

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
6 décembre 2017***Date d'examen par la Commission : 6 décembre 2017***vedolizumab****ENTYVIO 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

Boîte de 1 flacon en verre (CIP : 34009 586 728 7 3)

Laboratoire TAKEDA FRANCE SAS

Code ATC	<b>L04AA33 (Agent immunosuppresseur sélectif, médicament biologique)</b>
Motif de l'examen	<b>Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale.</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b><u>Maladie de Crohn</u> « Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs <u>et</u> des anti-TNF<sup>1</sup>. »</b>

<sup>1</sup> Correspond à l'indication remboursable définie par la Commission pour ENTYVIO en 2015 (3<sup>ème</sup> ligne), restreinte par rapport à son indication AMM qui inclut la 2<sup>ème</sup> ligne (après corticoïdes, immunosuppresseurs **ou** anti-TNF).

SMR	<p>Dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, le SMR d'ENTYVIO est :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>important</u> chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) <u>et d'au moins un anti-TNF</u> ou ayant des contre-indications à ces traitements;</li> <li>- <u>insuffisant</u> pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies disponibles chez les patients naïfs d'anti-TNF.</li> </ul>
ASMR	Sans objet
ISP	La spécialité ENTYVIO n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique supplémentaire dans le traitement de la maladie de Crohn.
Place dans la stratégie thérapeutique	<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 <u>et au moins un anti-TNF</u> (adalimumab, infliximab). 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>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale 22/05/2014 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie ou en médecine interne.</p> <p><u>Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) :</u> Ce médicament a fait l'objet d'une ATU dite de « cohorte » entre le 16 mai et le 15 septembre 2014 (soit pendant 5 mois) dans le « traitement des patients adultes présentant une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn, active, modérée à sévère, ayant eu une réponse insuffisante ou une perte de réponse à un traitement conventionnel <b>et</b> par anti-TNF<math>\alpha</math> (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha) ou ayant été intolérants à ces traitements ».</p> <p><u>Plan de Gestion des Risques (PGR) :</u> Une étude de tolérance versus d'autres agents biologiques dans les maladies inflammatoires de l'intestin fait partie des engagements du laboratoire auprès de l'AMM et est en cours. Le rapport final est prévu pour juin 2022 (rapport intermédiaire prévu en juillet 2018).</p>

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande relative à la réévaluation du service médical rendu (SMR) de la spécialité ENTYVIO (vedolizumab) dans le traitement de la maladie de Crohn (MC). Cette demande concerne uniquement la 3<sup>ème</sup> ligne de traitement c'est-à-dire, les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel **et** d'au moins un anti-TNF.

Pour rappel, ENTYVIO dispose depuis le 22 mai 2014 d'une AMM dans la rectocolite hémorragique (RCH)<sup>2</sup> et dans la MC chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel **ou** par anti-TNF $\alpha$ .

Dans son avis d'inscription aux collectivités du 07 janvier 2015, dans la MC active modérée à sévère la Commission de Transparence a conclu que ENTYVIO apportait un SMR **modéré** chez les patients en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs **et** des anti-TNF dans l'attente de données d'efficacité et de tolérance complémentaires et insuffisant chez les patients naïfs d'anti-TNF. La Commission avait émis le souhait de réévaluer cette spécialité dès que des données complémentaires d'efficacité et de tolérance seraient disponibles, en particulier dans la MC, les résultats de l'étude d'extension de phase III (GEMINI LTS), qui était en cours.

Compte tenu de l'appréciation de la Commission, ENTYVIO a fait l'objet d'une inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans la MC mais n'a pas été inscrit sur la liste en sus dans cette indication. Une prise en charge dérogatoire a été mise en place à titre transitoire chez les patients dont « l'état clinique du patient l'autorise, afin de permettre une transition vers les

<sup>2</sup> Dans le traitement de la RCH active modérée à sévère, la Commission a conclu à un SMR important chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs **et** des anti-TNF et insuffisant chez les patients naïfs d'anti-TNF.

alternatives désormais disponibles pour les patients actuellement traités par ENTYVIO et dont le traitement a été instauré avant le 11 janvier 2017 »<sup>3</sup>.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

Indication faisant l'objet de la demande de réévaluation :

### **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 $\alpha$  (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).** »

Note : la présente demande de réévaluation se limite aux patients en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et d'anti-TNF.

Autre indication non concernée par la demande :

### « 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 $\alpha$  (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha). »

## 04 POSOLOGIE

---

### Maladie de Crohn

« Le traitement par ENTYVIO doit être instauré et supervisé par des professionnels de santé, expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la maladie de Crohn. La notice et la carte d'alerte patient doivent être fournies aux patients.

300 mg administrés par perfusion intraveineuse suivie de perfusions supplémentaires à deux et six semaines puis toutes les huit semaines.

Les patients chez lesquels aucune réponse n'a été observée peuvent bénéficier d'une administration d'ENTYVIO à la 10<sup>ème</sup> semaine. À partir de la 14<sup>ème</sup> semaine, le traitement sera poursuivi toutes les huit semaines chez les patients répondeurs. Le traitement devra être arrêté si aucun bénéfice thérapeutique n'est observé à la 14<sup>ème</sup> semaine.

Certains patients ayant échappé 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.

### Ré-administration du traitement

Si une ré-administration d'ENTYVIO est nécessaire, après une interruption de traitement, une administration toutes les quatre semaines pourra être envisagée. Dans les essais cliniques l'interruption du traitement a duré jusqu'à un an. Une efficacité a été obtenue en cas de ré-administration du vedolizumab, sans augmentation manifeste des événements indésirables ou des réactions liées à la perfusion.

