

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 Janvier 2015

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 19 novembre 2014
a fait l'objet d'une audition le 7 janvier 2015.*

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

DCI	vedolizumab
Code ATC	L04AA33 (Agent immunosuppresseur sélectif, biomédicament)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« <u>Rectocolite hémorragique</u> Traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel <u>ou</u> par anti-TNFα (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).</p> <p><u>Maladie de Crohn</u> Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel <u>ou</u> par anti-TNFα (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha). »</p>

SMR	<p>Dans le traitement de la RCH active modérée à sévère :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>important</u> chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs <u>et</u> des anti-TNF et ; - <u>insuffisant</u> chez les patients naïfs d'anti-TNF. <p>Dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>modéré</u> chez les patients en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs <u>et</u> des anti-TNF dans l'attente de données d'efficacité et de tolérance complémentaires et ; - <u>insuffisant</u> chez les patients naïfs d'anti-TNF.
ASMR	<p><u>RCH</u> Patients en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs <u>et</u> des anti-TNF Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence d'alternative médicamenteuse disponible ; - 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 ; <p>la Commission de la transparence considère que la spécialité 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 <u>et</u> des anti-TNF.</p> <p>Patients naïfs d'anti-TNF : sans objet</p> <p><u>Maladie de Crohn</u> Patients en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs <u>et</u> des anti-TNF Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence d'alternative médicamenteuse disponible ; - 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; - de l'étude GEMINI III réalisée majoritairement chez des patients en échec des anti-TNF qui n'a pas montré de différence versus placebo sur le critère principal à savoir la rémission clinique à S6 ; <p>La Commission de la transparence considère que la spécialité 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 <u>et</u> des anti-TNF.</p> <p>Patients naïfs d'anti-TNF : sans objet</p>
Recommandation de la Commission	<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). De plus, elle souhaite disposer de 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>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	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 <u>et</u> par anti-TNFα (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>

Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Agent immunosuppresseur L04A Agent immunosuppresseur L04AA Agent immunosuppresseur sélectif L04AA33 vedolizumab
--------------------	---

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'agrément aux Collectivités d'une nouvelle biothérapie ayant un mécanisme d'action différent de celui des anti-TNF dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Le principe actif d'ENTYVIO, le vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 produit dans les cellules d'ovaires de hamster chinois. Son mécanisme d'action est ciblé sur l'intestin : il se lie à l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ humaine et entraîne l'inhibition de sa liaison à la molécule d'adhérence MadCAM-1 préférentiellement exprimée au niveau des vaisseaux sanguins et lymphatiques du tractus gastro-intestinal, impliquée dans le processus inflammatoire des MICI.

L'indication de l'AMM d'ENTYVIO (naïfs ou en échec¹ des traitements conventionnels et des anti-TNF) est plus large que celle de l'ATU. En effet l'ATU était réservée aux patients en échec des traitements conventionnels et des anti-TNF.

Comme REMICADE, ENTYVIO s'administre en perfusion I.V. et est réservé à l'usage hospitalier.

¹ défini comme une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Rectocolite hémorragique

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

04 POSOLOGIE

« Le traitement par ENTYVIO 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. La notice et la carte d'alerte patient doivent être fournies aux patients. »

Rectocolite hémorragique

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

La poursuite du traitement devra être attentivement reconsidérée si aucun bénéfice thérapeutique n'est observé à la 10^{ème} 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.

Ré-administration du traitement

Après une interruption de traitement, si une reprise est nécessaire, 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 lors de la réadministration du vedolizumab, sans augmentation manifeste des événements indésirables ou des réactions liées à la perfusion.

Maladie de Crohn

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^{ème} semaine. À partir de la 14^{ème} 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^{ème} 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 réadministration 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 réadministration du vedolizumab, sans augmentation manifeste des événements indésirables ou des réactions liées à la perfusion. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

05.1 Stratégie thérapeutique actuelle

Les MICI regroupent deux maladies différentes : la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn.

La RCH est caractérisée par une inflammation diffuse et continue de la muqueuse, limitée au colon 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 du traitement de la RCH est d'obtenir une rémission clinique prolongée sans corticoïdes et une cicatrisation endoscopique et histologique des lésions.

Selon la conférence de consensus européenne ECCO² et le guide ALD³ 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 (3) anti-TNF sont actuellement remboursables dans cette indication : REMICADE (infliximab, administré par voie intraveineuse toutes les 8 semaines), HUMIRA (adalimumab, administré par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines) et SIMPONI (golimumab, administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines). Ils doivent être réservés au traitement de la RCH chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

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 subtotalite ou coloproctectomie). 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.

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire intestinale pouvant atteindre n'importe quel segment du tube digestif et pouvant s'accompagner de manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, oculaires, générales...).

C'est une maladie chronique évoluant par poussées, alternant avec des phases de rémission.

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 (hépatogastroentérologue, chirurgien digestif, rhumatologue...).

² 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.

³ Guide ALD 24, rectocolite hémorragique évolutive, HAS, mai 2008

L'objectif du traitement de la maladie de Crohn selon la conférence 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 5-aminosalicylés, corticoïdes, immunosuppresseurs. L'emploi des anti-TNF (infliximab et adalimumab) est réservé aux échecs ou aux intolérances aux immunosuppresseurs.

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

05.2 Besoin thérapeutique actuel dans ces 2 MICI

Il peut être observé chez certains patients, une absence de réponse primaire, 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, diverses attitudes thérapeutiques d'optimisation du traitement sont mises en oeuvre, telles que :

- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNF voire ajout d'immunosuppresseurs,
- recours à un deuxième anti-TNF (3 anti-TNF sont disponibles dans le traitement de la RCH et 2 dans la maladie de Crohn),
- voire reprise du 1^{er} anti-TNF administré en cas d'échec d'un 2^{ème} anti-TNF.

Malgré ces mesures, certains patients sont en impasse thérapeutique. Il existe de ce fait un besoin médical dans la prise en charge des MICI pour lesquelles les traitements actuellement disponibles et les diverses stratégies de traitement mises en oeuvre n'apportent pas de réponse satisfaisante. Ainsi, une ATU a été accordée au vedolizumab chez les patients en échec des immunosuppresseurs et des anti-TNF.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 RCH

En échec⁴ des traitements conventionnels :

Les comparateurs sont les anti-TNF ayant l'AMM dans cette indication : HUMIRA (date de l'AMM initiale dans la RCH : avril 2012), SIMPONI (septembre 2013), REMICADE (janvier 2006), cf. tableau ci-après pour le rappel de leurs indications, SMR et ASMR.

Pour information, deux biosimilaires de REMICADE (INFLECTRA et REMSIMA en septembre 2013) ont obtenu une AMM et sont en cours d'évaluation par la Commission de la transparence.

En échec des traitements anti-TNF :

Aucun médicament n'a spécifiquement l'AMM dans cette indication.

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).

6.1.2 Maladie de Crohn

En échec des traitements conventionnels :

Les comparateurs sont les anti-TNF ayant l'AMM dans cette indication : HUMIRA (AMM de juin 2007) et REMICADE (AMM d'août 1999).

Pour information, deux biosimilaires de REMICADE (INFLECTRA et REMSIMA) ont obtenu une AMM et sont en cours d'évaluation par la Commission de la transparence.

En échec des traitements anti-TNF :

Aucun médicament n'a spécifiquement l'AMM dans cette indication.

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).

06.2 Autres technologies de santé

La chirurgie

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

⁴ défini comme une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance.

Comparateurs dans la RCH en échec des traitements conventionnels :

DCI Spécialité Voie Laboratoire	Indications	Posologie	Date de l'avis pertinent de la CT	SMR	ASMR
infliximab REMICADE 100 mg IV MSD France	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	5 mg/kg en perfusion IV puis 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.	Dernier avis : 07/05/2014 1 ^{ère} évaluation : avis du 18/07/2007	Important	Confirmation de l'ASMR octroyée en 2007 REMICADE (infliximab) apporte une ASMR importante (niveau II)
adalimumab HUMIRA 40 mg SC AbbVie	Idem REMICADE	induction : 160 mg à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2. Entretien : 40 mg/deux semaines toutes les semaines pour certains patients	03/10/2012	Important	V dans la prise en charge
golimumab SIMPONI 50 et 100 mg SC MSD France	Idem REMICADE	Moins de 80 kg : 200 mg à S0 puis 100 mg S2 puis 50 mg toutes les 4 semaines. 80 kg ou plus : 200 mg à S0 puis 100 mg S2 puis 100 mg toutes les 4 semaines.	19/02/2014	Important	V compte tenu -des données d'efficacité et de tolérance versus placebo, - de l'absence de données comparatives directes versus les autres anti-TNF notamment l'infliximab

<p>adalimumab</p> <p>HUMIRA</p> <p>40 mg</p> <p>SC</p> <p>AbbVie</p>	<p>Traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué</p>	<p>24/10/2007 (inscription forme sévère)</p> <p>24/07/2013 (extension formes modérées)</p>	<p>Important</p>	<p>HUMIRA (adalimumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à REMICADE (infliximab) (ASMR V, inexistante)</p>
--	---	--	------------------	--

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

ENTYVIO a l'AMM aux USA.

Selon les informations transmises par le laboratoire, à la date de rédaction de ce document, ENTYVIO est pris en charge sans restriction dans l'ensemble des indications de l'AMM dans les pays suivants :

pays	date de prise en charge	statut de prise en charge
Finlande	12/06/2014	remboursé, produit hospitalier
UK	20/06/2014	remboursé mais évaluation en cours par NICE
Danemark	07/07/2014	remboursé, produit hospitalier
Allemagne	15/07/2014	remboursé
Norvège	28/08/2014	remboursé, produit hospitalier
Pays-Bas	01/10/2014	remboursé, produit hospitalier

A noter que son évaluation par le NICE est en cours.

De plus, en Autriche depuis juillet et en Slovénie depuis septembre 2014, ENTYVIO est mis à la disposition des patients sans remboursement dans l'attente de l'obtention du remboursement (décision attendue en 2015).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de la demande d'inscription aux collectivités de la spécialité ENTYVIO (vedolizumab), le laboratoire a fourni 3 études de phase III d'efficacité du vedolizumab versus placebo dont :

- une étude dans l'indication RCH, l'étude GEMINI I qui a évalué l'efficacité du vedolizumab en traitement d'induction et d'entretien chez des patients en échec d'au moins un traitement conventionnel (corticoïdes, immunomodulateurs) ou en échec d'un anti-TNF (l'infliximab) ;
- deux études dans la maladie de Crohn, l'étude GEMINI II qui a évalué l'efficacité du vedolizumab en traitement d'induction et d'entretien chez des patients naïfs ou en échec des anti-TNF et l'étude GEMINI III qui a évalué son efficacité en traitement d'induction chez des patients majoritairement en échec des anti-TNF.

