montré de différence versus placebo sur le critère principal à savoir la rémission clinique à S6 ;</li> </ul> <p>la commission de la Transparence considère qu'ENTYVIO (vedolizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et d'anti-TNF<math>\alpha</math>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients naïfs d'anti-TNF<math>\alpha</math> : sans objet</li> </ul>
<b>Etudes demandées</b>	<p>La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude d'extension de phase III actuellement en cours et dont le rapport final est attendu pour mars 2017. Elle souhaite aussi être destinataire des résultats de l'étude de tolérance versus les autres agents biologiques dans les maladies inflammatoires de l'intestin prévue dans le cadre du PGR et dont le rapport final est attendu pour juin 2022 (rapport intermédiaire prévu en juillet 2018).</p> <p>De plus, elle souhaite avoir des données d'efficacité versus anti-TNF.</p> <p>La Commission souhaite réévaluer cette spécialité dès que ces données complémentaires d'efficacité et de tolérance seront disponibles, en particulier dans la maladie de Crohn.</p>

Autre avis rendu dans la maladie de Crohn :

<b>Date de l'avis :</b> (motif de la demande)	<p><b>6 décembre 2017</b></p> <p>(demande de réévaluation du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale, uniquement dans le traitement de la maladie de Crohn.</p>
<b>Indications</b>	<p>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<math>\alpha</math> (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha). »</p> <p>Note : la présente demande de réévaluation se limite aux patients en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et d'anti-TNF.</p>
<b>SMR</b> (libellé)	<p>La Commission considère que le service médical rendu par ENTYVIO dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère est :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 ou ayant des contre-indications à ces traitements et reste,</li> <li>- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies disponibles, chez les patients naïfs d'anti-TNF.</li> </ul>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>La place d'ENTYVIO dans la prise en charge de la maladie de Crohn se situe en 3<sup>ème</sup> ligne c'est à dire après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde et au moins un anti-TNF (adalimumab, infliximab).</p> <p>Il convient toutefois de rappeler que la prescription d'un autre anti-TNF, voire la reprise d'un anti-TNF en échec initial, sont possibles à ce stade de la maladie. Pour ce qui est du choix du traitement de 3<sup>ème</sup> ligne, il convient de prendre en compte le délai d'action d'ENTYVIO, pendant lequel les patients restent exposés aux complications de la maladie de Crohn.</p>
<b>ASMR (libellé)</b>	Sans objet.
<b>Etudes demandées</b>	La Commission souhaite être destinataire des résultats des études en cours ou planifiées.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de réévaluation d'ENTYVIO (vedolizumab) dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) chez l'adulte repose sur les données cliniques suivantes :

- Une nouvelle étude d'efficacité :
  - o l'étude de phase III (**VARSAITY**) de **supériorité, contrôlée versus adalimumab**, randomisée, double-aveugle, réalisée chez des patients atteints d'une forme active modérée à sévère de RCH (N=771 patients randomisés) dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité en termes de rémission clinique après 52 semaines de traitement. Une analyse en sous-groupe des patients en échec à un traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNF prévue au protocole a été réalisée.
- Des données de tolérance :
  - o les **résultats définitifs** de l'étude de phase III (**GEMINI LTS C13008**), **non comparative**, de tolérance à long terme (durée maximale de suivi de 5 ans) chez des patients traités par vedolizumab pour une RCH ou une maladie de Crohn dont les résultats de l'analyse intermédiaire ont déjà été analysés par la Commission ont été fournis.
  - o des **données de pharmacovigilance post-commercialisation**.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude VARSITY

Référence	Etude VARSITY Sands B. et al, for the VARSITY Study Group. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. N Engl J Med 2019;381:1215-26.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : <b>NCT0249497469 (étude financée par TAKEDA)</b>
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du vedolizumab (ENTYVIO) (voie IV) par rapport à l'adalimumab (voie SC), un anti-TNF, en termes de rémission clinique après 52 semaines.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité contrôlée versus adalimumab, randomisée, double-aveugle, en groupe parallèles, multicentrique, stratifiée sur le traitement par corticoïdes oraux à l'inclusion (oui/non) et sur l'exposition antérieure ou non à un traitement par anti-TNF.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 <sup>ère</sup> patient inclus) : 29 juin 2015. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 14 janvier 2019.  Etude conduite dans <b>330 centres dans 37 pays</b> : <ul style="list-style-type: none"><li>- 53 patients en Asie ; 258 patients en Europe centrale ; 233 patients en Europe de l'Est ; 109 patients en Amérique du Nord ; 20 patients en Amérique du Sud et 98 patients en Europe de l'Ouest.</li><li>- <b>cinq centres en France ont recrutés 8 patients.</b></li></ul>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"><li>- Patients âgés de 18 à 85 ans ;</li><li>- Diagnostic confirmé (endoscopie et clinique) de RCH au moins 3 mois avant l'inclusion : RCH modérée à sévère définie par un score total Mayo compris entre 6 et 12 et un sous-score endoscopique <math>\geq 2</math> dans les 14 jours avant la randomisation, RCH étendue (<math>\geq 15</math> cm à partir de la marge anale) ;</li><li>- Traitement antérieur :<ul style="list-style-type: none"><li>o Naïfs de traitement anti-TNF mais en échec au traitement conventionnel (exemples : corticoïdes, 5-ASA ou immunomodulateurs) ou,</li><li>o Précédemment traités par un anti-TNF, par infliximab ou golimumab (le protocole autorisait environ 25% de l'effectif) sans réponse clinique documentée (manque de réponse, perte de réponse, ou intolérance) et</li></ul></li></ul>

	ayant arrêté le traitement pour des raisons autres que la tolérance ou sans réponse documentée.
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédent de traitement par vedolizumab ;</li> <li>- Abscès abdominal ou mégacolon toxique ; résection importante du côlon, colectomie subtotale ou totale ; iléostomie, colostomie ou sténose symptomatique ;</li> <li>- Autre pathologie pouvant interférer avec le traitement (MC, rectocolite ischémique ou indéterminée, diverticule, rectocolite microscopique...)</li> <li>- Patients précédemment traités par un anti-TNF autre que l'infliximab ou le golimumab ;</li> <li>- Infection par <i>Clostridium difficile</i> ou de toute autre infection intestinale dans les 28 jours précédant la première dose ;</li> <li>- Intervention chirurgicale pour la RCH programmée ou devenue nécessaire.</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>Le schéma de l'étude illustre le protocole de traitement pour une RCH modérée à sévère (N=769). La phase de screening dure maximum 28 jours. Les patients sont randomisés en deux groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Groupe Actif (vedolizumab) :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase d'induction : Actif VDZ IV 300 mg à J1, 300 mg à la 2<sup>ème</sup> semaine, 300 mg à la 6<sup>ème</sup> semaine.</li> <li>Phase de maintenance : 40 mg Q2W à partir de la semaine 14 jusqu'à la semaine 52.</li> </ul> </li> <li><b>Groupe PBO (contrôle) :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase d'induction : PBO ADA SC à J1, 160 mg à la 2<sup>ème</sup> semaine, 80 mg à la 4<sup>ème</sup> semaine, 40 mg à la 6<sup>ème</sup> semaine.</li> <li>Phase de maintenance : PBO VDZ IV à partir de la semaine 14 jusqu'à la semaine 52.</li> </ul> </li> </ul> <p>Les endoscopies sont réalisées à la semaine 0, 14, et 52. Le critère principal est la rémission clinique à 52 semaines.</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :</p> <p><b>Groupe évalué : vedolizumab en perfusion IV :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o 300 mg à J1 ;</li> <li>o 300 mg à la 2<sup>ème</sup> semaine ;</li> <li>o 300 mg à la 6<sup>ème</sup> semaine puis toutes les 8 semaines.</li> </ul> <p><b>Groupe contrôle : adalimumab en injection SC :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o 160 mg à J1 ;</li> <li>o 80 mg à la 2<sup>ème</sup> semaine ;</li> <li>o 40 mg toutes les 2 semaines.</li> </ul> <p><b>Aucune optimisation de dose n'était permise.</b></p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p>Proportion de patients en rémission clinique à 52 semaines de traitement, définie par un score total Mayo <math>\leq 2</math> et aucun sous-score <math>&gt; 1</math>. Analyse principale en ITTm (FAS)</p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><u>Deux critères de jugement hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proportion de patients ayant une cicatrisation muqueuse à 52 semaines</li> <li>2. Proportion de patients en rémission clinique à 52 semaines ayant arrêté le traitement par corticoïde si en cours à l'inclusion. La diminution progressive des corticostéroïdes était obligatoire pour les patients répondeurs à la semaine 6 de traitement.</li> </ol> <p><u>Autres critères de jugement secondaires, exploratoires :</u> Plus de 18 critères secondaires d'efficacité ont été prévus dans le protocole. Parmi eux, seuls ceux évalués à 52 semaines sont indiqués ci-dessous.</p> <p>Proportion de patients en <b>rémission clinique</b> (score total Mayo <math>\leq 2</math>, aucun sous-score <math>&gt; 1</math>) et les sous-scores d'hémorragie rectale et endoscopie égaux à 0.</p> <p>Proportion de patients ayant une <b>réponse clinique</b> défini par une réduction du score total Mayo de plus de 3 points et une réduction de plus de 30% par rapport à l'inclusion (ou une réduction du score total Mayo de plus de 2 points et une réduction</p>