### Population pédiatrique

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

---

<sup>3</sup> Note DGOS, DGS et DSS du 4 octobre 2017

Patients âgés

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

Patients insuffisants rénaux ou hépatiques

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

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

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

Il s'agit d'une maladie cryptogénétique, où différents facteurs sont retrouvés et discutés (prédisposition génétique, facteurs immunologiques et environnementaux). Les modalités du traitement (choix initial, principales modifications) de la maladie et de ses complications sont définies par le spécialiste, parfois dans un cadre pluridisciplinaire (hépato-gastroentérologue, chirurgien digestif, rhumatologue...).

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

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

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

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

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

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

Couverture du besoin :

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

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ENTYVIO dans la MC chez des patients en échec **d'au moins un** anti-TNF sont :

### 06.1 Médicaments (cf. Tableau 1)

- STELARA (ustékinumab)
- A noter qu'en pratique, en cas d'échec d'un anti-TNF, on peut avoir recours à un autre anti-TNF (voire à la reprise de l'anti-TNF précédent). Les deux anti-TNF ayant l'AMM dans la MC sont :
  - o HUMIRA (AMM de juin 2007) et,
  - o REMICADE (AMM d'août 1999) et ses biosimilaires INFLECTRA, REMSIMA et FLIXABI.

### 06.2 Autres technologies de santé

La chirurgie d'ablation totale ou partielle du tube digestif peut être nécessaire.

#### ► Conclusion

**Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.**

Spécialité DCI Laboratoire	Indications actuelles	Schéma posologique recommandé	Date des avis pertinents de la CT	SMR	ASMR (Libellé)
<b>Anti-TNF</b>					
REMICADE (infliximab) MSD France	Traitement de la maladie de Crohn <b>active, modérée à sévère</b> , chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un <b>corticoïde et/ou un immunosuppresseur</b> ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. Traitement de la maladie de Crohn <b>active fistulisée</b> , chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).	Induction : 5 mg/kg en perfusion IV puis à S2 Entretien : perfusion à S6 puis toutes les 8 semaines.	<b>05/01/2000</b> (inscription en traitement d'induction)  <b>01/09/2004</b> (inscription traitement d'entretien)  <b>03/10/2012</b> (extension d'indication aux formes modérées de la maladie de Crohn de l'adulte)	Important	REMICADE représente un apport thérapeutique <b>majeur</b> .  Amélioration du service médical rendu <b>modérée de niveau III</b> par rapport à l'absence de traitement d'entretien.  Confirmation ASMR antérieures
INFLECTRA (infliximab) Hospira France	Idem REMICADE		21/01/2015	Important	En tant que médicament biosimilaire, cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE <b>ASMR V</b>
REMSIMA (infliximab) Celtrion			21/01/2015		
FLIXABI (infliximab) Biogen			29/06/2016		
HUMIRA (adalimumab) Abbvie	Traitement de la maladie de Crohn <b>active, modérée à sévère</b> chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un <b>corticoïde et/ou un immunosuppresseur</b> , ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.	Induction : 80 mg (2 injections SC) à S0, suivis de 40 mg à S2 Entretien : 40 mg/ 2 semaines	<b>24/10/2007</b> (inscription forme sévère) <b>24/07/2013</b> (extension formes modérées)	Important	HUMIRA (adalimumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à REMICADE (infliximab). <b>ASMR V</b>

**Inhibiteur des interleukines 12 et 23**

<p>STELARA (ustékinumab) <i>Janssen-Cilag</i></p>	<p>STELARA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF<math>\alpha</math> ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.</p>	<p>Induction en IV suivi de l'entretien en SC/ 8 ou 12 semaines</p>	<p>08/03/2017</p>	<p><b>Important</b> 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 ; <b>Insuffisant</b> pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.</p>	<p>Patients en échec des traitements conventionnels (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF</p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-de la qualité méthodologique de la démonstration de l'efficacité de STELARA et de la pertinence clinique du bénéfice démontré versus placebo dans une étude spécifiquement réalisée chez des patients en échec du traitement par au moins un anti-TNF,</li> <li>-du besoin thérapeutique identifié chez ces patients en raison des options thérapeutiques qui sont limitées à ce stade de la stratégie,</li> </ul> <p>la Commission de la transparence considère que STELARA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<b>ASMR IV</b>) dans la stratégie thérapeutique chez les patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes ou immunosuppresseurs et d'au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements.</p> <p>Patients naïfs d'anti-TNF : Sans objet</p>
---	--	---	-------------------	---	--

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations transmises par le laboratoire, ENTYVIO est prise en charge dans la plupart des pays européens dans ses 2 indications la RCH et la MC. En Slovaquie, seule la RCH est prise en charge. Dans certains pays, le remboursement est limité comme en France à la 3<sup>ème</sup> ligne.

	Prise en charge	
	Oui (date de début) / Non / Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s)
<b>Pays européens</b>		
Allemagne	15 juillet 2014	Maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique Remboursement aligné sur les indications de l'AMM
Belgique	01 septembre 2015	
Croatie	01 juillet 2015	
Danemark	07 juillet 2014	
Finlande	12 septembre 2014	
Grèce	01 juillet 2015	
Luxembourg	01 septembre 2015	
Pays-Bas	01 octobre 2014	
Suisse	01 mars 2015	
Italie	20 avril 2016	Maladie de Crohn : modérément à sévèrement active en cas de réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un <b>traitement par anti-TNF<sup>1</sup></b> Rectocolite hémorragique : sur les indications de l'AMM <sup>2</sup>
Royaume-Uni	20 juin 2014	Maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique : <b>Remboursement restreint aux patients en échec d'anti-TNF</b>
Autriche	01 mars 2015	
Espagne	17 juin 2015	
Estonie	01 janvier 2015	
Islande	01 juin 2016	
Norvège	28 août 2014	
Slovénie	01 juin 2016	
Suède	01 décembre 2016	
Slovaquie	01 mars 2016	<b>Rectocolite hémorragique</b> <b>Remboursement ou financement restreint aux patients en échec d'anti-TNF</b>