De plus, le laboratoire a fourni :

- la phase d'extension ouverte (étude C13008) qui a inclus des patients issus de ces 3 études ainsi que d'une étude de phase II. Son objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme du vedolizumab, cette étude est en cours, seuls des résultats intermédiaires sont présentés;
- une méta-analyse en réseau de comparaison indirecte des biomédicaments dont le vedolizumab dans la RCH uniquement chez des patients naïfs d'anti-TNF.

08.1 Efficacité

8.1.1 RCH

8.1.1.1 Etude clinique GEMINI I⁵

Cette étude a été réalisée entre janvier 2009 et mars 2012. A cette période, l'infliximab était le seul anti-TNF à disposer d'une AMM dans cette indication. L'AMM européenne d'HUMIRA dans la RCH

⁵ Feagan BG et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013 22;369:699-710.

date d'avril 2012 et celle de SIMPONI de septembre 2013. En conséquence, l'efficacité du vedolizumab n'a pas été évaluée chez des patients en échec de ces 2 anti-TNF mais uniquement de l'infliximab.

Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité du traitement d'induction et d'entretien par vedolizumab
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, en 2 phases (induction et entretien), avec 2 cohortes de patients
Critères d'inclusion	<p>Patients ayant une RCH :</p> <ul style="list-style-type: none"> - diagnostiquée depuis au moins 6 mois - active modérée à sévère (définie par un score de Mayo⁶ entre 6 et 12 avec un sous-score endoscopique ≥ 2 au cours des 7 jours précédant la 1^{ère} dose de traitement de l'étude) - étendue (≥ 15 cm de côlon malade) <p>Patients ayant eu, au cours des 5 dernières années, au moins 1 échec (défini comme étant une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance) à un traitement standard de la RCH incluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les corticoïdes (pour les sites en dehors des USA uniquement) <ul style="list-style-type: none"> • Signes et symptômes de maladie active persistante malgré un traitement d'induction d'au moins 4 semaines par une dose équivalente à 30 mg/j de prednisolone per os pendant 2 semaines ou en IV pendant une semaine ou • 2 échecs à la réduction des corticostéroïdes en dessous d'une dose équivalente à 10 mg/jour per os de prednisolone ou • Intolérance comprenant de manière non limitative syndrome de Cushing, ostéopénie/ostéoporose, hyperglycémie, insomnie, infection - les immunomodulateurs <ul style="list-style-type: none"> • Signes et symptômes de maladie active persistante malgré un traitement d'au moins 8 semaines d'azathioprine per os ($\geq 1,5$ mg/kg/j) ou de 6-mercaptopurine ($\geq 0,75$ mg/kg/j) ou • Intolérance (comprenant, de manière non limitative, nausées/vomissements, douleur abdominale, pancréatite, anomalies de la fonction hépatique, lymphopénie, infection) <p>ou anti-TNFα (infliximab)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signes et symptômes de maladie active persistante malgré un traitement d'induction d'au moins 4 semaines d'infliximab IV (5 mg/kg) 2 doses espacées d'au moins 2 semaines ou • Récidive des symptômes au cours de la phase d'entretien suivant un bénéfice clinique (l'arrêt de traitement malgré un bénéfice clinique ne remplit pas ce critère) ou • Intolérance à l'infliximab (comprenant de manière non limitative réaction liée à la perfusion, démyélinisation, insuffisance cardiaque congestive, infection) <p>L'inclusion des patients ayant précédemment été exposés à un anti-TNFα était limitée à au maximum 50% de l'effectif. Une stratification sur ce critère a été réalisée.</p>
Critères de non inclusion	<p>Traitement dans les 30 jours par ciclosporine</p> <p>Traitement dans les 60 jours précédant l'inclusion par infliximab ou tout autre traitement expérimental biologique</p> <p>Toute exposition précédente au natalizumab, efalizumab ou rituximab</p>
Groupes de traitement	<p>Phase d'induction : perfusion IV de 30 mn aux semaines 0 et 2 de Vedolizumab 300 mg ou Placebo</p> <p>Phase d'entretien :</p> <p>perfusion IV de 30 min entre les semaines 6 à 50 de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vedolizumab 300 mg toutes les 4 semaines - Vedolizumab 300 mg toutes les 8 semaines + placebo lors des autres visites - Placebo.
Traitements concomitants	Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes ou d'immunomodulateurs par voie orale étaient autorisées.

⁶ Le score Mayo d'activité de la RCH prend en compte :

- Fréquence des selles - 0 (normal) à 3 (1 = 1-2, 2 = 3-4, 3 = 5 ou plus)
- Saignement rectal - 0 (absent) à 3 (évacuation de sang pur)
- Recto-sigmoïdoscopie - 0 (normal) à 3 (anomalies sévères)
- Appréciation globale par le médecin - 0 (normal) à 3 (maladie sévère)

Le score total varie donc de 0 à 12. La rectocolite est considérée comme inactive si le score Mayo ≤ 2 points.

Activité faible : score Mayo 3-5 points, Activité modérée : 6-10 points, Activité sévère : 11-12 points

Critère de jugement principal	<p>Phase d'induction : réponse clinique à la semaine 6 (définie comme une réduction du score Mayo total ≥ 3 points et $\geq 30\%$ par rapport à l'initial et une baisse du sous-score d'hémorragie rectale ≥ 1 point ou du sous-score absolu d'hémorragie rectale ≤ 1 point)</p> <p>Phase d'entretien : rémission clinique à la semaine 52 (définie comme score mayo ≤ 2 et pas de sous-score >1).</p>
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Phase d'induction : rémission clinique, cicatrisation de la muqueuse à la semaine 6</p> <p>Phase d'entretien : réponse clinique prolongée (réponse à S6 et à S52), cicatrisation de la muqueuse, rémission clinique sans corticoïdes à la semaine 52, rémission clinique prolongée (rémission à S6 et à S52)</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Il était attendu un taux de réponse clinique de 35% avec le placebo et de 53% avec le vedolizumab au cours de la phase d'induction (soit une différence de 18%) et un taux de rémission clinique de 30% avec le placebo et de 50% avec le vedolizumab au cours de la phase d'entretien (soit une différence de 20%). Sur la base de ces hypothèses, 375 patients devaient être inclus dans la phase d'induction et 372 dans la phase d'entretien pour obtenir une puissance de 90% avec un risque alpha de 5%.</p>

Résultats :

Répartition des patients :

Un total de 1 406 patients avait été sélectionné pour être inclus dans cette étude. Parmi eux, 511 patients n'ont pas été retenus pour les raisons suivantes :

- 394 patients ne répondaient pas aux critères d'inclusion;
- 36 patients ont retiré leur consentement;
- 10 patients n'ont pas été retenus sur avis du sponsor de l'étude;
- 6 patients pour événements indésirables (EI) et;
- 65 patients pour raison inconnue.

Au total, 895 patients ont été inclus et randomisés dans l'étude. Deux cohortes ont été constituées, la cohorte 1 (traitée en double-aveugle par le vedolizumab ou le placebo) pour évaluer l'efficacité du vedolizumab en traitement d'induction et la cohorte 2 (ouverte, tous les patients ont été traités par le vedolizumab) dont l'objectif était d'augmenter la puissance de la phase d'entretien. Les critères d'inclusion dans les 2 cohortes étaient identiques.

Dans la cohorte 1, 374 patients ont été randomisés pour recevoir en traitement d'induction le placebo (n= 149) ou le vedolizumab 300 mg (n = 225), ces patients constituent la population ITT pour l'évaluation du traitement d'induction. La randomisation a été stratifiée sur l'utilisation concomitante ou non de corticoïdes, l'utilisation concomitante ou non d'immunosuppresseurs ou l'utilisation antérieure ou non d'anti-TNF.

Dans la cohorte 2, 521 patients ont reçu de manière ouverte le vedolizumab 300 mg en traitement d'induction aux semaines 0 et 2 (comme ceux de la cohorte 1 randomisés dans le groupe vedolizumab) mais n'ont pas été inclus dans l'analyse de l'efficacité en traitement d'induction en raison de la méthodologie ouverte.

Au cours de la phase d'entretien, tous les patients initialement inclus dans l'étude n'ont pas été inclus dans cette phase. Seuls 373 patients ayant préalablement reçu du vedolizumab dans l'une des 2 cohortes et identifiés comme répondeurs au vedolizumab (réponse clinique à S6) ont été randomisés pour recevoir le placebo ou le vedolizumab 300 mg soit toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines.

Caractéristiques des patients inclus :

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient comparables dans la cohorte 1 entre le groupe vedolizumab et le groupe placebo et comparables dans les 2 cohortes, cf. tableau 1 ci-après.