	<p>de plus de 25% par rapport à l'inclusion, s'il n'existe pas de données à l'inclusion), et par une diminution du sous-score d'hémorragies rectales de plus de 1 point ou une valeur du sous-score <math>\leq 1</math>.</p> <p><b>Trois critères visant à indiquer que la poussée de RCH était légère :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- proportion de patients ayant un sous-score d'hémorragies rectales <math>\leq 1</math> ;</li> <li>- proportion de patients ayant un sous-score d'évaluation globale du médecin <math>\leq 1</math> ;</li> <li>- proportion de patients ayant un sous-score de fréquence des selles <math>\leq 1</math>.</li> </ul> <p><b>Evolution dans l'utilisation des corticoïdes oraux par rapport à l'inclusion.</b></p> <p>Proportion de patients en <b>rémission histologique</b><sup>4</sup>.</p> <p><b>Qualité de vie</b> <sup>5,6,7,8,9</sup> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- proportion de patients ayant eu une amélioration de plus de <b>16 points</b> au questionnaire sur la maladie intestinale inflammatoire (<b>IBDQ</b>) par rapport à l'inclusion.</li> <li>- proportion de patients ayant une rémission clinique basée sur un score au questionnaire sur la maladie intestinale inflammatoire (<b>IBDQ</b>) <b>&gt; 170</b>.</li> </ul> <p><b>Plusieurs critères de tolérance ont aussi été évalués :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- événements indésirables (EI) ; événements indésirables graves (EIG) ;</li> <li>- EI aboutissant à une diminution de dose ou à un arrêt définitif du traitement ;</li> <li>- EI d'intérêt particulier,</li> <li>- décès ;</li> <li>- apparition en cours d'étude d'anticorps anti-vedolizumab.</li> </ul>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>Un échantillon de 329 patients par groupes de traitement était nécessaire pour obtenir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une puissance de <b>86%</b> avec un test bilatéral et un seuil de significativité de <b>0,05</b> pour une <b>rémission clinique à 52 semaines de traitement</b>, en faisant l'hypothèse d'un taux de rémission de 28% avec vedolizumab et de 18% avec adalimumab.</li> <li>- une puissance de 80% pour démontrer une différence sur la <b>cicatrisation muqueuse à 52 semaines de traitement</b>, en faisant l'hypothèse d'un taux de cicatrisation de 35% pour vedolizumab et de 25% pour adalimumab.</li> </ul> <p>Le protocole initial prévoyait au maximum 50% de patients naïfs de traitement par anti-TNF. Un amendement au protocole a permis d'augmenter la proportion de patients naïfs de traitement par anti-TNF jusqu'à environ 75% avec pour objectif de générer des données plus robustes dans ce sous-groupe de patients.</p> <p>L'étude a été conçue à l'aide d'une méthodologie adaptative, permettant de réajuster la taille de l'échantillon en cours d'étude. Une analyse intermédiaire devait être conduite lorsque 100 patients avaient été évalués aux semaines 30 et 52. Une équipe de statisticiens indépendants a réalisé les tests afin de maintenir le caractère en double-aveugle de l'étude. En fonction des résultats, l'équipe de statisticiens devait faire une des trois recommandations suivantes : continuer sans ajuster la taille de l'échantillon ; augmenter la taille de l'échantillon (dans la limite de 50 patients par groupe) ou arrêter l'étude.</p>

<sup>4</sup> La rémission histologique était définie par un indice RHI inférieur à 315. Pour rappel, la valeur de cet indice (Robarts histopathology index – RHI) est comprise entre 0 (aucune activité) et 33 (activité sévère).

<sup>5</sup> L'évaluation du score IBDQ s'apprécie par son évolution. Il s'agit d'un questionnaire validé, spécifique aux MICI. Une amélioration de 16 points (sur une échelle de 32 à 224) représente une différence cliniquement pertinente<sup>19</sup>, tandis qu'un score total  $\geq 170$  est associé à une rémission clinique.

<sup>6</sup> Irvine, E. J. et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. Gastroenterology 1994;106:287-296.

<sup>7</sup> Gregor, J. C. et al. An evaluation of utility measurement in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 1997;3: 265-276.

<sup>8</sup> Irvine, E. J. Development and subsequent refinement of the inflammatory bowel disease questionnaire: a quality-of-life instrument for adult patients with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;28:S23-7.

<sup>9</sup> Irvine, E. J. Quality of life of patients with ulcerative colitis: past, present, and future. Inflamm. Bowel Dis. 2008;14 :554-565.



### Méthode d'analyse des résultats

Les analyses ont été faites dans la population FAS à l'exception de la rémission sans corticoïdes qui a été faite chez les patients ayant eu un traitement concomitant par corticoïdes à l'inclusion et sans traitement par corticoïdes à la semaine 52.

Les analyses d'efficacité à 52 semaines ont été faites via un test de supériorité avec un seuil de significativité de 0,05 selon une procédure hiérarchique. Les critères principaux et secondaires ont été testés dans l'ordre suivant, uniquement si une différence statistique était mise en évidence lors de l'étape précédente ( $p < 0,05$ ) :

- proportion de patients en rémission clinique à 52 semaines de traitement ;
- proportion de patients ayant une cicatrisation muqueuse à 52 semaines de traitement ;
- proportion de patients traités par corticoïdes à l'inclusion ayant arrêté le traitement par corticoïde et en rémission clinique à 52 semaines.

Les critères de jugement ont été évalués à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel dans la population totale (FAS) ainsi que dans les sous-groupes stratifiés sur la prise d'un traitement antérieur par anti-TNF.

Une analyse a également été faite spécifiquement dans le groupe naïfs d'anti-TNF, avec un calcul de p-value testé par le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié selon le statut (oui/non) de traitement concomitant par corticostéroïde à l'inclusion, ou avec le test exact de Fisher dans les groupes de taille inférieure ou égale à 5.

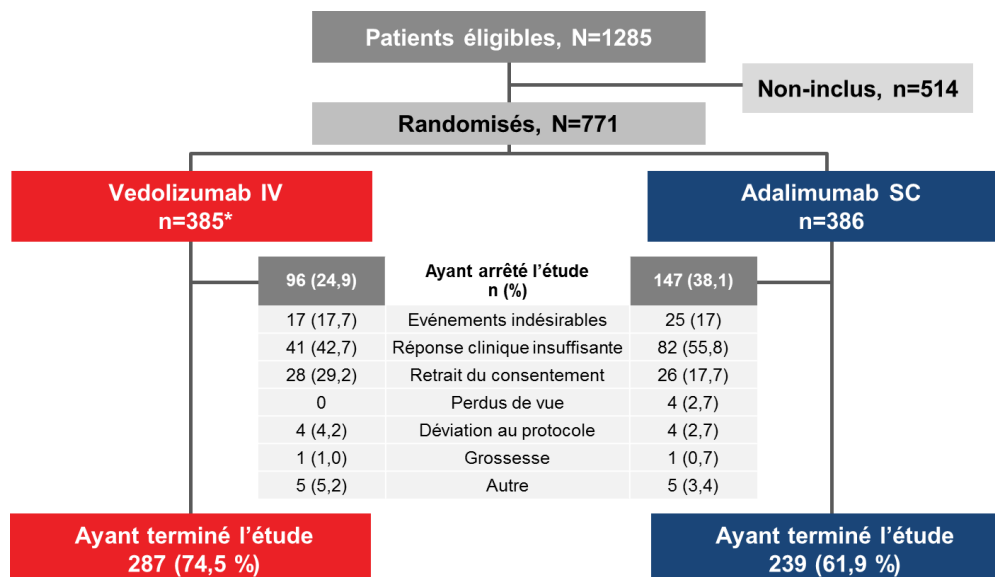
#### Populations d'analyse

- Population ITTm (FAS ou Full Analysis Set) et population de tolérance : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement au cours de l'étude. L'évaluation de l'efficacité a été réalisée dans cette population.
- Population PPS (Per-Protocol Set) : patients sans violation majeure du protocole impactant les critères de jugement.