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	07/01/2015 (inscription)
<b>Indication</b>	Traitement de la <b>maladie de Crohn</b> 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)	Insuffisant chez les patients naïfs d'anti-TNF. Modéré chez les patients en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs <b>et des anti-TNF</b> dans l'attente de données d'efficacité et de tolérance complémentaires
<b>ASMR</b> (libellé)	- Patients naïfs d'anti-TNF : sans objet - Patients en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF : ENTYVIO (vedolizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu. ASMR V

<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<sup>4</sup>. 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). 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>
<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	07/01/2015 (inscription)
<b>Indication</b>	Traitement de la <b>rectocolite hémorragique</b> 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 (libellé)</b>	<p>Dans le traitement de la RCH active modérée à sévère :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>important</u> chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs <u>et</u> d'anti-TNF et ;</li> <li>• <u>insuffisant</u> chez les patients naïfs d'anti-TNF.</li> </ul>
<b>ASMR (libellé)</b>	<p>- <b><u>Patients en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et d'anti-TNF</u></b></p> <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 que la spécialité ENTYVIO® (vedolizumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<b>ASMR IV</b>) 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 d'anti-TNF.</p> <p><b>Patients naïfs d'anti-TNF</b> : sans objet</p>

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 09.1 Efficacité

#### 9.1.1 Rappel de l'analyse des données cliniques déjà prises en compte par la Commission

L'efficacité du vedolizumab dans la maladie de Crohn a été évaluée dans deux études de phase III versus placebo : l'étude GEMINI II<sup>5</sup> en traitement d'induction et d'entretien (58 % des patients étaient en échec d'au moins un anti-TNF) et l'étude GEMINI III<sup>6</sup> uniquement en traitement d'induction chez des patients majoritairement en échec d'anti-TNF (75 %), cf. avis du 5 janvier 2015.

Pour rappel, l'étude GEMINI III, dont le critère principal concernait les malades en échec d'un anti-TNF (objet de la présente réévaluation), n'avait pas montré d'effet significatif sur la rémission à S6 semaines mais suggérait un effet retardé du traitement (S 10). L'analyse des résultats du sous-groupe des patients en échec d'anti-TNF de l'étude GEMINI II ne montrait pas d'effet significatif en phase d'induction à 6 semaines mais retrouvait un effet significatif en phase d'entretien sur le

<sup>4</sup> Ce calendrier fourni lors de la précédente évaluation a été modifié depuis.

<sup>5</sup> Sandborn WJ et al. GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013;369(8):711-21

<sup>6</sup> Sands BE et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. Gastroenterology. 2014;147(3):618-27.

critère principal de cette phase de l'étude : taux de rémission à S52 de 28 % versus 13 % pour le placebo (différence = 15 ; IC95 % [+3 ; +28]).

### 9.1.2 Rappel des données attendues par la Commission<sup>7</sup> :

La Commission souhaitait être destinataire des résultats :

- **d'efficacité et de tolérance du vedolizumab issues de l'ATU d'autant que la maladie de Crohn** (dans laquelle la démonstration de l'efficacité est moins bien établie compte tenu des résultats des études) représentait 60 % des utilisations. Ces données étaient attendues pour Décembre 2014 ;
- **de tolérance à long terme de la phase d'extension** des études du vedolizumab, en cours (rapport attendu pour mars 2017<sup>8</sup>);
- **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).
- **d'efficacité et de tolérance comparatives versus les anti-TNF** permettant d'apprécier et de quantifier l'apport thérapeutique du vedolizumab par rapport à ces thérapeutiques et de définir avec précision sa place dans la stratégie thérapeutique.

### 9.1.3 Nouvelles données déposées par le laboratoire

Le laboratoire a fourni :

- les résultats du suivi de l'ATU de cohorte ; ces résultats étaient attendus par la Commission,
- les résultats intermédiaires de l'étude d'extension (GEMINI LTS) à la date du gel des données du 21 mai 2015 ; les résultats de cette extension étaient attendus par la Commission, elle est toujours en cours (rapport final attendu en décembre 2018) ;
- une méta-analyse en réseau de comparaison indirecte de l'efficacité du vedolizumab à celle des autres traitements de la MC,
- des résultats d'études observationnelles internationales,
- une analyse combinée des données de tolérance des études de phase II et III ayant évalué vedolizumab ;
- une méta-analyse en réseau de comparaison indirecte de la tolérance du vedolizumab par rapport à celle des autres traitements de la MC ;
- une revue de la littérature portant sur la tolérance (Bye et al. 2016)
- les données actualisées de pharmacovigilance.

#### Etudes cliniques :

##### Etude GEMINI LTS

Il s'agit de résultats intermédiaires de l'étude GEMINI LTS (date de gel de la base de données 21 mai 2015 soit une durée moyenne d'exposition au vedolizumab de 2,5 ans et une durée maximale d'exposition de plus de 7 ans). L'objectif principal de cette phase d'extension ouverte était d'évaluer la tolérance du vedolizumab chez les patients issus des études GEMINI I<sup>9</sup>, II et III et d'une étude de phase II. Les patients ont été traités par 300 mg de vedolizumab toutes les 4 semaines de l'inclusion dans la phase d'extension jusqu'à 46 mois (environ 4 ans). L'étude est toujours en cours, le rapport final prévu pour fin décembre 2018. Des résultats intermédiaires (date du gel de la base au 14 mars 2013 pour l'analyse intermédiaire, durée maximale d'exposition au vedolizumab d'environ 3,5 ans) avaient été déjà versés au dossier lors de l'évaluation. Les

<sup>7</sup> Les calendriers de disponibilité des résultats mentionnés ci-dessous sont ceux qui figuraient dans l'avis de 2015 sur la base des informations transmises par le laboratoire. Des modifications ont pu y être apportées.