Tableau 1 : Principales caractéristiques des patients inclus dans l'étude GEMINI I

	Etude d'induction ITT			vedolizumab combiné (N=746)	Total (N=895)
	placebo (N=149)	vedolizumab Cohorte 1 (N=225)	vedolizumab Cohorte 2 (N=521)		
Age, années, moyenne (ET)	41,2 ± 12,5	40,1 ± 13,1	40,1 ± 13,3	40,1 ± 13,2	40,3 ± 13,1
Hommes, n (%)	92 (61,7)	132 (58,7)	301 (57,8)	433 (58,0)	525 (58,7)
Poids, kg, moyenne (ET)	72,4 ± 17,6	72,4 ± 17,1	74,2 ± 19,3	73,6 ± 18,7	73,4 ± 18,5
Ancienneté de la maladie, années, moyenne (ET)	7,1 ± 7,2	6,1 ± 5,1	7,2 ± 6,6	6,8 ± 6,2	6,9 ± 6,4
Score Mayo	8,6 ± 1,7	8,5 ± 1,8	8,6 ± 1,8	8,6 ± 1,8	8,6 ± 1,8
Score IBDQ⁷	126 ± 34	125 ± 35	121 ± 32	122 ± 33	122 ± 33
Site de la maladie					
Rectum ou côlon sigmoïde uniquement	22 (14,8)	25 (11,1)	69 (13,2)	94 (12,6)	116 (13,0)
Partie gauche du côlon	59 (39,6)	92 (40,9)	188 (36,1)	280 (37,5)	339 (37,9)
Proche de l'angle colique gauche	18 (12,1)	25 (11,1)	66 (12,7)	91 (12,2)	109 (12,2)
Pancolite	50 (33,6)	83 (36,9)	198 (38,0)	281 (37,7)	331 (37,0)
Traitements concomitants pour la RCH, n(%)					
Glucocorticoïdes uniquement	58 (39)	79 (35)	195 (37)	274 (37)	332 (37)
Immunosuppresseurs uniquement	18 (12)	28 (12)	113 (22)	141 (19)	159 (18)
Glucocorticoïdes + Immunosuppresseurs	26 (17)	47 (21)	76 (15)	123 (16)	149 (17)
Traitement précédent par anti-TNFα, n(%)	73 (49,0)	95 (42,2)	263 (50,5)	358 (48,0)	431 (48,2)
Echec à 1 traitement par anti-TNFα, n(%) :					
≥ 1 échec	63 (42)	82 (36)	222 (43)	304 (41)	367 (41)
Parmi lesquels					
• Réponse inadéquate	29 (46)	44 (54)	103 (46)	147 (48)	176 (48)
• Perte de réponse	26 (41)	32 (39)	83 (37)	115 (38)	141(38)
• EI inacceptables	8 (13)	6 (7)	36 (16)	42 (14)	50 (14)

En plus des traitements concomitants indiqués dans le tableau, au cours de la phase d'induction, 74% des patients recevaient un traitement par 5-ASA, essentiellement la mesalazine.

Résultats de la phase d'induction :

Répartition des patients :

Sur les 374 patients inclus dans l'analyse ITT de la phase d'induction, 94% ont terminé la phase d'induction, 57 patients (6%) ont arrêté le traitement dont 2% pour réponse insuffisante et 2% pour retrait du consentement.

Principaux résultats :

La supériorité du vedolizumab au placebo en termes de réponse clinique à S6 (critère principal) a été démontrée : différence absolue versus placebo de 21,7% [11,6;31,7], $p < 0,0001$. Sa supériorité par rapport au placebo a aussi été démontrée sur les critères secondaires.

Résultats de la phase d'entretien : cf. tableau 2.

⁷ Score du questionnaire des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Inflammatory Bowel Disease questionnaire IBDQ) est compris entre 32 et 224, avec les scores les plus élevés indiquant une meilleure qualité de vie

Répartition des patients :

La proportion d'arrêt de traitement a été importante au cours de cette phase. En effet, sur les 373 patients randomisés car répondeurs au traitement d'induction par vedolizumab à la semaine 6, 62% des patients du groupe placebo, 37% du groupe vedolizumab toutes les 8 semaines et 33% du groupe vedolizumab toutes les 4 semaines ont arrêté le traitement essentiellement pour réponse clinique insuffisante (48% dans le groupe placebo, 25% dans le groupe toutes les 8 semaines et 26% dans le groupe toutes les 4 semaines).

Principaux résultats :

La supériorité du vedolizumab au placebo en termes de rémission clinique à S52 (critère principal) a été démontrée.

En plus des résultats figurant dans les tableaux 2 et 3 ci-dessous, il convient de signaler qu'en ce qui concerne 2 autres critères secondaires, la rémission clinique durable et la rémission clinique sans corticoïdes :

- dans la population ITT, le vedolizumab (toutes les 8 semaines et toutes les 4 semaines) a été supérieur au placebo sur ces 2 critères mais;
- le vedolizumab toutes les 8 semaines n'a pas été supérieur au placebo sur ces 2 critères ni chez les patients en échec d'anti-TNF ni chez les naïfs ;
- le vedolizumab toutes les 4 semaines n'a pas été supérieur au placebo sur ces 2 critères chez les patients en échec d'anti-TNF mais l'a été chez les naïfs.

Conclusion sur les données d'efficacité dans la RCH

Les différences observées entre le vedolizumab et le placebo aussi bien en termes d'induction de la réponse et de la rémission clinique qu'en termes de maintien de cette réponse et de cette rémission sont cliniquement pertinentes et conformes à celles attendues et prises en compte pour le calcul du nombre de sujets nécessaires dans cette étude.

Les résultats des analyses prévues au protocole mais exploratoires dans les sous-populations de patients naïfs et de patients en échec d'anti-TNF sont à interpréter avec prudence. On peut retenir une démonstration de supériorité au placebo sur les critères principaux (réponse clinique à S6 et rémission clinique à S52) au cours des 2 phases (induction et entretien) dans ces 2 sous-populations.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité du vedolizumab dans le traitement d'induction de la RCH – Etude GEMINI I

Efficacité en induction (critères évalués à 6 semaines)									
Population totale (analyse principale) N=374				Analyse exploratoire sous groupe naïf d'anti-TNF			Analyse exploratoire sous groupe en échec d'anti-TNF		
A 6 semaines	vedolizumab (N=225)	placebo (N=149)	Différence absolue versus placebo, % [IC95%] p	vedolizumab (N=130)	placebo (N=76)	Différence absolue versus placebo, % [IC95%] p	vedolizumab (N=82)	placebo (N=63)	différence versus placebo % [IC95%] p
Réponse clinique⁸ N (%) [IC95%]	106 (47,1) [40,6 ; 53,6]	38 (25,5) [18,5 ; 32,5]	21,7 [11,6 ; 31,7] <0,0001	69 (53,1) [44,5 ; 61,7]	20 (26,3) [16,4 ; 36,2]	26,8 [13,7 ; 39,9] 0,0002	32 (39,0) [28,5 ; 49,6]	13 (20,6) [10,6 ; 30,6]	18,4 [3,9 ; 32,9] 0,0181
Rémission clinique, N (%) [IC95%]	38 (16,9) [12,0 ; 21,8]	8 5,4 [1,7 ; 9,0]	11,5 [4,7 ; 18,3] 0,0009	30 (23,1) [16,1 ; 31,3]	5 (6,6) [2,2 ; 14,7]	16,5 [2,4 ; 30,2] 0,0024	8 (9,8) [4,3 ; 18,3]	2 (3,2) [0,4 ; 11,0]	6,6 [-9,8 ; 22,8] NS
Cicatrisation de la muqueuse, N (%) [IC95%]	92 (40,9) [34,5 ; 47,3]	37 (24,8) [17,9 ; 31,8]	16,1 [6,4 ; 25,9] 0,0012	64 (49,2) [40,6 ; 57,8]	19 (25,0) [15,3 ; 34,7]	24,2 [11,2 ; 37,2] 0,0006	25 (30,5) [20,5 ; 40,5]	13 (20,6) [10,6 ; 30,6]	9,9 [-4,3 ; 24,0] NS

⁸ Critère principal de cette phase

Tableau 3 : Résultats d'efficacité du vedolizumab dans le traitement d'entretien de la RCH – Etude GEMINI I

Efficacité en entretien (critères évalués à 52 semaines)									
population totale (analyse principale) N=373				Analyse exploratoire sous groupe naïf d'anti-TNF			Analyse exploratoire sous groupe en échec d'anti-TNF		
Critère d'efficacité à 52 semaines	vedolizumab 8 semaines (N=122)	vedolizumab 4 semaines (N=125)	placebo (N=126)	vedolizumab 8 semaines (N=72)	vedolizumab 4 semaines (N=73)	placebo (N=79)	vedolizumab 8 semaines (N=43)	vedolizumab 4 semaines (N=40)	placebo (N=38)
Rémission clinique. n (%) [IC95%] différence versus placebo % [IC95%] p	51 (41,8) [33,1 ; 50,6] 26,1 [14,9 ; 37,2] <0,0001	56 (44,8) [36,1 ; 53,5] 29,1 [17,9 ; 40,4] <0,0001	20 (15,9) [9,5 ; 22,3]	33 (45,8) [34,3 ; 57,3] 26,8 [12,4 ; 41,2] 0,0004	35 (47,9) [36,5 ; 59,4] 29,0 [14,6 ; 43,3] 0,0002	15 (19,0) [10,3 ; 27,6]	16 (37,2) [23,0 ; 53,3] 31,9 [10,3 ; 51,4] 0,0006	14 (35,0) [20,6 ; 51,7] 29,7 [7,4 ; 49,4] 0,0012	2 (5,3) [0,6 ; 17,7]
réponse clinique maintenue, n (%) [IC95%] différence versus placebo	69 (56,6) [47,8 ; 65,4] 32,8 [20,8 ; 44,7] <0,0001	65 (52,0) [43,2 ; 60,8] 28,5 [16,7 ; 40,3] <0,0001	30 (23,8) [16,4 ; 31,2]	47 (65,3) [54,3 ; 76,3] 38,7 [24,0 ; 53,4] <0,0001	41 (56,2) [44,8 ; 67,5] 29,6 [14,6 ; 44,6] 0,0002	21 (26,6) [16,8 ; 36,3]	20 (46,5) [31,6 ; 61,4] 30,7 [11,8 ; 49,6] 0,0033	17 (42,5) [27,2 ; 57,8] 26,7 [7,5 ; 45,9] 0,0102	6 (15,8) [4,2 ; 27,4]
Cicatrisation de la muqueuse, n (%) [IC95%] différence versus placebo	63 (51,6) [42,8 ; 60,5] 32,0 [20,3 ; 43,8] <0,0001	70 (56,0) [47,3 ; 64,7] 36,3 [24,4 ; 48,3] <0,0001	25 (19,8) [12,9 ; 26,8]	43 (59,7) [48,4 ; 71,1] 35,7 [20,9 ; 50,4] <0,0001	44 (60,3) [49,0 ; 71,5] 36,2 [21,6 ; 50,9] <0,0001	19 (24,1) [14,6 ; 33,5]	18 (41,9) [27,0 ; 57,9] 34,0 [12,6 ; 53,2] 0,0005	19 (47,5) [31,5 ; 63,9] 39,6 [18,1 ; 58,5] 0,0001	3 (7,9) [1,7 ; 21,4]

8.1.1.2 Méta-analyse des biomédicaments chez les patients naïfs⁹

Une revue systématique et une méta-analyse en réseau des études cliniques randomisées, contrôlées versus placebo ou comparateur actif ayant évalué l'efficacité d'un biomédicament dans le traitement de la RCH active modérée à sévère naïve d'anti-TNF a été réalisée en se basant sur les données publiées jusqu'en décembre 2013. Huit (8) études randomisées¹⁰ en double aveugle et contrôlées ayant comparé l'adalimumab, le golimumab, l'infliximab et le vedolizumab au placebo ont été identifiées et retenues, aucune étude de comparaison directe n'a été retrouvée.