### Résultats :

#### Effectifs

Au total, 771 patients ont été randomisés, 386 patients dans le groupe adalimumab et 385 patients dans le groupe vedolizumab. La proportion de patients ayant terminé l'étude a été de 61,9% (239/386) dans le groupe adalimumab et de 74,5% (287/385) dans le groupe vedolizumab. Un total de 243 patients (31,5%) ont arrêté prématurément l'étude : 38,1% (147/386) dans le groupe adalimumab et 24,9% (96/385) dans le groupe vedolizumab. Le principal motif était une réponse clinique insuffisante (pour 41 patients dans le groupe vedolizumab et 82 patients dans le groupe adalimumab). La différence du nombre d'arrêt de traitement pour le motif de « réponse clinique insuffisante » entre les deux groupes peut s'expliquer par un plus grand nombre d'échecs primaires ou de pertes de réponse au cours de l'étude chez les patients traités par adalimumab.





**Tableau 1 : Répartition des patients dans l'étude VARSITY**

Catégorie	Vedolizumab (n=385)	Adalimumab (n=386)
<b>Patients randomisés</b>	385	386
<b>Population de tolérance, n (%)</b>	383	386
<b>Population FAS, n (%)</b>	383	386
<b>Population PPS, n (%)<sup>e</sup></b>	147 (38,2%)	105 (27,2%)
<b>Patients ayant arrêté l'étude, n (%)</b>	96 (24,9%)	147 (38,1%)
<b>Raisons principales de l'arrêt du traitement, n (%)</b>		
Événement indésirable	17 (17,7%)	25 (17,0%)
Déviations au protocole	4 (4,2%)	4 (2,7%)
Perdus de vue	0	4 (2,7%)
Retrait du consentement	28 (29,2%)	26 (17,7%)
Grossesse	1 (1,0%)	1 (0,7%)
<b>Réponse clinique insuffisante</b>	<b>41 (42,7%)</b>	<b>82 (55,8%)</b>
Autres	5 (5,2%)	5 (3,4%)

### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été similaires dans les groupes vedolizumab et adalimumab, avec notamment un âge moyen de 40,7 +/- 13,6 ans et une majorité d'hommes inclus :

**Tableau 2 : caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude VARSITY**

	Vedolizumab (n=385)	Adalimumab (n=386)	Total (n=771)
<b>Age, années</b>			
Moyenne (ET)	40,8 (13,7)	40,5 (13,4)	40,7 (13,6)
Médiane (min ; max)	38,0 (18 ; 77)	40,0 (18 ; 77)	39,0 (18 ; 77)
<b>Sexe, n (%)</b>			
Homme	234 (60,8)	216 (56,0)	450 (58,4)
Femme	151 (39,2)	170 (44,0)	321 (41,6)
<b>Poids, kg</b>			
Moyenne (ET)	72,67 (17,0)	73,43 (18,4)	73,05 (17,7)
Médiane (min ; max)	71,00 (40,0 ; 149,2)	71,00 (39,0 ; 155,1)	71,00 (39,0 ; 155,1)
<b>Taille, cm</b>			
Moyenne (ET)	172,0 (9,9)	170,5 (9,7)	171,3 (9,8)
Médiane (min ; max)	172,0 (146 ; 197)	170,0 (148 ; 201)	170,0 (146 ; 201)
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>			
Moyenne (ET)	24,46 (4,8)	25,17 (5,6)	24,82 (5,2)
Médiane (min ; max)	23,88 (14,6 ; 48,2)	24,11 (11,1 ; 28,3)	23,94 (11,1 ; 48,3)
<b>Fumeur, n (%)</b>			
N'ayant jamais fumé	280 (72,7)	259 (67,1)	539 (69,9)
Fumant	19 (4,9)	23 (6,0)	42 (5,4)
Ayant arrêté de fumer	84 (21,8)	104 (26,9)	188 (24,4)
Données manquantes	2 (0,5)	0	2 (0,3)

Source : Tableaux 15.1.7.1 et 15.1.7.2

L'ancienneté de la maladie était d'environ 7 ans. Le score Mayo moyen était à l'inclusion de 8,7±1,6 et la majorité des patients (55,4%) avait une forme sévère de RCH. Une majorité des patients inclus (79,1%) étaient naïfs de traitement par anti-TNFα avant l'inclusion ; 20,9% des patients en échec à un traitement par anti-TNFα. Un peu plus d'un tiers des patients utilisait des corticoïdes oraux à l'inclusion (36,3% du groupe adalimumab et 36,1% du groupe vedolizumab) :

**Tableau 3 : caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion dans l'étude VARSITY**

	Vedolizumab (n=385)	Adalimumab (n=386)	Total (n=771)
Ancienneté de la maladie, années			
Moyenne (ET)	7,25 (7,2)	6,35 (6,0)	6,80 (6,7)
Médiane (min ; max)	4,76 (0,3 ; 40,1)	4,46 (0,2 ; 40,6)	4,62 (0,2 ; 40,6)
Score Mayo <sup>a</sup>			
Moyenne (ET)	8,7 (1,6)	8,7 (1,5)	8,7 (1,6)
Médiane (min ; max)	9,0 (4 ; 12)	9,0 (5 ; 12)	9,0 (4 ; 12)
Score Mayo <sup>a</sup>			
Légère	9 (2,3)	5 (1,3)	14 (1,8)
Modérée	154 (40,0)	169 (43,8)	323 (41,9)
Sévère	217 (56,4)	210 (54,4)	427 (55,4)
Données manquantes	5 (1,3)	2 (0,5)	7 (0,9)
Score IBDQ <sup>b</sup>			
Moyenne (ET)	115,3 (34,5)	117,3 (32,5)	NA
Médiane (min ; max)	115,0 (33 ; 215)	117,0 (42 ; 197)	NA
Calprotectine fécale			
≤250 ug/g	37 (9,6)	34 (8,8)	71 (9,2)
>250 à ≤500 ug/g	33 (8,6)	37 (9,6)	70 (9,1)
>500 ug/g	271 (70,4)	261 (67,6)	532 (69,0)
Données manquantes	44 (11,4)	54 (14,0)	98 (12,7)
Traitements concomitants par corticoïdes oraux pour la RCH, n (%)			
Oui	139 (36,1)	140 (36,3)	279 (36,2)
Non	246 (63,9)	246 (63,7)	492 (63,8)
Traitement précédant par anti-TNF, n (%)			
Naïf	305 (79,2)	305 (79,0)	610 (79,1)
Echec	80 (20,8)	81 (21,0)	161 (20,9)
Traitement précédant par anti-TNF, n (%)			
Infliximab	67 (17,5)	77 (19,9)	144 (18,7)
Golimumab	13 (6,4)	10 (2,6)	23 (3,0)

<sup>a</sup> Le score Mayo est compris entre 0 et 12, avec les scores les plus élevés indiquant une maladie plus active.

<sup>b</sup> Le Score du questionnaire des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (IBDQ) est compris entre 32 et 224, avec les scores les plus élevés indiquant une meilleure qualité de vie.

### ■ Critère de jugement principal dans la population d'analyse FAS

- **Proportion de patients en rémission clinique à 52 semaines de traitement** : il y a eu davantage de patients en rémission clinique dans le groupe vedolizumab (31,3%) que dans le groupe adalimumab (22,5%) à la semaine 52, soit une différence absolue de 8,8% (IC 95% [2,5 ; 15,0] ; p = 0,0061).

**Tableau 4 : résultats d'efficacité du critère principal dans l'étude VARSITY (population FAS)**

Critère d'efficacité à 52 semaines	Vedolizumab (n=383)	Adalimumab (n=386)	Différence <i>versus</i> adalimumab	
			% [IC95%]	p
Rémission clinique, n (%) [IC95%] <sup>a</sup>	120 (31,3) [26,7 ; 36,2]	87 (22,5) [18,5 ; 27,0]	8,8 [2,5 ; 15,0]	<b>0,0061</b>

Source : Tableau 15.2.1.1.1

<sup>a</sup> Rémission clinique définie par un score Mayo total ≤ 2 points et pas de sous-score > 1 point

- **Analyse exploratoire dans le sous-groupe des patients naïfs de traitement par anti-TNFα** : la proportion de patients en rémission clinique a été de 34,2% dans le groupe vedolizumab et de 24,3% dans le groupe adalimumab (24,3%) à la semaine 52, soit une différence absolue de 9,9% (IC 95% [2,8 ; 17,1]) en faveur du vedolizumab.