<sup>8</sup> Selon les informations fournies, le rapport final est désormais prévu pour fin décembre 2018, date de gel de la base en attente de précisions du laboratoire.

<sup>9</sup> Cette étude concernait des patients atteints de RCH.

résultats intermédiaires d'efficacité fournis dans le cadre de la présente évaluation portent sur 2243 patients atteints de MICI dont 1349 étaient atteints de MC. Seuls les résultats concernant les patients atteints de MC sont rapportés ci-après.

A titre d'exemple, les taux de rémission clinique obtenus sous ENTYVIO dans les sous-groupes en échec d'anti-TNF des études GEMINI III et II au cours de l'extension GEMINI LTS sont rapportés ci-dessous :

- Taux de rémission clinique au cours du temps chez les patients en échec d'anti-TNF dans l'étude GEMINI III

	basal	1 an	2 ans	3 ans	4 ans
ENTYVIO	31	38	33	29	11
placebo	17	32	30	29	9

- Taux de rémission clinique au cours du temps chez les patients en échec d'anti-TNF dans l'étude GEMINI II ayant reçu de l'ENTYVIO durant toute l'étude

	basal	1 an	2 ans	3 ans	4 ans
ENTYVIO	50	51	47	49	44

Un maintien de l'amélioration de la qualité de vie était également rapporté dans cette étude.

#### Méta-analyse de comparaison indirecte :

Le laboratoire a fourni les résultats d'une méta-analyse en réseau (Hazlewood et al 2015<sup>10</sup>) dont l'objectif a été de comparer l'efficacité de différents traitements (méthotrexate, azathioprine/6 mercaptopurine, anti-TNF incluant l'infliximab, l'adalimumab et le certolizumab, le vedolizumab ou des associations de ces traitements) pour l'induction et l'entretien de la rémission dans la MC.

Cette méta-analyse a utilisé une approche bayésienne (méthode à effets aléatoires compte tenu de l'hétérogénéité des essais) et a inclus 39 études randomisées. Un risque de biais élevé (absence de double-aveugle) a été relevé pour 4 études, elles n'ont donc pas été retenues dans l'analyse principale d'efficacité.

Les résultats ont suggéré la supériorité des anti-TNF et du vedolizumab sur le placebo. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistique entre le vedolizumab et les immunosuppresseurs ni entre le vedolizumab et les anti-TNF. La conclusion des auteurs est la suivante : « l'adalimumab et l'infliximab+ azathioprine sont les traitements d'induction et d'entretien les plus efficaces pour la MC ».

L'interprétation des résultats de cette méta-analyse requiert la prise en compte des éléments suivants :

- les populations des différentes études ne sont pas comparables, la majorité des études évaluant les traitements autres que le vedolizumab concernent des patients naïfs d'anti-TNF alors que dans celles évaluant le vedolizumab, plus de 50 % des patients étaient en échec d'anti-TNF,
- les études retenues pour le vedolizumab sont celles ayant déjà été évaluées par la Commission : la pertinence clinique de la différence observée versus placebo dans une des études prises en compte avait été jugée modeste, dans une autre étude prise en compte dans cette méta-analyse, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le vedolizumab et le placebo sur le critère de jugement principal de la phase d'induction.
- enfin, l'interprétation statistique d'une différence non significative est l'impossibilité de conclure.

Compte tenu de ces éléments, cette méta-analyse ne permet pas de mieux préciser la taille d'effet du vedolizumab comparativement à ses alternatives disponibles dans la MC.

#### Etudes observationnelles

Le laboratoire a fourni des données non comparatives issues de :

<sup>10</sup> Hazlewood GS et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. Gastroenterol. 2015;148:344-54.

- l'ATU à 54 semaines (cohorte française du GETAID<sup>11</sup>, OBSERV-IBD<sup>12,13</sup>)
- sept autres études observationnelles dont trois réalisées aux Etats-Unis (celle de l'US VICTORY<sup>14</sup>, celle de Boston<sup>15,16</sup> et celle de Washington<sup>17</sup>), 3 études réalisées en Europe (Suède<sup>18</sup>, Allemagne<sup>19</sup> et au Royaume-Uni<sup>20</sup>) et une en Israël<sup>21</sup>

Ces données ont porté sur le vedolizumab dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI), seuls les résultats relatifs à la MC sont décrits ci-après.

#### Données de l'ATU de cohorte et extension du suivi (Etude du GETAID -OBSERV-IBD-)

Le vedolizumab a bénéficié d'une ATU de cohorte entre mai 2014 et septembre 2014 uniquement chez les patients en échec de traitement conventionnel et des anti-TNF. Lors de l'évaluation initiale, le recueil des données de l'ATU étaient en cours. Sont présentés ci-après l'ensemble des données de suivi collectées jusqu'à 54 semaines dans la cohorte prospective mise en place (41 centres en France).

Sur la période de juin 2014 à décembre 2014, 294 patients ont été traités par vedolizumab dont 173 étaient atteints de MC et 121 de RCH. Les patients atteints de MC étaient majoritairement des femmes (63 %), âgés en moyenne de 37,3 ans et atteints de MC depuis 12,1 ans en moyenne. La MC était le plus souvent de localisation iléocolique (58 %). Il s'agissait de patients réfractaires aux anti-TNF (172 patients [99 %] en échec et 1 patient inéligible aux anti-TNF). La rémission clinique était définie par un indice d'Harvey Bradshaw (IHB)  $\leq 4$  et la réponse clinique par une réduction de l'IHB d'au moins 3 points (tableau 1). Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 2.

<sup>11</sup> Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif

<sup>12</sup> Amiot A et al. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1593-1601.

<sup>13</sup> Amiot A et al. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 310-21.

<sup>14</sup> Dulai PS et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:1147-55.

<sup>15</sup> Shelton E et al. Efficacy of Vedolizumab as Induction Therapy in Refractory IBD Patients: A Multicenter Cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:2879-85.