Les résultats ont confirmé l'efficacité des médicaments biologiques versus placebo. Les données de tolérance étaient limitées.

Selon les auteurs, les principales limites de cette méta-analyse en réseau (approche bayésienne) sont le nombre limité d'études incluses, l'absence de comparaison directe, les données des études d'entretien à risque important de biais (suivi inadéquat, données incomplètes). Les auteurs alertent sur le fait que les résultats ne peuvent pas être extrapolés aux patients en échec des anti-TNF et émettent des réserves sur la validité externe de leurs résultats (inclusion uniquement d'études cliniques visant l'obtention de l'AMM). Ils considèrent non éthique de réaliser des études versus placebo alors que des comparateurs d'efficacité établie sont disponibles eu égard à la sévérité de la maladie. Leur conclusion est la suivante : des études de comparaison directe sont nécessaires pour établir la meilleure option thérapeutique.

En conclusion, les résultats de cette méta-analyse sont peu contributifs dans la mesure où ils ne permettent pas de hiérarchiser les différents biologiques indiqués dans le traitement de la RCH, ils montrent uniquement la supériorité de chaque biomédicament au placebo.

⁹ Danese S et al. Biological Agents for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 2014 ; 160:704-11.

¹⁰ Des différences méthodologiques sont à signaler : l'efficacité en entretien a été évalué dans l'ensemble de la population randomisée dans les études ayant évalué l'infliximab (ACT1 et 2) et l'adalimumab (ULTRA 1 et 2). Dans les études GEMINI 1 (vedolizumab) et PURSUIT-M (golimumab) seuls les patients répondeurs au cours de la phase d'induction ont été randomisés dans la phase d'entretien. L'échec à un anti-TNF était un critère de non-inclusion dans la plupart des études sauf dans l'étude ULTRA 2 (41% de l'effectif).

8.1.2 Maladie de Crohn

L'efficacité du vedolizumab dans cette indication a été évaluée dans deux études versus placebo : l'étude GEMINI II et l'étude GEMINI III.

L'AMM de REMICADE dans cette indication date d'août 1999 et celle d' HUMIRA de juin 2007.

ETUDE GEMINI II¹¹

La méthodologie de cette étude est similaire à celle de l'étude GEMINI I. Elle a été réalisée entre décembre 2008 et mai 2012. La comparaison à REMICADE ou HUMIRA était faisable.

Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité du traitement d'induction et d'entretien par vedolizumab
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, en 2 phases (induction et entretien) et 2 cohortes
Critères d'inclusion	<p>Maladie de Crohn active modérée à sévère, définie par un score CDAI¹² entre 220 et 450 dans les 7 jours avant la 1^{ère} dose de traitement de l'étude et un facteur de mauvais pronostic incluant :</p> <ul style="list-style-type: none">• Taux de CRP > 2,87 mg/L au cours de la période d'éligibilité ou,• Iléocolonoscopie montrant au minimum 3 ulcérations non anastomotiques (chacune > 0,5 cm) ou 10 ulcérations aphtoïdes (touchant au moins 10 cm contigus de l'intestin) dans les 4 mois précédents la randomisation ou,• Calprotectine fécale > 250 µg/g au cours de la période d'éligibilité associée à des ulcérations intestinales diagnostiquées par entéro-scanner ou par entéro-IRM, par transit du grêle ou par endoscopie par vidéocapsule dans les 4 mois précédents la randomisation <p>Atteinte au moins iléale et/ colique de la maladie de Crohn</p> <p>≥ 1 échec à un traitement standard de la maladie de Crohn incluant les corticostéroïdes (pour les sites en dehors des USA uniquement), immunomodulateurs (azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate) et les anti-TNFα (infliximab, adalimumab et certolizumab¹³) L'inclusion des patients ayant précédemment été exposés à un anti-TNFα était limitée à ≤ 50%.</p>
Critères de non inclusion	<p>Traitement dans les 30 jours par ciclosporine ou adalimumab</p> <p>Traitement dans les 60 jours précédant l'inclusion par infliximab, certolizumab pegol ou tout autre traitement expérimental biologique</p> <p>Toute exposition précédente au natalizumab, efalizumab ou rituximab</p>
Groupes de traitement	<p><u>Phase d'induction</u> : perfusion IV de 30 min aux semaines 0 et 2 de Vedolizumab 300 mg ou Placebo</p> <p><u>Phase d'entretien</u> : perfusion IV de 30 min entre les semaines 6 à 50</p> <ul style="list-style-type: none">• Vedolizumab 300 mg toutes les 4 semaines• Vedolizumab 300 mg toutes les 8 semaines +placebo• Placebo

¹¹ Sandborn et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013 ;369:711-21

¹² CDAI¹² (Crohn's Disease Activity Index). L'activité de la maladie est jugée selon la valeur du score CDAI : 150 > CDAI > 220 : activité légère, 220 > CDAI > 450 : activité modérée, CDAI > 450 : activité sévère. Ce score comprend 8 composants : le nombre hebdomadaire de selles liquides ou très molles, les douleurs abdominales, le bien-être général, les autres événements liés à la maladie (fistule, arthrite, fièvre, uvéites), la masse abdominale, la prise d'anti-diarrhéique, l'hématocrite et le poids. Le score s'échelonne de 0 à 600. On considère qu'il y a une réponse clinique lorsque la réduction du score CDAI est supérieure ou égale à 70 ou à 100.

¹³ REMICADE a l'AMM dans la maladie de Crohn depuis 1999, HUMIRA depuis juin 2007, CIMZIA n'a pas l'AMM en Europe mais l'a aux USA. L'échec aux anti-TNF était défini comme des signes et symptômes de maladie active persistante malgré un traitement d'induction d'au moins 4 semaines par

- infliximab IV (5 mg/kg) 2 doses espacées d'au moins 2 semaines ou
- adalimumab une dose de 80 mg en SC suivie d'une dose de 40 mg espacées d'au moins 2 semaines ou
- certolizumab pegol 400 mg en SC, 2 doses espacées d'au moins 2 semaines ou

la récurrence des symptômes au cours de la phase d'entretien suivant un bénéfice clinique (l'arrêt de traitement malgré un bénéfice clinique ne remplit pas ce critère) ou l'intolérance à au moins 1 anti-TNFα (comprenant de manière non limitative réaction liée à la perfusion, démyélinisation, insuffisance cardiaque congestive, infection).

traitements concomitants	Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes ou d'immunomodulateurs par voie orale étaient autorisées.
Critères de jugement principaux	<u>Phase d'induction</u> : 2 co-critères principaux : la rémission clinique (définie comme un score CDAI \leq 150) à la semaine 6 et la réponse clinique CDAI-100 (définie comme une baisse \geq 100 points du score CDAI) à la semaine 6 <u>Phase d'entretien</u> : rémission clinique à la semaine 52
Parmi les critères de jugement secondaires	<u>Phase d'induction</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Variation du taux de CRP sérique à la semaine 6 par rapport à l'inclusion <u>Phase d'entretien</u> : <ul style="list-style-type: none"> • réponse clinique CDAI-100 à la semaine 52 • maintien de la rémission clinique à S52 • rémission sans corticostéroïdes à la semaine 52
calcul du nombre de sujets nécessaires	Il était attendu au cours de la phase d'induction, un taux de rémission clinique de 21% avec le placebo et de 37% avec le vedolizumab (différence attendue de 16%), de réponse clinique CDAI-100 de 31% avec le placebo et de 46% avec le vedolizumab (différence attendue de 15%). Il était donc nécessaire d'inclure 370 patients (puissance de 91%) sur la rémission clinique et une puissance de 82% sur la réponse clinique CDAI-100. Dans la phase d'entretien 501 sujets étaient nécessaires pour obtenir une puissance de 89% et détecter une différence de 16% sur la rémission clinique, l'hypothèse ayant été faite d'un taux de rémission de 38% avec le vedolizumab et de 22% avec le placebo.

Résultats :

Répartition des patients :

Un total de 1 920 patients avait été sélectionné pour être inclus dans cette étude. Parmi eux, 804 patients n'ont pas été retenus pour les raisons suivantes :

- 628 patients ne répondaient pas aux critères d'inclusion;
- 43 patients ont retiré leur consentement ;
- 7 patients n'ont pas été retenus sur avis de l'investigateur;
- 21 patients pour EI et;
- 105 patients pour autre raison non précisée.

Au total, 1 116 patients ont été inclus et randomisés dans l'étude. Deux cohortes ont été constituées, la cohorte 1 pour évaluer l'efficacité du vedolizumab en traitement d'induction (368 patients dont 148 dans le groupe placebo et 220 dans le groupe vedolizumab) et la cohorte 2 dont l'objectif était d'augmenter la puissance de la phase d'entretien (748 patients traités de manière ouverte par le vedolizumab¹⁴).

Caractéristiques des patients :

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient comparables dans la cohorte 1 entre le groupe vedolizumab et le groupe placebo et comparables dans les 2 cohortes (cf. tableau ci-après).