**Tableau 5 : Résultats d'efficacité de l'analyse dans le sous-groupe de patients naïf d'anti-TNF de l'étude VARSITY**

Critère d'efficacité à 52 semaines	Vedolizumab (n=304)	Adalimumab (n=305)	Différence versus adalimumab
			% [IC95%]
Rémission clinique, n (%) [IC95%] <sup>b</sup>	104 (34,2) [28,9 ; 39,8]	74 (24,3) [19,6 ; 29,5]	9,9 [2,8 ; 17,1]

**- autres analyses exploratoires sur le critère principal de jugement**

Les résultats ont été similaires dans plusieurs sous-groupes, excepté dans celui des patients ayant un traitement concomitant par corticoïdes et celui des patients recevant un immunomodulateur à l'inclusion. Parmi les patients traités concomitamment par corticoïdes à l'inclusion, la proportion de patients en rémission clinique n'a pas différé entre les deux traitements à la semaine 52 (respectivement 26,8% avec vedolizumab et 26,4% avec adalimumab). A noter que la proportion de patients en rémission clinique sans traitement concomitant par corticoïdes à la semaine 52 a été de 33,9% dans le groupe vedolizumab et de 20,3% dans le groupe adalimumab.

**Tableau 6 : Analyses exploratoires sur le critère principal d'efficacité dans l'étude VARSITY (FAS)**

Critère d'efficacité à 52 semaines	Vedolizumab (n=383)	Adalimumab (n=386)	Différence versus adalimumab % [IC95%]
<b>Age, n/N (%) [IC95%]</b>			
<35 ans	48/150 (32,0)	35/152 (23,0)	9,0 [-1,1 ; 19,0]
≥35 ans	72/233 (30,9)	52/234 (22,2)	8,7 [0,7 ; 16,7]
<65 ans	115/364 (31,6)	87/371 (23,5)	8,1 [1,7 ; 14,6]
≥65 ans	5/19 (26,3)	0/15 (0,0)	26,3 [-7,5 ; 55,9]
<b>Sexe, n/N (%) [IC95%]</b>			
Homme	74/232 (31,9)	50/216 (23,1)	8,7 [0,5 ; 17,0]
Femme	46/151 (30,5)	37/170 (21,8)	8,7 [-0,9 ; 18,3]
<b>Activité de la maladie, n/N (%) [IC95%]</b>			
Modérée	55/154 (35,7)	43/169 (25,4)	10,3 [0,3 ; 20,3]
Sévère	60/217 (27,6)	41/210 (19,5)	8,1 [0,1 ; 16,1]
<b>Durée de la maladie, n/N (%) [IC95%]</b>			
<1 an	14/46 (30,4)	14/40 (35,0)	-4,6 [-24,4 ; 15,3]
1 à <3 ans	28/91 (30,8)	19/91 (20,9)	9,9 [-2,7 ; 22,5]
3 à <7 ans	26/107 (24,3)	22/126 (17,5)	6,8 [-3,6 ; 17,3]
≥7 ans	52/139 (37,4)	21/128 (24,2)	13,2 [2,2 ; 24,1]
<b>Utilisation concomitante de corticoïdes oraux,</b>			
Oui	<b>37/138 (26,8)</b>	<b>37/140 (26,4)</b>	0,4 [-10,0 ; 10,8]
Non	83/245 (33,9)	50/246 (20,3)	13,6 [5,8 ; 21,3]
<b>Utilisation concomitante d'immunomodulateurs,</b>			
Oui	<b>24/101 (23,8)</b>	<b>26/100 (26,0)</b>	-2,2 [-14,2 ; 9,7]
Non	96/282 (34,0)	61/286 (21,3)	12,7 [5,4 ; 20,0]

**► Critères de jugement secondaires**

Selon l'ordre spécifié par la séquence hiérarchique, la différence en termes de taux de rémission clinique à 52 semaines ayant été en faveur du vedolizumab :

- le **premier critère secondaire hiérarchisé** a été la **proportion de patients ayant une cicatrisation muqueuse à 52 semaines de traitement** : il y eu davantage de patients ayant une cicatrisation muqueuse dans le groupe vedolizumab (39,7%) que dans le groupe adalimumab (27,7%) à la semaine 52, avec une différence absolue de 11,9% (IC 95% [5,3 ; 18,5] ; p = 0,0005).

NB. Analyse exploratoire dans le sous-groupe des patients naïfs de traitement par anti-TNFα : la proportion de patients ayant une cicatrisation muqueuse a été de 43,1% dans le groupe vedolizumab et de 29,5% dans le groupe adalimumab à la semaine 52, soit une différence absolue de 13,6% (IC 95% [6,0 ; 21,2]) en faveur du vedolizumab.

**Tableau 7 : cicatrisation muqueuse à 52 semaines de traitement dans l'étude VARSITY (population FAS)**

Critère d'efficacité à 52 semaines	Vedolizumab (n=383)	Adalimumab (n=386)	Différence versus adalimumab	
			% [IC95%]	p
Cicatrisation muqueuse, n (%) [IC95%] <sup>a</sup>	152 (39,7) [34,8 ; 44,8]	107 (27,7) [23,3 ; 32,5]	11,9 [5,3 ; 18,5]	<b>0,0005</b>

Source : Tableau 15.2.2.1

<sup>a</sup> Cicatrisation muqueuse définie par un sous-score endoscopique de Mayo  $\leq 1$  point

**Tableau 8 : cicatrisation muqueuse à 52 semaines de traitement dans le sous-groupe de patients naïfs d'anti-TNF dans l'étude VARSITY**

Critère d'efficacité à 52 semaines	Vedolizumab (n=304)	Adalimumab (n=305)	Différence versus adalimumab
			% [IC95%]
Cicatrisation muqueuse, n (%) [IC95%]	131 (43,1) [37,5 ; 48,9]	90 (29,5) [24,4 ; 35,0]	13,6 [6,0 ; 21,2]

<sup>a</sup> Cicatrisation muqueuse définie par un sous-score endoscopique de Mayo  $\leq 1$  point

- Le **second critère secondaire hiérarchisé** est interprétable compte tenu du résultat précédent : **la proportion de patients traités par corticoïdes à l'inclusion, en rémission clinique à 52 semaines et ayant arrêté les corticoïdes** a été de 21,7% dans le groupe adalimumab versus 12,6% dans le groupe vedolizumab (12,6%), soit une différence absolue de - 9,1% (IC 95% [-18,7 ; + 0,5] ; différence non significative. Ces données concernent 231 patients (sur les 769 patients inclus et randomisés, soit 30,0% de l'effectif total).

**Les résultats suivants concernant les critères secondaires d'efficacité évalués à 52 semaines sont exploratoires du fait de leur non prises en compte dans le plan de gestion du risque alpha global. Ils sont présentés à titre indicatif :**

- la proportion de patients en rémission clinique avec des sous-scores d'hémorragies rectales et d'endoscopie égaux à 0 a été de 22,2% dans le groupe vedolizumab et de 14,0% dans le groupe adalimumab (14,0%) à la semaine 52 ;
- la proportion de patients en réponse clinique a été de 54,8% dans le groupe vedolizumab et de 43,0% dans le groupe adalimumab à la semaine 52 ;
- la proportion de patients ayant un sous-score d'hémorragies rectales  $\leq 1$  a été de 65,8% dans le groupe vedolizumab et de 54,7% dans le groupe adalimumab à la semaine ;
- la proportion de patients ayant un sous-score d'évaluation globale du médecin  $\leq 1$  a été de 60,8% dans le groupe vedolizumab et de 49,0% dans le groupe adalimumab à la semaine 52 ;
- la proportion de patients ayant un sous-score de fréquence des selles  $\leq 1$  a été de 58,2% dans le groupe vedolizumab et de 44,8% dans le groupe adalimumab à la semaine 52 ;
- à 52 semaines et par rapport à l'inclusion, la diminution de la dose de corticoïdes utilisée (en mg d'équivalent prednisone) pendant le traitement a été de - 11,17 mg (+/- 11,12) dans le groupe vedolizumab et de - 8,48 mg (+/10,77) dans le groupe adalimumab. A la semaine 52, la dose médiane de corticoïdes prise par les patients était de 0 mg dans le groupe vedolizumab et de 2,50 mg dans le groupe adalimumab.
- la durée d'utilisation des corticoïdes a été de 219 jours dans le groupe vedolizumab et de 195 jours dans le groupe adalimumab ;
- la proportion de patients en rémission histologique (indice de Robarts < 3) à 52 semaines a été de 37,6% dans le groupe vedolizumab et de 19,9% dans le groupe adalimumab à la semaine.

## 08.2 Qualité de vie

La qualité de vie (QDV) des patients a été analysée dans l'étude VARSITY dans des analyses exploratoires à l'aide de deux critères : la proportion de patients ayant une amélioration de plus de **16 points** au questionnaire sur la maladie intestinale inflammatoire (IBDQ) par rapport à l'inclusion,

et la proportion de patients en rémission clinique basée sur un score au questionnaire sur la maladie intestinale inflammatoire (IBDQ) > 170.

Les résultats observés ont été les suivants :

- la proportion de patients à 52 semaines ayant eu une évolution du score IBDQ de plus de 16 points par rapport à l'inclusion a été de 52,0% dans le groupe vedolizumab et de 42,2% dans le groupe adalimumab ;
- la proportion de patients à 52 semaines ayant un score IBDQ > 170 points a été de 50,1% dans le groupe vedolizumab et de 40,4% dans le groupe adalimumab.

Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats des critères secondaires non hiérarchisés, dont la qualité de vie, sont exploratoires dans la mesure où :

- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole,
- aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées *a priori*.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

#### 8.3.1.1 Etude VARSITY

L'évaluation de la tolérance a été réalisée sur la population de tolérance, soit 769 patients répartis entre les groupes vedolizumab (383 patients) et adalimumab (386 patients).

La durée moyenne d'exposition au traitement a été supérieure dans le groupe vedolizumab (422,8 ± 107,9 jours) par rapport au groupe adalimumab (337,4 ± 117,3 jours).

#### Evénements indésirables

- Un total de 1 873 événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 65,9% (507/769) des patients : 785 EI chez 62,7% (240/383) des patients dans le groupe vedolizumab et 1 088 chez 69,2% (267/386) des patients dans le groupe adalimumab.

Tableau 9 : événements indésirables dans l'étude VARSITY

Profil de tolérance, n (%)	Vedolizumab n = 383	Adalimumab n = 386	Total n = 769
Nombre de patients ayant eu au moins un EI	240 (62,7%)	267 (69,2%)	507 (65,9%)
Nombre total d'EI	785	1088	1873
<b>Nombre de patients ayant eu au moins un :</b>			
EI lié au traitement	65 (17,0%)	86 (22,3%)	151 (19,6%)
EI conduisant à un arrêt du traitement	17 (4,4%)	25 (6,5%)	42 (5,5%)
Décès	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)
EIG	42 (11,0%)	53 (13,7%)	95 (12,4%)
EIG lié au traitement	7 (1,8%)	10 (2,6%)	17 (2,2%)
EIG conduisant à un arrêt du traitement	10 (2,6%)	13 (3,4%)	23 (3,0%)

Les EI les plus fréquemment rapportés (incidence > 5%) ont été les suivants :

- dans le groupe vedolizumab : colite ulcéreuse (11,5%), rhinopharyngite (7,0%), céphalée (7,0%), anémie (5,2%) et infection des voies respiratoires supérieures (5,2%).
- dans le groupe adalimumab : colite ulcéreuse (16,3%), rhinopharyngite (7,8%), anémie (6,7%), céphalée (5,4%) et douleur abdominale (5,2%).



**Tableau 10 : événements indésirables les plus fréquents (> 5%) dans l'étude VARSITY**

Nombre de patients pour lesquels au moins un EI a été rapporté (incidence > 5%), n (%)	Vedolizumab n = 383	Adalimumab n = 386
Nombre de sujets ayant rapporté au moins un des EI les plus fréquents	126 (32,9%)	<b>138 (35,8%)</b>
<b>Colite ulcéreuse</b>	<b>63 (16,3%)</b>	44 (11,5%)
Rhinopharyngite	<b>30 (7,8%)</b>	27 (7,0%)
Céphalée	21 (5,4%)	<b>27 (7,0%)</b>
Anémie	<b>26 (6,7%)</b>	20 (5,2%)
Douleur abdominale	<b>20 (5,2%)</b>	18 (4,7%)
Infections des voies respiratoires supérieures	17 (4,4%)	<b>20 (5,2%)</b>

- Des **événements indésirables d'intensité sévère** ont été rapportés dans une proportion similaire entre les deux groupes de traitement. La proportion de patients pour lesquels au moins un EI d'intensité sévère a été rapporté a été de 9,7% dans le groupe vedolizumab par rapport à 10,4% dans le groupe adalimumab. Les **événements indésirables graves** ont été rapportés chez 13,7% (53/386) des patients du groupe adalimumab et chez 11,0% (42/383) des patients du groupe vedolizumab.
- Les **événements indésirables conduisant à un arrêt du traitement** ont été rapportés chez 42 patients (5,5%) dans l'étude, dont 17 patients (4,4%) dans le groupe vedolizumab et 25 patients (6,5%) dans le groupe adalimumab.
- **Une liste d'EI d'intérêt particulier a été prédéfini au regard du mécanisme d'action du vedolizumab** incluant : les réactions au point d'injection, les hypersensibilités, les infections sévères, les tumeurs, les LEMP et les atteintes hépatiques.
  - des EI d'intérêt particulier ont été rapportés chez 38 patients (9,9%) dans le groupe vedolizumab et chez 64 patients (16,6%) dans le groupe adalimumab ;
  - l'événement « infection » a été rapporté moins fréquemment dans le groupe vedolizumab (33,5%) que dans le groupe adalimumab (43,5%) (proportion exprimée en taux d'incidence pour 100 patients-années) ;
  - les EI d'intérêt particulier **les plus fréquents** ( $\geq 1\%$ ) ont été les suivants :

**Tableau 11 : EI d'intérêt particulier**

Nombre de patients ayant rapporté au moins un des EI d'intérêt particulier n (%)	Vedolizumab n = 383	Adalimumab n = 386
<b>Nombre de patients ayant rapporté au moins un des EI d'intérêt particulier</b>	<b>7 (1,8%)</b>	<b>10 (2,6%)</b>
<b>Tumeurs bénignes, malignes ou non spécifiées</b>	<b>2 (0,5%)</b>	<b>4 (1,0%)</b>
Adénome du colon	1 (0,3%)	2 (0,5%)
Adénocarcinome du colon	1 (0,3%)	0
Adénocarcinome rectal	0	1 (0,3%)
Fibrome utérin	0	1 (0,3%)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<b>2 (0,5%)</b>	<b>23 (6,0%)</b>
Erythème au site d'injection	0	7 (1,8%)
Prurit au site d'injection	0	5 (1,3%)
Réaction au site d'injection	1 (0,3%)	4 (1,0%)
Œdème périphérique	1 (0,3%)	6 (1,6%)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	<b>21 (5,5%)</b>	<b>34 (8,8%)</b>
Dermatite	1 (0,3%)	6 (1,6%)
Erythème	4 (1,0%)	6 (1,6%)
Prurit	5 (1,3%)	7 (1,8%)
Rash	4 (1,0%)	8 (2,1%)
<b>Infections</b>	<b>6 (1,6%)</b>	<b>8 (2,1%)</b>
Gastroentérite	2 (0,5%)	6 (1,6%)
Infection à <i>Clostridium difficile</i>	4 (1,0%)	2 (0,5%)
Herpès oral	0	9 (2,3%)
Zona	2 (0,5%)	4 (1,0%)
Follicule	0	5 (1,3%)
Infection des voies urinaires	6 (1,6%)	8 (2,1%)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	4 (1,0%)	2 (0,5%)
Infection virale des voies respiratoires	4 (1,0%)	3 (0,8%)
Infection virale	4 (1,0%)	2 (0,5%)

Nombre de patients ayant rapporté au moins un des EI d'intérêt particulier n (%)	Vedolizumab n = 383	Adalimumab n = 386
<b>Investigations</b>	<b>8 (2,1%)</b>	<b>9 (2,3%)</b>
Augmentation des Gamma-glutamyltransférase	5 (1,3%)	2 (0,5%)

### Effets indésirables

- Parmi les 1 873 EI, 355 ont été considérés comme des effets indésirables ; ils ont concerné 19,6% des patients (151/769) de l'étude VARSITY.
- La proportion de patients ayant eu un effet indésirable a été plus élevée dans le groupe adalimumab (22,3% ; 86/386) que dans le groupe vedolizumab (17,0% ; 65/383).
- Les principaux ( $\geq 1\%$ ) ont été les suivants :
  - dans le groupe vedolizumab : colite ulcéreuse (1,8%), douleur abdominale (1,0%), infections des voies respiratoires supérieures (1,6%) et myalgie (1,3%).
  - dans le groupe adalimumab : anémie (1,0%), colite ulcéreuse (2,3%), réaction au site d'injection (3,9%), varicelle (1,0%), infection des voies respiratoires supérieures (1,3%), érythème (1,0%) et prurit (1,3%).
- Des effets indésirables graves (EIG) ont été observés chez 10 patients (2,6% ; 11 effets graves) du groupe adalimumab et chez 7 patients (1,8% ; 8 EIG) du groupe vedolizumab.
- Un nombre inférieur de patients du groupe vedolizumab (n=29 ; 7,6%) a été positif à la recherche d'anticorps anti-médicament par rapport au groupe adalimumab (n=228 ; 59,1%).

### Décès

- Un cas de colite ulcéreuse dans le groupe vedolizumab a entraîné le décès d'un homme de 37 ans au jour 202 de l'étude. Cet événement n'a pas été considéré comme effet indésirable du vedolizumab.