<sup>16</sup> Allegretti JR et al. Predictors of Clinical Response and Remission at 1 Year Among a Multicenter Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Vedolizumab. *Dig Dis Sci.* 2017;62:1590-6.

<sup>17</sup> Vivio EE et al. Vedolizumab Effectiveness and Safety Over the First Year of Use in an IBD Clinical Practice. *J Crohns Colitis.* 2016;10:402-9.

<sup>18</sup> Eriksson C et al. Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand J Gastroenterol.* 2017;52:722-9.

<sup>19</sup> Baumgart et al. Vedolizumab Germany Consortium. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice--a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016.43:1090-102.

<sup>20</sup> Samaan MA et al. Vedolizumab: early experience and medium-term outcomes from two UK tertiary IBD centres. *Frontline Gastroenterology* 2016;0:1–7.

<sup>21</sup> Kopylov U et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab for Induction of Remission in Inflammatory Bowel Disease-the Israeli Real-World Experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:404-8.

**Tableau 1. Indice d'Harvey Bradshaw (IHB)**

Critères	Valeur
Bien-être général	Bon= 0 Moyen= 1 Médiocre= 2 Mauvais= 3 Très mauvais= 4
Douleurs abdominales	Pas de douleur= 0 Douleurs légères= 1 Douleurs modérées= 2 Douleurs sévères= 3
Selles liquides : nombre/jour	nombre/jour
Présence d'une masse abdominale à la palpation	Pas de masse= 0 Doute sur la masse= 1 Masse certaine= 2 Masse certaine et douloureuse= 3
Présence de signes extra-digestifs ou d'une atteinte ano-périnéale (arthralgies, uvéite, kératite, érythème noueux, pyoderma gangrenosum, aphtes buccaux, fissure anale, fistule, abcès).	1 point par item présent

**Tableau 2. Proportion de patients atteints d'une maladie de Crohn en rémission clinique, rémission clinique sans corticoïdes, en réponse clinique et en une réponse clinique sans corticoïdes aux 6ème, 14ème, 22ème, 30ème et 54ème semaines, selon l'IHB– Etude OBSERV-IBD**

Maladie de Crohn (N=173), n ( )	Rémission clinique	Rémission clinique sans corticoïdes	Réponse clinique	Réponse clinique sans corticoïdes
<b>A la semaine 6</b>	54 (31,2)	33 (19,1)	98 (56,6)	60 (34,7)
<b>A la semaine 14</b>	63 (36,4)	53 (30,6)	110 (63,6)	88 (50,9)
<b>A la semaine 22</b>	64 (37)	58 (33,5)	106 (61,3)	92 (53,2)
<b>A la semaine 30</b>	55 (31,8)	48 (27,7)	94 (54,3)	76 (43,9)
<b>A la semaine 54</b>	52 (30)	47 (27,2)	82 (47,4)	71 (41)

Parmi les 118 patients atteints de MC encore traités par vedolizumab après la 30<sup>ème</sup> semaine, 57 (48,3 %) ont eu une endoscopie permettant l'évaluation de la cicatrisation muqueuse. Une cicatrisation muqueuse a été obtenue chez 17 d'entre eux (29,8 %).

L'optimisation par l'investigateur du traitement par vedolizumab (augmentation de la fréquence d'administration 300 mg toutes les 4 semaines au lieu de toutes les 8 semaines) a été effectuée au cours des 54 semaines chez 160 patients (54 %) en raison d'une absence de réponse (82 patients) ou d'une réponse inadéquate (78).

**Concernant la tolérance**, 26,2 % des patients ont eu un événement indésirable (EI) essentiellement des infections et 7,2 % un EI grave dont 6 ayant entraîné un arrêt du traitement. Deux cas de cancers colorectaux ont été rapportés pour lesquels l'imputabilité du vedolizumab est discutée.

#### Autres données observationnelles internationales

L'efficacité du vedolizumab en vie réelle a été évaluée d'autres études prospectives non interventionnelles. Le taux de rémission clinique a été évalué dans ces études à l'aide de l'indice d'Harvey Bradshaw :

- dans un registre suédois (SWIBREG), 147 patients atteints de MC ayant été traités par au moins une dose de vedolizumab entre juin 2014 et mai 2015 ont été identifiés et suivis jusqu'au 7 juin 2016. Au 1<sup>er</sup> juillet 2016, ce registre avait une couverture nationale d'environ 50 %. Selon l'analyse prospective des données du registre, 86 % des patients traités par le vedolizumab étaient en échec d'au moins un anti-TNF. Après un suivi médian de 17 mois (14-20 mois) soit 1,5 ans, 61 % des patients poursuivaient leur traitement par vedolizumab. A la fin du suivi (54 semaines), le taux de rémission clinique était de 54 %.
- dans une cohorte prospective allemande (24 centres), 97 patients atteints de MC traités par vedolizumab entre 2014 et 2015 ont été inclus. La majorité des patients (95 %) étaient en échec d'au moins un anti-TNF. La proportion de patients obtenant une rémission clinique était

de 15,5 % à 6 semaines et de 23,7 % à 14 semaines. Les EI les plus fréquents ont été l'arthralgie, l'arthrite, l'acné, la nasopharyngite.