¹⁴ Un patient n'a pas été traité car ayant retiré son consentement

Tableau 4 : Caractéristiques des patients à l'inclusion – Phase d'induction – GEMINI II

	Etude d'induction ITT			vedolizumab combiné (N=967)	total (N=1 115)
	placebo (N=148)	vedolizumab Cohorte 1 (N=220)	vedolizumab Cohorte 2 (N=747)		
Age, années, moyenne ±ET	38,6 ± 13,2	36,3 ± 11,6	35,6 ± 12,0	35,7 ± 11,9	36,1 ± 12,1
Hommes, n (%)	69 (46,6)	105 (47,7)	346 (46,3)	451 (46,6)	520 (46,6)
Poids, kg	68,7 ± 18,9	67,1 ± 19,1	70,8 ± 19,6	69,9 ± 19,5	69,8 ± 19,4
Ancienneté de la maladie, années, moyenne ±ET	8,2 ± 7,8	9,2 ± 8,2	9,2 ± 7,6	9,2 ± 7,8	9,0 ± 7,8
Score CDAI moyenne ±ET	325 ± 78	327 ± 71	322 ± 67	323 ± 68	324 ± 69
CRP moyenne ±ET mg/L	23,6 ± 27,85	24,1 ± 27,23	20,4 ± 27,40	21,2 ± 27,39	21,5 ± 27,45
Calprotectine fécale moyenne ±ET µg/g	1 421,2 ± 2 076,11	1 839,9 ± 2 624,92	1 050,1 ± 1 558,93	1 228,7 ± 1 881,84	1 254,2 ± 1 908,82
Site de la maladie, n(%)					
Iléon uniquement	21 (14,2)	37 (16,8)	123 (16,5)	160 (16,5)	181 (16,2)
Côlon uniquement	43 (29,1)	62 (28,2)	211 (28,2)	273 (28,2)	316 (28,3)
Iléum et côlon	84 (56,8)	121 (55,0)	413 (55,3)	534 (55,2)	618 (55,4)
Traitements concomitants pour la MC, n(%)					
corticoïdes uniquement	45 (30)	67 (30)	269 (36)	336 (35)	381 (34)
Immunosuppresseurs	25 (17)	37 (17)	119 (16)	156 (16)	181 (16)
corticoïdes+ Immunosuppresseurs	26 (18)	38 (17)	125 (17)	163 (17)	189 (17)
Traitement précédent par ≥ 1 traitement par anti-TNF, n/total(%)	72/148 (48,6)	111/220 (50,5)	506/747 (67,7)	617/967 (63,8)	689/1115 (61,8)
Echec à 1 traitement par anti-TNF, n(%) :					
≥ 1 échec	70/148 (47)	105/220 (48)	470/747 (63)	575/967 (59)	645/1115 (58)
Parmi lesquels					
• Réponse inadéquate	41/70 (59)	56/105 (53)	223/470 (47)	279/575 (49)	320/645 (50)
• Perte de réponse	22/70 (31)	40/105 (38)	189/470 (40)	229/575 (40)	251/645 (39)
• EI inacceptables	7/70 (10)	9/105 (9)	58/470 (12)	67/575 (12)	74/645 (11)

En plus des traitements concomitants indiqués dans le tableau, au cours de la phase d'induction, 46% des patients étaient traités par 5-ASA, essentiellement par mesalazine.

Résultats de la phase d'induction (cohorte 1) :

Au total, 90% des patients ont terminé la phase d'induction, les principales raisons d'arrêt de traitement étaient le retrait du consentement et les événements indésirables.

Principaux résultats :

Rémission clinique :

La supériorité du vedolizumab au placebo en termes de rémission clinique à S6 (co-critère principal) a été démontrée : différence absolue de 7,8 [1,2;14,3], p=0,02. On peut s'interroger sur la pertinence clinique de cette différence modeste versus placebo, inférieure à celle attendue selon l'hypothèse utilisée pour le calcul du nombre de sujets nécessaires (16%).

Pour rappel, la rémission clinique était définie comme un score CDAI¹² ≤ 150 ce qui correspond à une activité de la maladie légère (le score s'échelonne de 0-600 et prend en compte 8 paramètres : le nombre hebdomadaire de selles liquides ou très molles, les douleurs abdominales, le bien-être général, les autres événements liés à la maladie (fistule, arthrite, fièvre, uvéites), la masse abdominale, la prise d'anti-diarrhéiques, l'hématocrite et le poids).

Réponse clinique :

La supériorité du vedolizumab par rapport au placebo n'a pas été démontrée sur le deuxième co-critère principal, la réponse clinique définie comme une baisse ≥ 100 points du score CDAI.

Résultats de la phase d'entretien

La proportion d'arrêt de traitement a été importante. En effet, sur les 461 patients randomisés dans cette phase car répondeurs au traitement d'induction par vedolizumab à la semaine 6 (réponse définie baisse ≥ 70 points du score CDAI par rapport à la valeur initiale), 58% des patients du groupe placebo, 53% du groupe vedolizumab toutes les 8 semaines et 47% du groupe vedolizumab toutes les 4 semaines ont arrêté le traitement essentiellement pour réponse clinique insuffisante (42% dans le groupe placebo, 38% dans le groupe vedolizumab toutes les 8 semaines et 31% dans le groupe vedolizumab toutes les 4 semaines).

Principaux résultats :

La supériorité du vedolizumab au placebo en termes de rémission clinique à S52 (critère principal) a été démontrée.

En plus des résultats figurant dans les tableaux 5 et 6, il convient de signaler qu'en ce qui concerne un autre critère secondaire, la rémission clinique sans corticoïdes :

- dans la population ITT, le vedolizumab (toutes les 8 semaines et toutes les 4 semaines) a été supérieur au placebo mais;
- chez les patients naïfs d'anti-TNF, ni le vedolizumab toutes les 8 semaines ni le schéma toutes les 4 semaines n'ont été supérieurs au placebo;
- chez les patients en échec d'anti-TNF, le vedolizumab toutes les 4 semaines n'a pas été supérieur au placebo mais le vedolizumab toutes les 8 semaines l'a été.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité du vedolizumab dans le traitement d'induction de la maladie de Crohn – Etude GEMINI II

Efficacité en induction (critères évalués à 6 semaines)									
population totale (analyse principale) N=368				Analyse exploratoire sous groupe naïf d'anti-TNF			Analyse exploratoire sous groupe en échec d'anti-TNF		
à 6 semaines	vedolizumab N = 220	placebo (N=148)	Différence absolue versus placebo, % [IC95%] p	vedolizumab (N=109)	placebo (N=76)	Différence absolue versus placebo, % [IC95%]	vedolizumab (N=105)	placebo (N=70)	différence versus placebo % [IC95%] p non fourni
Rémission clinique n(%) [IC95%]	32 (14,5) [9,9 ; 19,2]	10 (6,8) [2,7 ; 10,8]	7,8 [1,2 ; 14,3] 0,0206	19 (17,4) [10,3 ; 24,6]	7 (9,2) [2,7 ; 15,7]	8,2 [-1,4 ; 17,9] NS	11 (10,5) [5,3 ; 18,0]	3 (4,3) [0,9 ; 12,0]	6,2 [-9,1 ; 21,3] NS
Réponse clinique CDAI-100, n(%) [IC95%]	69 (31,4) [25,2 ; 37,5]	38 (25,7) [18,7 ; 32,7]	5,7 [-3,6 ; 15,0] NS	46 (42,2) [32,9 ; 51,5]	23 (30,3) [19,9 ; 40,6]	11,9% [-1,9 ; 25,8] NS	25 (23,8) [15,7 ; 32,0]	16 (22,9) [13,0 ; 32,7]	1,0% [-11,8 ; 13,7] NS

Tableau 6 : Résultats d'efficacité du vedolizumab dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn – Etude GEMINI II

Efficacité en entretien (critères évalués à 52 semaines)									
population totale (analyse principale) N=461				Analyse exploratoire sous groupe naïf d'anti-TNF			Analyse exploratoire sous groupe en échec d'anti-TNF		
Critère d'efficacité à 52 semaines	vedolizumab 8 semaines (N=154)	vedolizumab 4 semaines (N=154)	placebo (N=153)	vedolizumab 8 semaines (N=66)	vedolizumab 4 semaines (N=71)	placebo (N=71)	vedolizumab 8 semaines (N=82)	vedolizumab 4 semaines (N=77)	placebo (N=78)
Rémission clinique n % [IC95%] différence versus placebo, % [IC95%] p	60 (39,0) [31,3 ; 46,7]	56 (36,4) [28,8 ; 44,0]	33 (21,6) [15,1 ; 28,1]	34 (51,5) [39,5 ; 63,6]	33 (46,5) [34,9 ; 58,1]	19 (26,8) [16,5 ; 37,1]	23 (28,0) [18,3 ; 37,8]	21 (27,3) [17,3 ; 37,2]	10 (12,8) [5,4 ; 20,2]
	17,4 [7,3 ; 27,5] 0,0007	14,7 [4,6 ; 24,7] 0,0042		24,8 [8,9 ; 40,6] 0,0031	19,7 [4,2 ; 35,2] 0,0151		15,2 [3,0 ; 27,5] 0,0177	14,5 [2,0 ; 26,9] 0,0250	
Réponse clinique CDAI-100, n(%) [IC95%] différence versus placebo, % [IC95%], p	67 (43,5) [37,7 ; 51,3]	70 (45,5) [37,6 ; 53,3]	46 (30,1) [22,8 ; 37,3]	40 (60,6) [48,8 ; 72,4]	38 (53,5) [41,9 ; 65,1]	27 (38,0) [26,7 ; 49,3]	24 (29,3) [19,4 ; 39,1]	29 (37,7) [26,8 ; 48,5]	16 (20,5) [11,6 ; 29,5]
	13,4 [2,8 ; 24,0] 0,0132	15,3 [4,6 ; 26,0] 0,0053		22,6 [6,3 ; 38,9] 0,0085	15,5 [-0,7 ; 31,7] NS		8,8 [-4,6 ; 22,1] NS	17,1 [3,1 ; 31,2] 0,0191	
Rémission clinique prolongée , n % [IC95%] différence versus placebo, % [IC95%] p	33 (21,4) [14,9 ; 27,9]	25 (16,2) [10,4 ; 22,1]	22 (14,4) [8,8 ; 19,9]	16 (24,2) [13,9 ; 34,6]	15 (21,1) [11,6 ; 30,6]	14 (19,7) [10,5 ; 29,0]	15 (18,3) [10,6 ; 28,4]	9 (11,7) [5,5 ; 21,0]	5 (6,4) [2,1 ; 14,3]
	7,2 [-1,5 ; 16,0] NS	2,0 [-6,3 ; 10,2] NS		4,5 [-9,4 ; 18,4] NS	1,4 [-11,9 ; 14,7] NS		11,9 [-3,8 ; 27,1] NS	5,3 [-10,5 ; 20,7] NS	

ETUDE GEMINI III¹⁵

Cette étude a été réalisée entre novembre 2010 et avril 2012. Elle était plus courte que les précédentes, 10 semaines, elle n'avait pour objectif que l'évaluation de l'induction. Comme pour GEMINI II, au moment de sa réalisation des comparateurs actifs étaient disponibles.

Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité du traitement d'induction par vedolizumab en termes de rémission clinique à 6 semaines dans la sous-population des patients en échec aux anti-TNF α
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle
Critères d'inclusion	<p>Maladie de Crohn active modérée à sévère, définie par un score CDAI entre 220 et 450 dans les 7 jours avant la 1^{ère} dose de traitement de l'étude et un facteur de mauvais pronostic incluant :</p> <ul style="list-style-type: none">• Taux de CRP > 2,87 mg/L au cours de la période d'éligibilité ou,• Iléocolonoscopie montrant au minimum 3 ulcérations non anastomotiques (chacune > 0,5 cm) ou 10 ulcérations aphthoïdes (touchant au moins 10 cm contigus de l'intestin) dans les 4 mois précédant la randomisation ou,• Calprotectine fécale > 250 μg/g au cours de la période d'éligibilité associée à des ulcérations intestinales diagnostiquées par entéro-scanner ou par entéro-IRM, par transit du grêle ou par endoscopie par vidéocapsule dans les 4 mois précédant la randomisation <p>Atteinte au moins iléale et/ colique de la maladie de Crohn</p> <p>≥ 1 échec à un traitement standard de la maladie de Crohn incluant les corticostéroïdes (pour les sites en dehors des USA uniquement), immunomodulateurs (azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate) et les anti-TNFα. L'inclusion des patients ayant précédemment été exposés à un anti-TNFα était limitée à 75% (les naïfs devaient représenter 25% de l'effectif).</p> <p>La randomisation a été stratifiée sur les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">• Echec précédent à un traitement par anti-TNFα ou naïfs d'anti-TNFα• Traitement concomitant par corticostéroïdes• Traitement concomitant par immunomodulateurs
Critères de non inclusion	<p>Traitement dans les 30 jours par ciclosporine ou adalimumab</p> <p>Traitement dans les 60 jours précédant l'inclusion par infliximab, certolizumab pegol ou tout autre traitement expérimental biologique</p> <p>Toute exposition précédente au natalizumab, efalizumab ou rituximab</p>
Groupes de traitement	perfusion IV de 30 min aux semaines 0, 2 et 6 de Vedolizumab 300 mg ou Placebo
Traitements concomitants	Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes ou d'immunomodulateurs par voie orale étaient autorisées.
Critère de jugement principal	rémission clinique à la semaine 6 dans la sous-population de patients en échec aux anti-TNFα
calcul du nombre de sujets nécessaires	396 patients devaient être inclus dans l'étude dont 296 patients dans la sous-population en échec des anti-TNF α pour obtenir une puissance de 91% pour le test sur le critère principal et suffisante pour les critères secondaires.

Répartition des patients :

Un total de 660 patients avait été sélectionné pour être inclus dans cette étude. Parmi eux, 224 patients n'ont pas été retenus pour les raisons suivantes :

- 209 patients ne répondaient pas aux critères d'inclusion;
- 11 patients ont retiré leur consentement ;
- 1 patient pour violation du protocole
- 5 patients pour EI et;
- 18 patients pour autre raison non précisée.

¹⁵ Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Had Failed, *Gastroenterology* 2014;147:618-627

	Population ITT			Sous-population ITT en échec aux anti-TNF α		
	placebo (N=207)	vedolizumab (N=209)	total (N=416)	placebo (N=157)	vedolizumab (N=158)	total (N=315)
Age, années (ET)	37,1 (13,15)	38,6 (12,14)	37,9 (12,66)	38,4 (13,81)	38,7 (12,15)	38,6 (12,98)
Hommes, n (%)	89 (43)	91 (44)	180 (43)	62 (39)	68 (43)	130 (41)
Poids, kg (ET)	71,3 (19,22)	69,5 (17,76)	70,4 (18,50)	71,2 (19,14)	70,3 (18,97)	70,7 (19,03)
Ancienneté de la maladie, années (ET)	10,0 (7,98)	10,6 (8,75)	10,3 (8,37)	11,5 (8,09)	11,6 (8,64)	11,6 (8,36)
Score CDAI, moyenne (ET)	301,3 (54,97)	313,9 (53,17)	307,7 (54,38)	306,1 (55,43)	316,1 (52,63)	311,1 (54,19)
CRP, moyenne (ET) mg/L	18,5 (21,98)	19,0 (23,17)	18,8 (22,56)	18,8 (23,58)	20,7 (24,70)	19,8 (24,13)
Calprotectine fécale						
N	206	204	410	157	154	311
Moyenne (ET), μ g/g	1426,5 (2357,76)	1148,1 (1878,58)	1288,0 (2134,79)	1459,5 (2475,01)	1249,2 (2071,60)	1355,3 (2282,93)
Site de la maladie, n (%)						
Iléon uniquement	29 (14)	33 (16)	62 (15)	20 (13)	21 (13)	41 (13)
Côlon uniquement	52 (25)	48 (23)	100 (24)	40 (25)	40 (25)	80 (25)
Iléum et côlon	126 (61)	128 (61)	254 (61)	97 (62)	97 (61)	194 (62)
Traitements concomitants n (%)						
Corticoïdes seuls	72 (35)	73 (35)	145 (35)	61 (39)	62 (39)	123 (39)
Immunosuppresseurs Corticoïdes et	33 (16)	34 (16)	67 (16)	18 (11)	19 (12)	37 (12)
Immunosuppresseurs Aucun corticostéroïdes ni	36 (17)	37 (18)	73 (18)	24 (15)	24 (15)	48 (15)
immunosuppresseur	66 (32)	65 (31)	131 (31)	54 (34)	53 (34)	107 (34)
Echec à anti-TNF, n (%)	156 (76)	155 (75)	311 (75)			
Parmi lesquels						
• Réponse inadéquate	69 (44)	66 (43)	135 (43)	-	-	-
• Perte de réponse	69 (44)	71 (46)	140 (45)			
• Intolérance	18 (12)	18 (12)	36 (12)			

Au total, 416 patients ont été inclus et randomisés dans l'étude (207 dans le groupe placebo et 209 dans le groupe vedolizumab). Parmi eux, 315 patients soit 75,7% de l'effectif étaient en échec à un anti-TNF. La proportion de patients ayant terminé la phase d'induction de l'étude était de 93%. La principale raison d'arrêt de traitement était l'événement indésirable (3% des patients).

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient comparables entre le groupe vedolizumab et le groupe placebo à l'exception de l'activité de la maladie de Crohn à l'inclusion, mesurée par le score CDAI qui était statistiquement plus élevée dans le bras vedolizumab (313,9) que dans le bras placebo (301,3), $p=0,0153$.

Dans cette étude, 65% des patients de la sous-population en échec d'anti-TNF α (67% de la population globale) avaient un $CDAI \leq 330$, ce qui témoigne d'une activité modérée de la maladie. Les caractéristiques des patients à l'inclusion de la sous-population en échec d'anti-TNF α étaient comparables à celles de la population globale de l'étude.

Résultats de l'analyse principale :

Dans la sous-population en échec des anti-TNF, le pourcentage de patients traités par vedolizumab ayant une rémission clinique à la semaine 6 (critère principal) n'a pas été statistiquement supérieur à celui du groupe placebo, 15,2% versus 12,1%, soit une différence de 3,0% [- 4,5 ; 10,5] ; $p=NS$.

Compte tenu de ce résultat négatif sur le critère principal de l'étude, les résultats des analyses complémentaires portant sur les critères secondaires et sur le critère principal à 10 semaines ne peuvent pas être pris en compte.

Éléments de comparaison indirecte

Les résultats d'une méta-analyse récente portant sur l'efficacité des traitements biologiques dans la maladie de Crohn a été publiée en 2014 (Stidham et al¹⁶) mais elle n'a pas inclus le vedolizumab. A titre informatif un extrait des résultats figure en annexe.

Selon le laboratoire une méta-analyse serait en cours à leur initiative.

08.2 Tolérance

Données de tolérance issues des études cliniques

Les données relatives à la tolérance du vedolizumab sont issues des 3 études contrôlées versus placebo précédemment décrites (GEMINI I dans la RCH, GEMINI II et III dans la maladie de Crohn) ainsi que des résultats intermédiaires d'étude d'extension (C13008) ouverte actuellement en cours dont l'objectif principal est d'évaluer le profil de tolérance à long terme du traitement par le vedolizumab. L'étude C13008 inclut les patients issus des études GEMINI I, II et III et d'une étude de phase II ouverte.

RCH

Dans l'étude GEMINI I réalisée dans la RCH (données combinées), 80% des patients du groupe vedolizumab et une proportion similaire du groupe placebo ont eu un événement indésirable (EI). La proportion d'arrêt de traitement pour EI a été de 6% avec le vedolizumab et de 11% avec le placebo.

Parmi les EI les plus fréquemment rapportés, on distingue : exacerbation de la RCH, céphalées, rhinopharyngite, arthralgies et infections des voies aériennes supérieures. La proportion d'EI graves (EIG) a été de 12% dans le groupe vedolizumab dont 3 décès, dont un considéré par l'investigateur comme lié au traitement, et de 13% dans le groupe placebo.

Des EI neurologiques principalement des céphalées ont été rapportés chez 21% des patients du groupe vedolizumab et 19% du groupe placebo. Un seul patient traité par le vedolizumab a rapporté un EIG de type neurologique : une syncope.

Aucun cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) n'a été rapporté¹⁷. Seulement 2/605 tests sanguins de recherche de virus JC (responsable de la LEMP) chez des patients traités par le vedolizumab ont été positifs.

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 5% (28/620) des patients traités par vedolizumab au cours de la phase d'entretien et chez < 1% (1/149) du groupe placebo.

Des anticorps anti-vedolizumab ont été mis en évidence chez 48 patients. Parmi eux, 24 patients avaient des anticorps persistants dont 5 étaient positifs avant toute exposition au vedolizumab. La fréquence des réactions liées à la perfusion a été de 8% (4/48) chez les patients ayant des anticorps et de 17% (4/24) dans la sous-population ayant des anticorps de façon persistante.

Au total, 5 cas de cancers ont été rapportés dont 3 avec le vedolizumab et 2 avec le placebo.

Des infections ont été rapportées chez 42% des patients traités avec le vedolizumab et 36% avec le placebo : il s'agissait principalement d'infections des voies respiratoires supérieures.

