

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 11 mars 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : SSAS2106261A

Le ministre de l'économie, des finances et de la relance et le ministre des solidarités et de la santé,
Vu le code de la santé publique ;
Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 162-17 et R. 163-2 à R. 163-14 ;
Vu l'arrêté du 26 juin 2006 pris pour l'application de l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale ;
Vu l'avis de la Commission de la transparence,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 est modifiée conformément aux dispositions qui figurent en annexe I. La fiche d'information thérapeutique prévue à l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale pour ENTYVIO figure en annexe II du présent arrêté.

Art. 2. – Le présent arrêté prend effet à compter du quatrième jour suivant la date de sa publication au *Journal officiel*.

Art. 3. – Le présent arrêté sera publié ainsi que ses annexes au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 11 mars 2021.

*Le ministre des solidarités
et de la santé,*

Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,*
N. LABRUNE

*La sous-directrice de la politique
des produits de santé et de la qualité
des pratiques et des soins,*
H. MONASSE

*Le ministre de l'économie,
des finances et de la relance,*
Pour le ministre et par délégation :
*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,*
N. LABRUNE

ANNEXES

ANNEXE I

(4 inscriptions)

Sont inscrites sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux les spécialités suivantes.

Les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont, pour les spécialités visées ci-dessous :

- traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les adultes ayant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un anti-TNF α (2^e ligne et 3^e ligne de traitement) ;

- traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les adultes ayant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et à au moins un anti-TNF α (3^e ligne de traitement).

Code CIP	Présentation
34009 302 086 4 9	ENTYVIO 108 mg (vedolizumab), solution injectable, 0,68 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires TAKEDA FRANCE SAS)
34009 302 086 6 3	ENTYVIO 108 mg (vedolizumab), solution injectable, 0,68 ml en seringue préremplie (B/2) (laboratoires TAKEDA FRANCE SAS)
34009 302 086 7 0	ENTYVIO 108 mg (vedolizumab), solution injectable, 0,68 ml en stylo prérempli (B/1) (laboratoires TAKEDA FRANCE SAS)
34009 302 086 8 7	ENTYVIO 108 mg (vedolizumab), solution injectable, 0,68 ml en stylo prérempli (B/2) (laboratoires TAKEDA FRANCE SAS)

Ces spécialités sont prescrites conformément à la fiche d'information thérapeutique figurant à l'annexe II.

ANNEXE II

FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

ENTYVIO (VEDOLIZUMAB)

(Laboratoire TAKEDA FRANCE SAS)

Médicament d'exception

Ce médicament est un médicament d'exception car il est particulièrement coûteux et d'indications précises (cf. article R. 163-2 du code de la sécurité sociale).

Pour ouvrir droit à remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception (www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/formulaires/S3326.pdf) sur laquelle le prescripteur s'engage à respecter les seules indications mentionnées dans la présente fiche d'information thérapeutique qui peuvent être plus restrictives que celles de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

ENTYVIO 108 mg, solution injectable en seringue préremplie

B/1 seringue préremplie (CIP : 34009 302 086 4 9)

B/2 seringues préremplies (CIP : 34009 302 086 6 3)

ENTYVIO 108 mg, solution injectable en stylo prérempli

B1 stylo prérempli (CIP : 34009 302 086 7 0)

B/2 stylos préremplis (CIP : 34009 302 086 8 7)

1. Indications remboursables (*)

- traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les adultes ayant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un anti-TNF α (2^e ligne et 3^e ligne de traitement) ;
- traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les adultes ayant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et à au moins un anti-TNF α (3^e ligne de traitement).

2. Conditions de prescription et de délivrance (**)

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie ou en médecine interne.

3. Modalités d'utilisation (**)

Cf. RCP.

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

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

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

4. Stratégie thérapeutique (*)

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

4.1. Rectocolite hémorragique (RCH)

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

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

Deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNF α 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'infiximab étant le traitement biologique recommandé (avis d'expert).

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

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

Place du médicament

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

Deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNF α 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'infiximab étant le traitement biologique recommandé (avis d'expert).

4.2. Maladie de Crohn (MC)

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

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

Chez certains patients, il peut être observé, une absence ou insuffisance de réponse initiale, une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement par anti-TNF α . 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 α voire ajout d'immunosuppresseurs ;
- changement pour un 2^e anti-TNF α ;
- voire reprise du 1^{er} anti-TNF α administré en cas d'échec d'un 2^e anti-TNF α ;
- recours à un médicament biologique ayant une autre cible que le TNF α .

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

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

Place du médicament

La spécialité ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) par voie SC est une alternative à la voie IV du vedolizumab déjà disponible. Sa place dans la stratégie de prise en charge de la MC est identique à celle de la voie IV. Elle doit être réservée au traitement de 3^e ligne à savoir chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, contre-indication ou intolérance) d'un traitement conventionnel et d'au moins un anti-TNF α . Chez les patients naïfs

d'anti-TNF α (2^e ligne de traitement, après échec des traitements conventionnels), en l'absence de comparaison à un anti-TNF α , la place de cette spécialité par rapport aux anti-TNF α ne peut être précisée.

5. SMR/ASMR (*)

Service médical rendu

La commission de la Transparence a évalué ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) par voie SC le 9 septembre 2020. Elle s'est prononcée de la façon suivante :

Rectocolite hémorragique

Le service médical rendu est Important dans l'indication de l'AMM.

Maladie de Crohn

Le service médical rendu est :

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

Amélioration du service médical rendu

Rectocolite hémorragique

Compte tenu :

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

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

Maladie de Crohn

Compte tenu :

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

ENTYVIO 108 mg (vedolizumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ENTYVIO 300 mg (vedolizumab) par voie intraveineuse dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère en 3^e ligne de traitement, chez les adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, contre-indication ou intolérance) d'un traitement conventionnel et d'au moins un anti-TNF α .

6. Prix et remboursement des présentations disponibles

Coût du traitement :

N° CIP	Présentation	PPTC
34009 302 086 4 9	ENTYVIO 108 mg (vedolizumab), solution injectable, 0,68 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires TAKEDA FRANCE SAS)	446,93 €
34009 302 086 6 3	ENTYVIO 108 mg (vedolizumab), solution injectable, 0,68 ml en seringue préremplie (B/2) (laboratoires TAKEDA FRANCE SAS)	870,66 €
34009 302 086 7 0	ENTYVIO 108 mg (vedolizumab), solution injectable, 0,68 ml en stylo prérempli (B/1) (laboratoires TAKEDA FRANCE SAS)	446,93 €
34009 302 086 8 7	ENTYVIO 108 mg (vedolizumab), solution injectable, 0,68 ml en stylo prérempli (B/2) (laboratoires TAKEDA FRANCE SAS)	870,66 €

Taux de remboursement : 65 %.

Ce taux ne tient pas compte des exonérations liées aux conditions particulières de prise en charge de l'assuré (ALD, invalidité...).

(*) Cf. avis de la CT du 15/04/2020, consultable sur le site de la HAS :

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5267/actes-medicaments-dispositifs-medicaux?cid=c_5267.

(**) Cf. RCP :

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php> ;

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

Base de données publique des médicaments :

<http://www.medicaments.gouv.fr>.

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à la Haute Autorité de santé, DEMESP, 5, avenue du Stade-de-France, 93218 Saint-Denis-La-Plaine Cedex.

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