- dans une cohorte rétrospective anglaise (2 centres), 27 patients atteints de MC traités par vedolizumab entre novembre 2014 et novembre 2015 ont été inclus. Les caractéristiques des patients atteints de MC n'ont pas été décrites. A titre indicatif ; 76 % des patients atteints de MICI avaient déjà été traités par anti-TNF. Le nombre de patients en rémission clinique après 14 semaines de traitement a été de 7/19 et de 5/10 après 30 semaines.
- dans deux cohortes américaines :
  - o cohorte de l'US VICTORY  
Cette cohorte rétrospective américaine (7 centres) a inclus 212 patients atteints de MC traités par vedolizumab entre mai 2014 et décembre 2015. La majorité des patients (91 %) avait été traitée précédemment par au moins un anti-TNF. La proportion de patients en rémission clinique à 6 mois a été de 18 %, à 12 mois 35 % et à 18 mois de 54 %. La proportion de patients en rémission clinique sans corticoïdes à 6 mois a été de 18%, à 12 mois 34 % et non déterminée à 18 mois. Parmi les 212 patients inclus, 121 patients ont eu une endoscopie, le taux de cicatrisation muqueuse était de 21 % après 6 mois et 67 % à 12 mois. **Concernant la tolérance**, 5 patients ont rapporté une réaction à la perfusion, 21 une infections graves (incidence EI graves de 13 pour 100 patient-années) et 17 un EI grave (10 pour 100 patient-années). Seule une minorité d'EI a nécessité un arrêt du traitement (6 pour 100 patient-années). Un décès a été rapporté chez une patiente de 39 ans, 72 heures après une résection pour laquelle une fuite anastomotique a été observée. Cinq patients (3,1 pour 100 PA) ont développé des troubles musculo-squelettiques sévères après la 1<sup>ère</sup> ou la 2<sup>ème</sup> injection du vedolizumab, caractérisés par des myalgies, des arthralgies et des céphalées sévères nécessitant l'interruption du traitement. Un cas de névrite optique a été rapporté.
  - o cohorte de Boston  
Cette cohorte (2 centres, un centre avec analyse rétrospective et un centre avec analyse prospective des données), a inclus 107 patients atteints de MC ayant été traités par vedolizumab entre juin 2014 et avril 2015. La majorité des patients (97,4 %) étaient en échec d'au moins un anti-TNF. La proportion de patients obtenant une rémission clinique à 14 semaines a été de 23,9 %.
  - o cohorte de Washington  
Cette cohorte prospective (2 centres), a inclus 30 patients atteints de MC ayant été traités par vedolizumab entre août 2014 et mai 2015. La majorité des patients (96,7 %) étaient en échec d'au moins un anti-TNF. Les résultats en termes de rémission clinique n'ont pas été fournis.
- dans une cohorte israélienne prospective, 130 patients atteints de MC ayant été traités par vedolizumab et ayant au moins 14 semaines de suivi entre janvier 2015 et février 2016 ont été inclus. La majorité des patients (96,9 %) étaient en échec d'au moins un anti-TNF. La proportion de patients obtenant une rémission clinique à 14 semaines a été de 34,6 %. Les EI les plus fréquents ont été la nasopharyngite et l'éruption cutanée.

Au total, les résultats de ces études observationnelles ont suggéré un bénéfice du vedolizumab dans le traitement de la MC en termes d'induction et de maintien de la rémission clinique ainsi que de cicatrisation de la muqueuse quand elle a été évaluée. Cependant ces données non comparatives sont à interpréter avec prudence compte tenu du caractère rétrospectif de certaines études, du faible effectif, du potentiel biais de sélection en particulier pour certains critères d'évaluation notamment la cicatrisation de la muqueuse compte tenu de la variabilité dans le suivi des patients. De plus, on peut s'interroger sur la transposabilité de certaines cohortes internationales en pratique courante Française.

## 09.2 Tolérance

Les nouvelles données de tolérance sont issues :

- des résultats intermédiaires de l'étude GEMINI LTS à la date du gel des données du 21 mai 2015;

- d'une analyse combinée des données de tolérance rapportées dans 6 études de phase II et III ayant évalué vedolizumab<sup>22</sup> et des résultats intermédiaires de GEMINI LTS
- des études observationnelles notamment l'étude observationnelle de l'US VICTORY<sup>14</sup> (résultats décrits plus haut)
- d'une méta-analyse en réseau ayant comparé la tolérance du vedolizumab par rapport à celle des autres traitements de la MC<sup>23</sup>
- une revue de la littérature Bye et al 2016<sup>24</sup>
- des données actualisées de pharmacovigilance.

### 9.2.1 Résultats de l'étude GEMINI LTS

Les modalités de cette étude ont été décrites plus haut (paragraphe 9.1.3)

Les EI les plus fréquents ont été les exacerbations de MC (39 %), les arthralgies (26 %), les rhinopharyngites (25 %), les douleurs abdominales (22 %) et les céphalées (23 %). Les EI liés au traitement les plus fréquents ont été infectieux (21 %) et gastro-intestinaux (15 %). Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été rapporté chez 16 % des patients, les plus fréquents étaient les EI gastro-intestinaux et les exacerbations de MC. Des tumeurs bénignes ou malignes ont été rapportées chez 72 patients dont 16 ont été considérés comme liés au traitement. Des symptômes neurologiques ont été rapportés chez 134 patients mais aucun cas de leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) n'a été confirmé après IRM et ponction lombaire. Cinq décès ont été rapportés dont 1 chez un patient en échec d'anti-TNF et un décès lié au traitement (néoplasie hépatique).

### 9.2.2 Analyse combinée de tolérance<sup>25</sup>

Une analyse combinée des données de tolérance issues des 6 études du plan de développement clinique du vedolizumab dans le traitement de la MC et de la RCH (2 études de phase II : C13002 et C13004 et 4 études de phase III : GEMINI I, GEMINI II, GEMINI III et GEMINI LTS) a été réalisée. La date de gel de base pour l'étude d'extension ouverte GEMINI LTS était le 27 juin 2013. Les données ont porté sur 2830 patients exposés au vedolizumab (4 000 patient-années, durée médiane d'exposition de 1977 jours soit environ 5,5 ans). Il n'a pas été mis en évidence d'EI non connu, aucun cas de LEMP n'a été observé. L'incidence des EI ajustée selon la durée d'exposition était de 292,8 pour 100 patients-années chez les patients atteints de MC exposés au vedolizumab. Pour ces patients, les EI les plus fréquemment rapportés étaient des infections en particulier gastro-intestinales. Dix-huit cas de cancers ont été rapportés chez les patients atteints de MICI (MC ou de RCH), 13 décès ont été rapportés dont 9 chez des patients atteints de MC.