#### 8.3.1.2 Etude GEMINI LTS (CS13008)

L'étude GEMINI LTS (C13008) est une phase III, en ouvert, mono-bras, multicentrique, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance à long-terme de vedolizumab chez les patients atteints de RCH ou de MC. Tous les patients ont reçu du vedolizumab à la dose de 300 mg toutes les 4 semaines par voie IV. Au total, 2 243 patients ont été inclus dans l'étude, dont 40% traités pour une RCH (894 patients). Parmi eux, 45% étaient naïfs de traitement par anti-TNF $\alpha$ .

Pour rappel, des résultats intermédiaires de cette étude de suivi ouverte concernant des patients ayant une MC ou une RCH et recevant le vedolizumab ont déjà été analysés par la Commission : « Parmi les 2 243 patients inclus dans cette étude ouverte de suivi de la tolérance du vedolizumab, 894 (40%) étaient des patients atteints de RCH et 1 349 (60%) étaient atteints de maladie de Crohn. Au 14 mars 2013 (date du gel de la base pour l'analyse intermédiaire), la durée maximale d'exposition au vedolizumab était de 1 338 jours (environ 3,5 ans) pour un patient atteint de RCH et de 1 344 jours (environ 3,5 ans) pour un patient atteint de maladie de Crohn.

- Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : rhinopharyngite (21%), céphalées (17%) et arthralgies (17%). Les patients atteints de maladie de Crohn ont rapporté des EI de type poussée évolutive de maladie de Crohn (22%) et ceux atteints de RCH, des EI de type poussée de RCH (22%). L'incidence des EI suivants était plus importante chez les patients atteints de maladie de Crohn que chez ceux atteints de RCH : douleur abdominale (15% versus 8%), vomissements (10% versus 4%), fistule anale (6% versus 0%), abcès anal (4% versus < 1%) et stomatite aphteuse (4% versus < 1%). Des EIG ont été rapportés chez 15% des patients atteints de RCH et chez 21% des patients atteints de maladie de Crohn.
- Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 23 (3%) patients atteints de RCH et chez 44 (4%) patients atteints de maladie de Crohn.
- Sept décès (3 RCH et 4 maladie de Crohn) ont été rapportés dont un seul a été considéré comme lié au traitement (cancer hépatique). Aucun cas de LEMP n'a été détecté. » (cf. avis rendu pour ENTYVIO le 07/01/2015).

## Résultats finaux

- Parmi les 2 243 patients inclus, environ 66% n'ont pas atteint les 5 années de suivi prévues au protocole principalement en raison d'un manque d'efficacité (28%), de la survenue d'un événement indésirable (16%) et un retrait du consentement (16%).
- Parmi les 894 patients atteints de RCH, 64% ont reçu au moins 24 injections, correspondant à 2 ans d'exposition au traitement. Plus de la moitié (55%) a reçu au moins 36 injections, correspondant à 3 ans d'exposition, et plus d'un quart (29%) au moins 72 injections, correspondant à 6 ans d'exposition.
- Environ 15% des patients atteints de RCH ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable, principalement en raison d'une aggravation de la maladie (8%) et d'un EIG (8%). Tous les autres événements ont été rapportés à une fréquence inférieure à 1% des patients au cours des 5 années de suivi.
- Globalement, 66% des patients atteints de RCH ont rapporté au moins un événement indésirable de type infection.
- La survenue d'une infection des voies respiratoires supérieures a été le principal événement rapporté (46%). Les infections respiratoires, gastro-intestinales et abdominales ont été plus fréquemment rapportées chez les patients en échec d'un traitement par anti-TNF.
- Aucun signal en termes de fréquence des tumeurs malignes n'a été mis en évidence. Environ 6% des patients ont rapporté un néoplasme bénin, malin ou non spécifié, dont principalement des néoplasmes cutanés (2%). Tous les autres événements sont survenus chez moins de 1% des patients, à l'exception des papillomes cutanés (1%).
- Les affections hépatobiliaires ont été rapportées par 3% des patients. Les proportions de patients ayant des valeurs de transaminases supérieure à 3 fois la valeur usuelle supérieure ou de bilirubine totale >2 fois la valeur normale supérieure ont été similaires tout au long de l'étude, sans augmentation du risque d'événement indésirable hépatobiliaire.
- Il a été rapporté par 17% des patients atteints de RCH au moins une hospitalisation liée à la RCH ou une colectomie.
- Un événement indésirable grave a été rapporté par 31% des patients atteints de RCH. Le taux d'incidence des EIG a été de 45,1 pour 1 000 personnes-années. Ce taux était de 18,0 pour 1000 personnes années pour les infections.
- Parmi les événements indésirables d'intérêt particulier, les réactions liées à l'injection ont été rapportées chez 4% des patients atteints de RCH.
- Quatre patients atteints de RCH sont décédés durant l'étude. Les événements conduisant au décès ont été un arrêt respiratoire, un accident vasculaire cérébral, une infection virale West Nile et une embolie pulmonaire.

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

Aucun nouveau risque n'a été identifié depuis la dernière évaluation par la commission de la Transparence. Durant la période couverte par le dernier PSUR/PBRER, le PGR a été modifié : le risque d'utilisation hors AMM a été retiré des risques importants potentiels, ainsi que les informations manquantes chez les patients pédiatriques, âgés, atteints d'insuffisance rénale ou hépatique ou de troubles cardiaques, et chez les patients précédemment exposés à un traitement biologique immunosuppresseur.

#### PGR version 4.0 du 05 juillet 2018

<b>Risques importants identifiés</b>	- Réactions liées à la perfusion y compris les réactions d'hypersensibilité. - Infection des voies respiratoires supérieures (y compris bronchite, grippe, rhinopharyngite et sinusite).
<b>Risques importants potentiels</b>	- Infections : <ul style="list-style-type: none"><li>o Infections gastro-intestinales et infections systémiques (graves ou non) contre lesquelles l'intestin constitue une barrière défensive</li><li>o Autres infections graves, y compris infections opportunistes telles que les LEMP</li></ul> - Cancers. - Lésions hépatiques.
<b>Informations manquantes</b>	- Tolérance à long terme. - Utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement.



Dans le cadre du PGR, des mesures de minimisation du risque sont prévues notamment la mise en place d'un document dédié aux professionnels de santé et d'une carte d'alerte patient sur le risque d'infections opportunistes et notamment de LEMP et des symptômes neurologiques associés à ces LEMP.

### 8.3.3 Données issues des PSUR/PBRER

Les données issues des PSUR/PBRER disponibles depuis le précédent dossier couvrent la période du 20 novembre 2016 au 19 mai 2019. Depuis sa commercialisation, 336 400 patients-années ont été traités par vedolizumab, dont 38% en Europe ; 6 376 patients ont reçu vedolizumab depuis le début de son développement clinique international, dont 4 564 dans le cadre d'études terminées.

Un total de 26 231 EI provenant de notifications spontanées ont été identifiés dont 5 348 étaient des EIG. Les SOC MedDRA les plus fréquemment rapportés de façon spontanée (> 5%) ont été les suivants :

- « Troubles généraux et anomalies au site d'administration », avec un total de 7 015 EI représentant 26,7% des EI reçus, dont 520 EIG ;
- « Affections gastro-intestinales », avec un total de 3 006 EI représentant 11,5% des EI reçus, dont 843 EIG ;
- « Lésions, intoxications et complications liées aux procédures », avec un total de 2 487 EI représentant 9,5% des EI reçus, dont 124 EIG ;
- « Affections musculo-squelettiques et systémiques », avec un total de 2 145 EI représentant 8,2% des EI reçus, dont 345 EIG ;
- « Infections » avec un total de 1 997 EI représentant 7,6% des EI reçus, dont 707 EIG ;
- « Affections de la peau et du tissu sous-cutané », avec un total de 1 982 EI représentant 7,6% des EI reçus, dont 195 EIG ;
- « Affections du système nerveux », avec un total de 1 741 EI représentant 6,6% des EI reçus, dont 500 EIG.

### 8.3.4 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. Des réactions au point de perfusion (accompagnées de symptômes tels que dyspnée, bronchospasme, urticaire, rougeur, éruption cutanée, augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque) ont également été rapportées chez des patients traités par vedolizumab. »

## 08.4 Résumé & discussion

ENTYVIO (vedolizumab) 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, a l'AMM depuis le 22 mai 2014 dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) 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 (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).

Lors de sa précédente évaluation (avis du 7 janvier 2015), la Commission avait considéré qu'ENTYVIO (vedolizumab) avait un SMR important chez les seuls patients atteints de RCH active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF $\alpha$ , et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) ; **la Commission avait estimé que le SMR était insuffisant chez les patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$ . En l'absence de comparaison directe du vedolizumab à un anti-TNF, sa place par rapport aux anti-TNF ne pouvait être précisée.**

**Le laboratoire sollicite la réévaluation du SMR et de l'ASMR d'ENTYVIO (vedolizumab) chez les adultes ayant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et qui sont naïfs d'anti-TNF $\alpha$ .**

Pour rappel,

Cette demande de réévaluation s'appuie principalement sur les résultats d'une nouvelle étude clinique de supériorité (VARSITY) dans laquelle le vedolizumab voie IV a été comparé à l'adalimumab voie SC, un anti-TNF alpha, chez des patients ayant une RCH active modérée à sévère.