¹⁶ Stidham RW et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1349–136

¹⁷ En tant qu'inhibiteur d'intégrine, le PGR du vedolizumab prévoit un plan d'évaluation et de minimisation du risque de LEMP

Des EI gastro-intestinaux graves (aggravation de la RCH, douleur abdominale et occlusion intestinale) ont été rapportés chez 8% des patients traités avec vedolizumab et 7% du groupe placebo.

Cinq (5) cas de dysplasie colique ont été observés tous diagnostiqués lors d'une colonoscopie de suivi entre 8 et 37 jours après la dernière perfusion de vedolizumab.

Des événements cardiaques (tachycardie essentiellement) ont été rapportés chez 22/620 patients (4%) traités par vedolizumab et chez 3/275 (1%) patients du groupe placebo.

Maladie de Crohn

➤ Etude GEMINI II

Dans cette étude d'induction et d'entretien, la proportion de patients ayant eu :

- un EI a été de 87% avec le vedolizumab et 82% avec le placebo ;
- un arrêt de traitement pour EI a été de 11% avec le vedolizumab et de 10% avec le placebo ;
- un EIG a été de 24% avec le vedolizumab (dont 4 décès rapportés avec le vedolizumab dont 2 considérés comme liés au traitement) et de 15% avec placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : poussée évolutive de la maladie de Crohn, arthralgie, fièvre, rhinopharyngite, céphalées, nausées et douleur abdominale.

La plupart des EIG étaient des exacerbations/complications de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (16% avec vedolizumab versus 12% avec placebo) et des infections (6% versus 3% respectivement).

Des EI neurologiques ont été rapportés chez 22% des patients traités par vedolizumab et 25% du groupe placebo.

Aucun cas de LEMP n'a été rapporté dans cette étude. L'incidence des tests sanguins positifs de recherche de virus JC chez les patients traités par vedolizumab a été de 4/791.

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 33 patients (4%) traités par vedolizumab versus 8 patients (5%) du groupe placebo. Pour 5 patients traités par vedolizumab, ces réactions liées à la perfusion ont entraîné l'interruption de la perfusion.

Des anticorps anti-vedolizumab ont été retrouvés chez 53 patients (5%) dont 16 de façon persistante. Aucune réaction liée à la perfusion n'a été rapportée chez ces patients.

Selon le RCP, il n'y a pas eu de corrélation apparente entre l'apparition d'anticorps anti-vedolizumab et la réponse clinique ou les effets indésirables mais les données sont actuellement limitées compte tenu du faible nombre de patients ayant eu des anticorps anti-vedolizumab pour permettre une évaluation définitive.

Des tumeurs bénignes, malignes ou non spécifiées (incluant kystes et polypes) ont été rapportées chez 10/814 patients dont 3 cas graves (un cancer du sein, un carcinome spino-cellulaire et une tumeur carcinoïde de l'appendice).

Un cas de dysplasie colique de haut grade lié au traitement a été rapporté.

Des infections ont été rapportées chez 44% des patients traités par le vedolizumab et 40% des patients du groupe placebo. Les infections des voies respiratoires supérieures étaient les plus fréquentes. Trois (3) infections à *Clostridium difficile* ont été rapportées chez des patients traités par vedolizumab. Un cas de tuberculose latente a été rapporté chez un patient traité par le vedolizumab.

La fréquence des EI gastro-intestinaux graves (aggravation de la maladie de Crohn, entérite, occlusion intestinale, sténose iléale, fistule entérovésicale, douleur abdominale, nausées et vomissements) a été de 16% avec le vedolizumab et de 12% avec le placebo.

Des événements cardiaques (tachycardie essentiellement) ont été rapportés chez 22/814 patients (3%) traités par vedolizumab et chez 4/301 (1%) patients du groupe placebo.

➤ Etude GEMINI III (étude d'induction chez des patients majoritairement pré-traités par anti-TNF)

La durée d'exposition médiane au traitement a été de 71 jours, les patients ont reçu en moyenne 3 perfusions.

L'incidence des EI a été de 56% avec le vedolizumab et de 60% avec le placebo, celle des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a été de 2% avec le vedolizumab et de 4% avec le placebo, celle des EIG de 6% avec le vedolizumab et de 8% avec le placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés avec le vedolizumab ont été : nausées, céphalées, arthralgies, rhinopharyngites, douleurs abdominales, infections des voies respiratoires supérieures et vomissements, fièvre, poussée évolutive de maladie de Crohn, fatigue, infection urinaire.

Les affections gastro-intestinales (principalement poussée(s) évolutive(s) de la maladie de Crohn) étaient les EIG les plus fréquemment rapportés. Aucun décès n'a été rapporté au cours de cette étude. Des EI neurologiques (principalement céphalées) ont été rapportés chez 11% des patients du groupe vedolizumab et 12% du groupe placebo. Aucun cas de LEMP n'a été rapporté et aucun patient de l'étude n'a eu de test positif au virus JC.

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 4 patients (2%) traités par vedolizumab et 2 patients (< 1%) du groupe placebo. Trois patients (1%) dans chaque groupe ont eu des anticorps positifs. Aucune réaction liée à la perfusion n'a été rapportée chez ces patients.

Aucun cas de cancer n'a été rapporté. Un épépendymome bénin a été diagnostiqué chez un patient après une perfusion unique de vedolizumab. Des infections ont été rapportées chez 19% des patients du groupe vedolizumab et 17% du groupe placebo. Les infections les plus fréquemment rapportées ont été les infections des voies respiratoires supérieures (10% versus 8%) et les infections urinaires (3% versus 0%).

La fréquence des EI gastro-intestinaux graves a été de 18% avec le vedolizumab et de 24% avec le placebo. Deux patients traités par vedolizumab ont rapporté des palpitations et 1 patient du groupe placebo une tachycardie supraventriculaire.

Étude de tolérance spécifique (C13008) :

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.

08.3 Données d'utilisation dans le cadre de l'ATU

Le recul sur l'utilisation en ATU du vedolizumab est faible.

Selon les informations transmises par le laboratoire, l'ATU mise en place en mai 2014 (chez les patients en échec de traitement conventionnel et d'anti-TNF) a été arrêtée le 15 septembre 2014 en accord avec l'ANSM. Lors de cette ATU, 155 patients ont été traités par le vedolizumab, 93 (60%) pour maladie de Crohn (dont 81 sévère et 12 modérée) et 62 pour RCH (45 sévère et 17 modérée).

Seule la période du 2 mai 2014 au 2 août 2014 a été pour l'instant analysée :

- 45 patients atteints de RCH dont 24 (53%) étaient des femmes et 21 (47%) des hommes. Ils étaient âgés de 20 à 86 ans (46 +/- 18 ans en moyenne) avec un poids moyen de 67 +/- 13 kg.
- 51 atteints de maladie de Crohn dont 35 patients (69%) étaient des femmes et 16 des hommes (31%). Ils étaient âgés de 19 à 64 ans (37 +/- 11 ans en moyenne) et leur poids moyen était de 58 +/- 11 kg.

La collecte de l'ensemble des données de l'ATU est en cours et devrait être disponible fin décembre selon le laboratoire.

08.4 Résumé & discussion

Les résultats d'efficacité du vedolizumab sont disponibles dans chacune des deux indications.

Efficacité dans la RCH

L'efficacité du vedolizumab dans le traitement de la RCH active modérée à sévère a été démontrée dans une étude contrôlée versus placebo (GEMINI I), randomisée en double aveugle et comportant deux phases : une phase d'induction (0 à 6 semaines) et une phase d'entretien (6-52 semaines). Ont été inclus des patients en échec à au moins un traitement standard incluant les corticoïdes, les immunomodulateurs (azathioprine, 6 mercaptopurine) ou l'infliximab. La comparaison au placebo est discutable au regard de la stratégie actuelle de prise en charge de la RCH, une comparaison à un anti-TNF aurait été intéressante. Toutefois à la date d'inclusion du 1^{er} patient dans l'étude GEMINI I, l'infliximab était le seul anti-TNF à disposer d'une AMM dans la RCH.

L'âge moyen des patients dans l'étude était de 40,3 ans, le score Mayo à l'inclusion de 8,6, 41% des patients étaient en échec de l'infliximab. Une proportion similaire de patients (17%) recevait un traitement concomitant par immunomodulateur et corticoïde.

La majorité (94%) des patients inclus a terminé la phase d'induction de 6 semaines. Cependant une forte proportion a arrêté le traitement au cours de la phase d'entretien (62% des patients du groupe placebo, 37% sous vedolizumab toutes les 8 semaines et 33% sous vedolizumab toutes les 4 semaines) essentiellement pour réponse clinique insuffisante (48% dans le groupe placebo, 25% dans le groupe toutes les 8 semaines et 26% dans le groupe toutes les 4 semaines).

Contrairement aux recommandations de l'EMA et à l'objectif thérapeutique défini selon les recommandations de prise en charge en vigueur, la rémission clinique n'a pas été évaluée comme critère principal d'efficacité lors de la phase d'induction mais comme critère secondaire. Lors de la phase d'entretien, la rémission a été évaluée comme critère principal.

Au cours de la phase d'induction, la supériorité du vedolizumab 300 mg par rapport au placebo a été démontrée en termes de proportion de patients atteignant la réponse clinique¹⁸ à la semaine 6 avec une différence de 21,7%, p<0,0001. La supériorité au placebo sur les critères secondaires, rémission clinique (bénéfice absolu versus placebo de 11,5%) et cicatrisation des muqueuses

¹⁸ Définie comme une réduction du score Mayo total ≥ 3 points et $\geq 30\%$ par rapport à l'initial et une baisse du sous-score d'hémorragie rectale ≥ 1 point ou du sous-score absolu d'hémorragie rectale ≤ 1 point

(bénéfice absolu versus placebo de 16,1%) a aussi été démontrée. Des analyses prévues au protocole mais exploratoires ont été en faveur du vedolizumab versus placebo dans les 2 sous populations, échec des anti-TNF et naïfs d'anti-TNF mais sont difficiles à interpréter ; elles ont montré un bénéfice en termes de rémission clinique de 6,6% chez les patients en échec des anti-TNF et de 16,5% chez les naïfs.