#### Méta-analyse de tolérance du vedolizumab par rapport aux autres traitements (Mocko et al)<sup>23</sup>

Une méta-analyse en réseau selon une approche Bayésienne des études cliniques randomisées et de leurs extensions ayant évalué la tolérance du vedolizumab, infliximab, adalimumab et golimumab publiées jusqu'au 22 août 2016 a été réalisée. Seize études cliniques randomisées avec un suivi d'au moins 52 semaines ont été incluses dans la méta-analyse en réseau. Parmi ces études, 9 ont été réalisées dans la MC :

- Infliximab : 3 études incluant ACCENT I et ACCENT II ;
- Adalimumab : 3 études incluant CHARM et CLASSIC II ;
- Golimumab : 0 étude ;
- Vedolizumab : 1 étude, GEMINI II ;
- Certolizumab pegol : 2 études, PRECISE 1 et PRECISE II.

Les résultats ont suggéré l'absence de différence significative en termes d'incidence de survenue d'EI entre les différents traitements.

<sup>22</sup> Colombel JF et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut. 2017;66(5):839-851.

<sup>23</sup> Mocko P, Kawalec P, Pilc A. Safety Profile of Biologic Drugs in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: a Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Drug Invest. 2017;37:25-37.

<sup>24</sup> Bye WA et al. Systematic review: the safety of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46:3-15.

<sup>25</sup> Colombel JF et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut. 2017;66:839-51.

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu des potentiels risques de biais, de l'absence de différence statistique ne permettant pas de conclure et de la conclusion des auteurs qui est la suivante : « des études supplémentaires sont nécessaires notamment des études de comparaison directe entre les différents traitements ».

#### Revue de la littérature Bye et al 2016<sup>24</sup>

Une revue systématique de la littérature sur les données de tolérance du vedolizumab a été réalisée en 2016. Elle a inclus 6 études cliniques et 9 études de cohorte incluant l'étude observationnelle française du GETAID, les études américaines et l'étude allemande précédemment décrites. Elle a porté sur 2830 patients. L'incidence des EI infectieux a été estimée à 63,5 pour 100 patients-année. Un signal de complications post-opératoires a été identifié mais nécessite des évaluations complémentaires.

#### Données de pharmacovigilance

Les données de pharmacovigilance disponibles depuis la précédente évaluation par la Commission couvre les périodes du 20 mai 2014 au 19 novembre 2016.

Depuis sa commercialisation, 77 382 patients ont été traités par vedolizumab, dont 36 % en Europe. Aucun EI non précédemment identifié n'a été mis en évidence toutefois une mise à jour du PGR a été effectuée à la demande du PRAC.

#### Plan de gestion des risques (PGR)

Suite à l'évaluation du dernier PSUR couvrant la période du 20 mai 2015 au 19 novembre 2015, une action réglementaire a été prise et proposée pour des raisons de sécurité : le PGR européen a été mis à jour pour inclure les « lésions hépatiques »<sup>26</sup> comme un risque potentiel important, suite à une demande du PRAC. Le RCP est demeuré inchangé.

Un résumé des risques importants identifiés, potentiellement importants ou pour lesquels des données manquantes du PGR d'ENTYVIO (version en vigueur datée du 4 octobre 2016) est présenté dans le tableau 3 ci-dessous.

**Tableau 3. Résumé des risques de tolérance identifiés, potentiellement importants ou pour lesquels des données restent manquantes à l'heure actuelle présenté dans le PGR de la spécialité ENTYVIO**

<b>Risques de tolérance importants identifiés</b>	Réactions liées à la perfusion et réactions d'hypersensibilité Infection des voies respiratoires supérieures (y compris bronchite, grippe, rhinopharyngite et sinusite)
<b>Risques de tolérance potentiellement importants</b>	Infections <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infections gastro-intestinales et infections systémiques (graves ou non) contre lesquelles l'intestin constitue une barrière défensive</li> <li>• Autres infections graves, y compris infections opportunistes telles que les LEMP</li> </ul> Utilisation hors AMM <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rectocolite hémorragique et MC légère</li> <li>• Enfants et adolescents</li> <li>• Utilisation concomitante avec d'anti-TNF</li> </ul> Cancers « <b>Lésion hépatique</b> »
<b>Informations importantes manquantes concernant la tolérance</b>	Utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement. Utilisation chez les patients pédiatriques Utilisation chez les patients âgés Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale Utilisation chez les patients atteints de troubles cardiaques Tolérance à long terme Patients précédemment exposés au natalizumab ou au rituximab

Des études incluant des évaluations de la tolérance sont en cours, cf. rubrique 10.5.

## 09.3 Données d'utilisation

<sup>26</sup> Élévations de transaminases et/ou de bilirubine avec symptomatologie associée d'hépatite (malaise, nausées, vomissements, douleur abdominale, anorexie).

Entre septembre 2014 et avril 2017, 35 883 flacons d'ENTYVIO ont été commercialisés en France. Le nombre de patients actuellement traités par ENTYVIO pour une MICI est estimé à 2 200 et celui pour une MC à 1 053 soit 48 % des patients traités par ENTYVIO (source : IMS, GERS, PMSI). Le faible nombre d'informations disponibles ne permet pas l'analyse qualitative des données d'utilisation.