Les résultats finaux d'une étude de tolérance (GEMINI LTS), non comparative, chez des patients traités par ENTYVIO (vedolizumab) pour une maladie inflammatoire du côlon ainsi qu'une actualisation des données de pharmacovigilance ont aussi été présentés.

L'étude VARSITY est une étude multicentrique (330 centres recruteurs dans 37 pays dont 5 en France ayant recruté 8 patients) ; 771 patients ont été randomisés, 386 patients dans le groupe adalimumab et 385 patients dans le groupe vedolizumab. Parmi eux, 243 patients (31,5%) ont arrêté prématurément l'étude : 38,1% (147/386) dans le groupe adalimumab et 24,9% (96/385) dans le groupe vedolizumab, principalement en raison d'une réponse clinique insuffisante (pour 41 patients dans le groupe vedolizumab et 82 patients dans le groupe adalimumab).

A l'inclusion, l'ancienneté de la maladie était d'environ 7 ans, le score Mayo moyen de  $8,7 \pm 1,6$ , la majorité des patients (55,4%) avait une forme sévère de RCH. La majorité des patients inclus (79,1%) étaient naïfs de traitement par anti-TNF $\alpha$  avant l'inclusion ; 20,9% des patients en échec à un traitement par anti-TNF $\alpha$ . Environ un tiers des patients utilisait des corticoïdes oraux à leur inclusion (36,3% du groupe adalimumab et 36,1% du groupe vedolizumab).

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit des perfusions intraveineuses de 300 mg de vedolizumab le jour 1 et aux semaines 2, 6, 14, 22, 30, 38 et 46 (plus les injections de placebo) ou des injections sous-cutanées de 40 mg d'adalimumab, avec une dose totale de 160 mg à la semaine 1, 80 mg à la semaine 2 et 40 mg toutes les 2 semaines par la suite jusqu'à la semaine 50 (plus perfusions de placebo). Aucun ajustement des doses n'était ensuite autorisé dans les deux groupes.

Le critère principal de jugement de cette étude était la rémission clinique à la semaine 52 définie comme un score total de  $\leq 2$  sur l'échelle de Mayo et aucun sous-score  $> 1$  sur l'un des quatre composants de cette échelle). Deux critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été analysés dans l'ordre suivant : cicatrisation muqueuse et rémission clinique avec arrêt des corticoïdes.

#### ► Efficacité (dont qualité de vie)

A la semaine 52, la supériorité du vedolizumab par rapport à l'adalimumab a été démontrée en termes de :

- rémission clinique (critère de jugement principal), 31,3% de patients ont obtenu la rémission avec le vedolizumab versus 22,5% avec l'adalimumab, soit une différence en faveur du vedolizumab de 8,8 %, IC95% [2,5 ; 5,0],  $p_{\text{nominal}} = 0,006$ ,
- cicatrisation muqueuse (critère de jugement secondaire hiérarchisé), proportion de 39,7% dans le groupe vedolizumab (versus 27,7% dans le groupe adalimumab), soit une différence en faveur du vedolizumab de 11,9 %, IC95% [5,3 ; 18,5],  $p_{\text{nominal}} < 0,001$ .

Dans le sous-groupe des patients naïfs d'anti-TNF selon des analyses exploratoires prévues au protocole, la supériorité du vedolizumab à l'adalimumab a aussi été montrée :

- la proportion de patients en rémission clinique a été de 34,2% dans le groupe vedolizumab et de 24,3% dans le groupe adalimumab à la semaine 52, soit une différence absolue de 9,9% (IC 95% [2,8 ; 17,1]) en faveur du vedolizumab.
- la proportion de patients ayant une cicatrisation muqueuse a été de 43,1% dans le groupe vedolizumab et de 29,5% dans le groupe adalimumab à la semaine 52, soit une différence absolue de 13,6% (IC 95% [6,0 ; 21,2]) en faveur du vedolizumab.

Cependant, le pourcentage de patients ayant eu une rémission clinique sans corticostéroïdes (2<sup>ème</sup> critère de jugement secondaire hiérarchisé) a été plus élevé dans le groupe adalimumab (21,8%)

que dans le groupe vedolizumab (12,6%), soit une différence en défaveur du vedolizumab de - 9,3%, IC 95% [- 18,9 ; + 0,4], p=NS.

**Qualité de vie** : elle a été analysée dans des analyses exploratoires à l'aide de deux critères : la proportion de patients ayant une amélioration de plus de 16 points au questionnaire sur la maladie intestinale inflammatoire (IBDQ) par rapport à l'inclusion, et la proportion de patients en rémission clinique basée sur un score au questionnaire sur la maladie intestinale inflammatoire (IBDQ) > 170. La proportion de patients à 52 semaines ayant eu une évolution du score IBDQ de plus de 16 points par rapport à l'inclusion a été de 52,0% dans le groupe vedolizumab et de 42,2% dans le groupe adalimumab ; la proportion de patients ayant un score IBDQ > 170 points a été de 50,1% dans le groupe vedolizumab et de 40,4% dans le groupe adalimumab. En l'absence de méthode appropriée visant à gérer le risque de faux positif et en l'absence d'objectif pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, aucune conclusion formelle ne peut être tirée. Il en est de même pour les autres critères secondaires d'efficacité.

## ► Tolérance

### - Données de l'étude VARSITY :

- Parmi les 1 873 événements indésirables rapportés, 355 ont été considérés comme des effets indésirables ; ils ont concerné 19,6% des patients (151/769). La proportion de patients ayant eu un effet indésirable a été plus élevée dans le groupe adalimumab (22,3% ; 86/386) que dans le groupe vedolizumab (17,0% ; 65/383). Les principaux (≥ 1%) ont été les suivants :
  - dans le groupe vedolizumab : colite ulcéreuse (1,8%), douleur abdominale (1,0%), infections des voies respiratoires supérieures (1,6%) et myalgie (1,3%).
  - dans le groupe adalimumab : anémie (1,0%), colite ulcéreuse (2,3%), réaction au site d'injection (3,9%), varicelle (1,0%), infection des voies respiratoires supérieures (1,3%), érythème (1,0%) et prurit (1,3%).
- Le taux d'incidence d'infection ajusté en fonction de l'exposition a été de 23,4 pour 100 patients-années dans le groupe vedolizumab et de 34,6 pour 100 patients-années dans le groupe adalimumab. Les taux correspondants d'infection grave ont été de 1,6 et 2,2 événements pour 100 patients-années.
- Aucun cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive n'a été rapporté avec le vedolizumab.

### - Données de tolérance à long terme :

- **données du suivi non comparatif de patients recevant ENTYVIO (vedolizumab) pour une maladie inflammatoire du côlon (étude GEMINI LTS)** : parmi les 2 243 patients inclus, environ 66% n'ont pas atteints les 5 années de suivi prévues au protocole principalement en raison d'un manque d'efficacité (28%), de la survenue d'un événement indésirable (16%) et un retrait du consentement (16%). Chez les 894 patients atteints de RCH, 64% ont reçu au moins 24 injections, correspondant à 2 ans d'exposition au traitement. Plus de la moitié (55%) a reçu au moins 36 injections, correspondant à 3 ans d'exposition, et plus d'un quart (29%) au moins 72 injections, correspondant à 6 ans d'exposition.

Environ 15% des patients atteints de RCH ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable, principalement en raison d'une aggravation de la maladie (8%) et d'un EIG (8%). Tous les autres événements ont été rapportés à une fréquence inférieure à 1% des patients au cours des 5 années de suivi. La survenue d'une infection des voies respiratoires supérieures a été le principal événement rapporté (46%).

Les infections respiratoires, gastro-intestinales et abdominales ont été plus fréquemment rapportées chez les patients en échec d'un traitement par anti-TNF. Aucun signal en termes de fréquence des tumeurs malignes n'a été mis en évidence. Parmi les événements indésirables d'intérêt particulier, les réactions liées à l'injection ont été rapportées chez 4% des patients atteints de RCH.

- **Données actualisées de pharmacovigilance** : aucun nouveau signal n'a été observé depuis le précédent avis. Les effets indésirables les plus fréquents du vedolizumab 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. Des réactions au point de perfusion ont été rapportées chez des patients traités par vedolizumab selon le RCP.

## ► Discussion

Les résultats de l'étude VARSITY s'appuient sur une méthodologie correcte et démontrent que le vedolizumab permet d'obtenir plus fréquemment une rémission clinique et une cicatrisation endoscopique en comparaison à l'adalimumab après 52 semaines de traitement. Le risque d'infections a été plus faible dans le groupe vedolizumab que dans le groupe adalimumab aux posologies utilisées dans cette étude. Ces résultats sont établis dans une population de patients majoritairement naïfs d'anti-TNF (79% de l'effectif). Cette étude est aussi la première qui compare directement le vedolizumab à un anti-TNF, ce qui était attendu.

Des incertitudes persistent sur l'intérêt relatif des deux médicaments liés aux points suivants :

- l'appréciation de la taille d'effet peut dépendre de la posologie des médicaments. Or, aucune optimisation des doses n'était possible, dans les deux groupes, dans l'étude VARSITY.
- le pourcentage de patients, traités à l'inclusion par corticoïdes, ayant eu une rémission clinique sans corticostéroïdes à 52 semaines a été plus élevé dans le groupe adalimumab (21,8%) que dans le groupe vedolizumab (12,6%), soit une différence en défaveur du vedolizumab de - 9,3%, IC 95% [- 18,9 ; + 0,4].
- Les effets à long terme des deux médicaments en termes de résection colique ne sont pas établis. L'action sélective du vedolizumab sur l'intestin, contrairement à celle des anti-TNF, est un avantage en termes d'effets indésirables, mais cette sélectivité peut limiter son utilité.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, il est attendu un impact supplémentaire d'ENTYVIO (vedolizumab) sur la morbidité de la RCH. Toutefois, il n'est pas attendu d'impact en termes de rémission clinique avec arrêt des corticoïdes, et l'impact supplémentaire sur la qualité de vie et le taux de résection n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, ENTYVIO (vedolizumab) apporte une réponse partielle au besoin de médical partiellement couvert.

## 08.5 Programme d'études

Plusieurs études d'efficacité et/ou de tolérance sont actuellement en cours avec le vedolizumab dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI. Seules les études dans la RCH (+/- la maladie de Crohn) seront rappelées dans cet avis (cf. également l'avis du 7 décembre 2018) :

Etude d'efficacité :

- **VISIBLE UC** : étude de phase III, en double aveugle randomisée versus placebo, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité (critère principal : rémission clinique à 52 semaines) et la tolérance d'ENTYVIO (vedolizumab) en traitement d'entretien des patients atteints de RCH. La durée de l'étude est identique à celle de VISIBLE CD. La fin de l'étude est prévue pour septembre 2018.

Etudes de suivi particulier de pharmacovigilance :

- étude de tolérance post-AMM (MLN-002\_401 dite PASS [Post-authorisation Safety Study]) : étude prospective observationnelle de tolérance du vedolizumab par rapport à d'autres agents biologiques dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MC et RCH). Rapport final prévu en 2022.
- étude ouverte, multicentrique ayant pour objectif d'évaluer la concentration de vedolizumab dans le lait des femmes allaitantes traitées par vedolizumab dans le cadre d'un MC ou d'une RCH. Rapport final prévu en 2018.

- étude OTIS : registre d'exposition au vedolizumab au cours des grossesses. Rapport final prévu en 2021.

Un plan d'investigation pédiatrique à l'initiative des laboratoires Takeda a été validé par le Comité européen Pédiatrique (PDCO) chez les patients atteints de RCH et de MC active modérée à sévère âgés de 4 à 18 ans comprenant :

- « Hubble » : une étude dose-réponse afin de déterminer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la tolérance du vedolizumab dans la population pédiatrique atteinte de MC ou de RCH.
- « HubbleZoom » : deux études randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo, évaluant 2 doses du vedolizumab dans le traitement d'induction et d'entretien, sur la réponse clinique et la rémission clinique, l'une dans la population pédiatrique atteinte de MC et l'autre de RCH. Une étude évaluant la tolérance à long terme d'ENTYVIO (vedolizumab) chez ces enfants.

Rapports finaux des études Hubble et HubbleZoom prévus fin 2020.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Les objectifs du traitement médicamenteux sont après avoir induit une rémission, le maintien de la rémission sans corticoïdes 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 au traitement conventionnel ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré, les anti-TNF (infliximab, adalimumab et golimumab) sont le traitement de référence.

### **Place d'ENTYVIO (vedolizumab) dans la stratégie thérapeutique de la RCH en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement :**

En 2<sup>ème</sup> ligne du traitement d'une RCH active, modérée à sévère à savoir chez les patients en échec ou intolérants au traitement conventionnel, ENTYVIO (vedolizumab) représente désormais une nouvelle alternative aux anti-TNF.

Deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNF 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/>).



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

### **010.1 Réévaluation du Service Médical Rendu**

► La 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 (vedolizumab) est un traitement symptomatique de la RCH.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du vedolizumab est important dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) chez les adultes ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNF $\alpha$ .

► Chez les patients en échec ou intolérants au traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNF, il existe des alternatives : les anti-TNF : adalimumab, infliximab et golimumab.

► Il s'agit d'un traitement de 2<sup>ème</sup> intention ou plus.

#### **► Intérêt de santé publique :**

Compte tenu :

- de la gravité et la prévalence de la RCH, maladie chronique grave et invalidante dont la morbidité est élevée en raison de la fréquence des poussées, de ses complications et du recours à la chirurgie. Elle est également responsable d'une altération marquée de la qualité de vie;
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison d'une supériorité en termes de rémission clinique et de cicatrisation endoscopique en comparaison à l'adalimumab démontrée dans l'étude VARSITY,
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer un impact attendu sur le parcours de soins et de vie des patients en l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, la colectomie et l'absence de bénéfice supplémentaire en termes de rémission sans corticoïdes
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

ENTYVIO (vedolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ENTYVIO (vedolizumab) est désormais important dans le traitement de la RCH chez les adultes ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNF $\alpha$ .**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la RCH chez les adultes ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNF $\alpha$  et aux posologies de l'AMM.**

## 010.3 Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la qualité méthodologique de l'étude VARSITY, ayant comparé le vedolizumab à l'un des anti-TNF utilisé dans la RCH (adalimumab) chez des patients en échec d'un traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNF pour 79% d'entre eux,
- de la démonstration dans cette étude de la supériorité du vedolizumab par rapport à l'adalimumab en termes de rémission clinique à 52 semaines (31,3% versus 22,5%) et de cicatrisation muqueuse endoscopique, avec une taille d'effet pertinente mais à des doses non optimisées dans les deux groupes,
- de l'absence de supériorité du vedolizumab par rapport à l'adalimumab en termes de rémission clinique sans corticoïdes à 52 semaines (12,6% versus 21,7%), critère cliniquement pertinent dans la RCH,
- de l'absence de démonstration robuste d'un effet sur la qualité de vie et sur le recours à la colectomie,
- de l'absence de comparaison aux autres anti-TNF disponibles notamment à l'infliximab qui a une efficacité démontrée sur la rémission sans corticoïdes,

la Commission considère qu'ENTYVIO (vedolizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de la RCH en 2ème ligne (patients ayant eu une réponse insuffisante, perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNF).

## 010.4 Réévaluation de la population cible

### 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-TNFα.

### 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>10</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.

**La population cible prévalente peut être estimée à 10 000 patients.**

<sup>10</sup> Données Medic'AM de 2018. Disponibles sur le site AMELI.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 22 janvier 2020 Date d'adoption : 5 février 2020 Date d'audition du laboratoire : 18 mars 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui (www.afa.asso.fr)
Présentation concernée	<u>ENTYVIO 300 mg, poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion</u> B/1 flacon (verre) de 20 mL (CIP : 34009 586 728 7 3)
Demandeur	TAKEDA FRANCE SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22 mai 2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Liste en sus : inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans les indications suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère</b> uniquement chez les patients <b>en échec</b> (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) <b>des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF</b> ;</li> <li>- traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, 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 ou ayant des contre-indications à ces traitements.</li> </ul> <p>ATU de cohorte entre le 16 mai 2014 et le 10 janvier 2017, avec pour indication en se basant sur le protocole d'utilisation thérapeutique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le traitement des patients adultes présentant une rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, ayant eu une réponse insuffisante ou une perte de réponse à un traitement conventionnel et par anti-TNF<math>\alpha</math> (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha) ou ayant été intolérants à ces traitements.</li> <li>- Le traitement des patients adultes présentant une maladie de Crohn active modérée à sévère ayant eu une réponse insuffisante ou une perte de réponse à un traitement conventionnel et par anti-TNF<math>\alpha</math> (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha) ou ayant été intolérants à ces traitements</li> </ul> <p>Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en gastroentérologie et hépatologie ou en médecine interne.</p> <p>Médicament d'exception : ● Non      ○ Oui</p>
Classification ATC	L04AA33 (immunosuppresseurs sélectifs)