## 09.4 Résumé & discussion

La réévaluation du service médical rendu d'ENTYVIO dans la population limitée aux seuls patients atteints de MC en échec d'au moins un anti-TNF (3<sup>ème</sup> ligne), s'est appuyée essentiellement sur les données suivantes :

- L'analyse complémentaire de faible niveau de preuve des données des études pivots GEMINI III et GEMINI II ayant évalué le vedolizumab dans la population limitée aux patients en échec d'un anti-TNF (visée par la présente réévaluation) qui suggère un effet retardé du vedolizumab dans l'étude GEMINI III et démontrent un effet sur le maintien de la rémission dans l'étude GEMINI II,
- Les données de suivi à environ 5 ans issues de l'extension de ces études suggérant un maintien de l'effet en termes de réponse et de rémission clinique ainsi que de qualité de vie,
- les données issues de l'ATU de cohorte et de son extension, qui ont permis de disposer de données d'efficacité et de tolérance en vie réelle française,
- les données de tolérance portant sur 2830 patients exposés au vedolizumab pendant 5 ans au maximum qui n'ont pas mis en évidence de signal de tolérance susceptible de remettre en cause le rapport bénéfice/risque de cette spécialité. A noter que le PGR a été mis à jour pour intégrer le risque de lésion hépatique (élévations de transaminases et/ou de bilirubine) comme risque important identifié.

### Données manquantes :

La méta-analyse de comparaison indirecte fournie par le laboratoire ne permet pas une évaluation sans biais de la quantité d'effet d'ENTYVIO comparativement à celle des anti-TNF, une comparaison directe demeure nécessaire d'autant qu'elle est réalisable et prévue par le laboratoire dans la RCH.

### Discussion de l'impact de santé publique :

Prenant en compte, malgré leurs faiblesses méthodologiques, les données d'efficacité et de tolérance du vedolizumab dans la MC issues des études cliniques et des données de vie réelle, la Commission de la transparence a estimé qu'ENTYVIO est susceptible d'apporter une réponse au besoin médical identifié dans la MC réfractaire aux anti-TNF pour lesquels une seule alternative est disponible (STELARA).

## 09.5 Programme d'études

Plusieurs études d'efficacité et/ou de tolérance sont actuellement en cours avec le vedolizumab dans les MICI. A noter que sur la base du plan de développement fourni, l'étude d'efficacité versus un anti-TNF (l'adalimumab) n'est prévue que dans la RCH.

Etudes actuellement en cours évaluant l'efficacité et/ou la tolérance d'ENTYVIO chez des patients atteints de MC:

- VERSIFY : étude de phase IIIb, ouverte dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité d'ENTYVIO sur la cicatrisation muqueuse. Il est prévu une durée de 26 semaines suivie d'une période d'extension de 26 semaines et d'un suivi de tolérance de 6 mois. La fin de l'étude est prévue pour mars 2018.
- VISIBLE CD : 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 en forme sous cutanée, en traitement d'entretien chez des patients

atteints de MC. La durée prévue est de 52 semaines avec une période de suivi supplémentaire de 18 semaines. La fin de l'étude est prévue pour octobre 2019.

- **VISIBLE OLE** : étude d'extension ouverte, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance à long terme et l'efficacité d'ENTYVIO chez les patients atteints de MC (patients inclus dans l'étude VISIBLE CD) et de RCH (patients inclus dans l'étude VISIBLE UC). La fin de l'étude est prévue pour avril 2021.

Etudes sont également actuellement en cours afin d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance d'ENTYVIO chez des patients atteints de RCH :

- **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 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.
- **VARSITY** : étude de phase IIIb, en double aveugle, multicentrique, randomisée versus adalimumab, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité (critère principal : rémission clinique à 52 semaines) et la tolérance d'ENTYVIO par rapport à HUMIRA chez des patients atteints de RCH. La fin de l'étude est prévue pour juin 2018.

Etudes de suivi particulier de pharmacovigilance en cours sont :

- **GEMINI LTS** : étude ouverte de phase III, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance à long terme et l'efficacité d'ENTYVIO dans la MC et la RCH. Le rapport final prévu en fin décembre 2018.
- Une étude de tolérance post-AMM (PASS, Postauthorisation Safety Study) a été proposée par le laboratoire TAKEDA dans le cadre de la procédure d'AMM d'ENTYVIO. Il s'agit d'une étude prospective observationnelle de tolérance du vedolizumab versus d'autres agents biologiques dans les maladies inflammatoires de l'intestin (étude MLN-002\_401). Le rapport final est prévu en 2022.
- **Lactation** : étude ouverte, multicentrique dont l'objectif est 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. Le rapport final est prévu en 2018.
- **OTIS** : registre d'exposition au vedolizumab au cours des grossesses. Le rapport final est prévu en 2021.

#### Plan d'investigation pédiatrique

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 chez ces enfants.

Le rapport final des études Hubble et HubbleZoom est prévu pour fin 2020.

## 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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).

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.

## 011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 011.1 Service Médical Rendu

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

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Chez les patients en échec des anti-TNF, il existe une seule alternative médicamenteuse ayant l'AMM, l'ustékinumab (STELARA).

► 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).

#### ► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence et gravité de la maladie de Crohn,
- du besoin identifié pour les patients en impasse thérapeutique réfractaires ou intolérants aux traitements actuellement disponibles;
- de la réponse susceptible d'être apportée par ENTYVIO au besoin médical essentiellement chez les patients en échec d'anti-TNF mais,
- des données disponibles ne permettant pas d'établir l'impact supplémentaire d'ENTYVIO sur la morbidité et la qualité de vie par rapport aux alternatives actuellement disponibles (anti-TNF et ustékinumab).

La spécialité ENTYVIO n'est pas susceptible d'avoir un intérêt en santé publique supplémentaire dans la maladie de Crohn en échec d'au moins un anti-TNF.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ENTYVIO dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère est :**

- **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,**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies disponibles, chez les patients naïfs d'anti-TNF.**

## 012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

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 maladie de Crohn modérée à sévère uniquement 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 aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la maladie de Crohn modérée à sévère chez les patients naïfs d'anti-TNF.

### ► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats des études en cours ou planifiées indiquées dans la rubrique 9.5.