Au cours de la phase d'entretien, la supériorité du vedolizumab par rapport au placebo a été démontrée en termes de rémission clinique à la semaine 52 (critère principal) : le bénéfice absolu a été de 26,1% avec le schéma toutes les 8 semaines et de 29,1% avec celui toutes les 4 semaines, $p < 0,0001$. La supériorité au placebo a aussi été démontrée sur les critères secondaires : réponse clinique maintenue, cicatrisation de la muqueuse, rémission clinique maintenue. Des analyses prévues au protocole mais exploratoires, à interpréter avec prudence, ont montré un bénéfice du vedolizumab 300 mg toutes les 8 semaines versus placebo en termes de rémission clinique à S52 de 31,9% chez les patients en échec des anti-TNF et de 26,8% chez les naïfs.

On regrette l'absence de comparaison directe du vedolizumab aux autres traitements biologiques disponibles. Les résultats de la méta-analyse en réseau bayésienne ne permettent pas de hiérarchiser les différents traitements biologiques disponibles dans la prise en charge de la RCH.

Efficacité dans la maladie de Crohn

L'efficacité du vedolizumab dans le traitement de la maladie de Crohn a été évaluée dans une étude de méthodologie similaire à celle de l'étude GEMINI I : l'étude GEMINI II.

Ont été inclus des patients en échec à au moins un traitement standard incluant les corticoïdes, les immunomodulateurs (azathioprine, 6 mercaptopurine) ou un anti-TNF (infliximab, adalimumab ou certolizumab). Comme dans l'étude GEMINI I, la comparaison au placebo est discutable au regard de la stratégie actuelle de prise en charge, une comparaison à un anti-TNF aurait été intéressante ce d'autant que l'adalimumab et l'infliximab disposaient d'une AMM au moment de la réalisation de cette étude.

Les patients inclus avaient en moyenne 36,1 ans, un score CDAI à l'inclusion de 324 (55% avaient un $\text{CDAI}^{12} \leq 330$ soit une maladie d'activité modérée), 62% d'entre-eux avaient déjà été traités par au moins 1 anti-TNF. À noter que 35,7% des patients inclus étaient en échec d'au moins 2 anti-TNF.

Au cours de la phase d'induction de cette étude, la supériorité du vedolizumab au placebo en termes de rémission clinique à S6 (co-critère principal) a été démontrée : la proportion de rémission clinique définie comme un score $\text{CDAI} \leq 150$ a été de 14,5% avec vedolizumab versus 6,8% avec le placebo, soit une différence absolue de 7,8 [1,2;14,3], $p=0,02$. La pertinence clinique de cette différence modeste versus placebo est discutable et inférieure à celle attendue selon l'hypothèse utilisée pour le calcul du nombre de sujets nécessaires (16%). De plus, la supériorité du vedolizumab par rapport au placebo n'a pas été démontrée sur le deuxième co-critère principal, la réponse clinique CDAI-100 : différence de 5,7 [-3,6;15]. Les analyses exploratoires prévues au protocole n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative versus placebo sur la rémission clinique et la réponse clinique CDAI-100 à S6 lors du traitement d'induction chez les naïfs et chez les patients en échec des anti-TNF.

Au cours de la phase d'entretien une proportion importante de patients a arrêté le traitement (58% avec le placebo, 53% avec vedolizumab toutes les 8 semaines et 47% avec vedolizumab toutes les 4 semaines) essentiellement pour réponse clinique insuffisante (42% dans le groupe placebo, 38% dans le groupe vedolizumab toutes les 8 semaines et 31% dans le groupe vedolizumab toutes les 4 semaines). La supériorité du vedolizumab au placebo en termes de rémission clinique à S52 (critère principal de cette phase) a été démontrée (bénéfice versus placebo de 17,4% avec le schéma toutes les 8 semaines et de 14,7% avec celui toutes les 4 semaines). Des analyses prévues au protocole mais exploratoires ont été en faveur du

vedolizumab versus placebo dans les deux sous populations, échec des anti-TNF et naïfs des anti-TNF mais sont à interpréter avec prudence.

L'EMA a identifié plusieurs limites à l'étude GEMINI II (induction et entretien) notamment :

- le choix de la valeur de CRP > 2,87 mg/l comme critère « facteur de mauvais pronostic » pour l'inclusion des patients dans l'étude compte tenu de controverses sur la sensibilité et le rôle de la CRP en tant que biomarqueur de l'inflammation dans la maladie de Crohn et dans la RCH ;
- l'absence de donnée sur la cicatrisation de la muqueuse à l'inclusion a été considérée comme une faiblesse de l'étude compte tenu de la pertinence clinique de ce paramètre ;
- la définition adoptée pour l'échec de l'infliximab a été considérée comme inadéquate et les posologies antérieures n'ont pas été collectées;
- les doses retenues pour définir l'échec du traitement par l'adalimumab (80/40 mg en traitement d'induction au lieu des 160/80 mg comme utilisé en pratique) ont été considérées comme inadéquate;
- la définition de l'intolérance sur la base d'un antécédent d'infection n'a pas été jugé acceptable;
- la définition retenue pour l'échec des corticoïdes n'a pas paru assez justifiée notamment en ce qui concerne l'intervalle et a donné lieu à discussion.

Dans une étude complémentaire (GEMINI III) de courte durée (10 semaines), l'efficacité du vedolizumab a été évaluée uniquement en traitement d'induction chez des patients majoritairement en échec des anti-TNF (76%). Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le vedolizumab et le placebo sur le critère principal : la rémission clinique à S6. Les résultats des analyses complémentaires portant sur les critères secondaires et sur le critère principal à 10 semaines n'ont pas être prises en compte, d'un point de vue méthodologique, en raison de l'absence de significativité de l'analyse principale prédéfinie dans le protocole de cette étude.

Certains membres du CHMP ont exprimé une position divergente à l'octroi de l'AMM dans la maladie de Crohn chez les patients naïfs d'anti-TNF en considérant que le rapport bénéfice/risque était défavorable pour ces patients compte tenu du faible bénéfice clinique démontré versus placebo (7%), de l'existence d'anti-TNF ayant démontré un meilleur bénéfice en traitement d'induction chez ces patients et ce même en prenant le profil de tolérance différent du vedolizumab.

Tolérance :

L'analyse des données de tolérance disponibles n'a pas mis en évidence de signal particulier de tolérance. Les événements indésirables graves rapportés avec le vedolizumab ont été les exacerbations/complications/poussées de la maladie inflammatoire, des infections. Des EI neurologiques, des réactions à la perfusion ainsi que des cas de tumeurs malignes et de décès ont été rapportés dans les études. La recherche a identifié des patients positifs avec des anticorps anti-humains. Aucun cas de LEMP n'a été rapporté.

Les données de tolérance restent limitées à ce stade pour apprécier le profil de tolérance à long terme du vedolizumab dans le traitement de la RCH et de la maladie de Crohn en particulier chez les patients précédemment traités par anti-TNF et/ou immunosuppresseurs.

Données manquantes :

La Commission souhaiterait disposer de données complémentaires notamment :

- les données 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 sont attendues pour Décembre 2014 ;
- les données de tolérance à long terme de la phase d'extension des études du vedolizumab, en cours ;

- de données 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. Le rapport final d'une étude uniquement de tolérance versus d'autres agents biologiques prévue dans le cadre du PGR est attendu pour juin 2022 (rapport intermédiaire en juillet 2018).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans la RCH

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.

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.

Dans la maladie de Crohn,

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.

Chez les patients en échec des anti-TNF, compte tenu :

- 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;
 - du résultat négatif versus placebo de l'étude GEMINI III réalisée chez des patients majoritairement (76%) en échec des anti-TNF mais,
 - de l'absence d'alternative thérapeutique
- 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.

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 RCH

► 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 entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Sa supériorité au placebo a été démontrée en termes d'induction de la réponse clinique et de maintien de la rémission clinique avec un bénéfice cliniquement pertinent. Les données de tolérance sont actuellement limitées. Son rapport efficacité/effets indésirables est important dans cette indication.

► Chez les patients naïfs d'anti-TNF, il existe des alternatives thérapeutiques, les anti-TNF : adalimumab, infliximab et golimumab. Chez les patients en échec des anti-TNF, il n'existe pas d'alternative médicamenteuse.

► En l'état actuel du dossier (notamment l'absence de comparaison directe à un anti-TNF), la Commission de la transparence considère que 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.

► Intérêt de santé publique

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire chronique grave et invalidante qui touche en majorité les adultes jeunes. Sa morbidité est élevée en raison de la fréquence des poussées, de ses complications (colites aiguës, dysplasie, cancer du côlon) et du recours à la chirurgie. Elle est également responsable d'une altération marquée de la qualité de vie dans les domaines physique, psychique et social. Le fardeau de santé publique représenté par la rectocolite hémorragique peut donc être considéré comme modéré. Celui correspondant à la population plus restreinte définie par l'indication (patients ayant une forme active modérée à sévère non tolérants ou non répondeurs à un traitement conventionnel ou aux anti-TNF alpha), est faible.

L'amélioration de la prise en charge de la rectocolite hémorragique constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique: objectif 76 visant à réduire le retentissement des MICI sur la qualité de vie des personnes atteintes, Plan 2007-2011 pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques).

Compte tenu des seules données disponibles versus placebo issues de l'étude GEMINI I, il est attendu un impact modéré sur la morbidité (différence absolue sur le taux de rémission clinique à S52 de 26,1%¹⁹ IC 95% [14,9 – 37,2] et 29,1%²⁰ IC 95% [17,9 – 40,4]), et la qualité de vie des patients traités (amélioration moyenne du score IBDQ à S52 ajusté par rapport à l'inclusion de 26,1 points¹⁹ (ET ± 5,51) et de 25,7²⁰ (ET ± 5,38) statistiquement significative et cliniquement pertinente (> MID de 16 points) par rapport au

¹⁹ Traitement par ENTYVIO toutes les 8 semaines

²⁰ Traitement par ENTYVIO toutes les 4 semaines

placebo, y compris chez un nombre limité de patients en échec aux anti-TNF alpha (n=83/247, 34%)²¹.

Cependant, en l'absence de comparaison directe versus un traitement actif i.e. REMICADE utilisé depuis 2007 en cas d'échec ou d'intolérance aux traitements conventionnels ; l'impact supplémentaire d'ENTYVIO sur la morbidité par rapport aux alternatives actuellement disponibles ne peut être établi chez les patients naïfs.

Par ailleurs, les données de tolérance sont actuellement limitées (infections graves et cancers) et un pourcentage élevé (35%) d'arrêts de traitement, majoritairement pour efficacité insuffisante (26%), est constaté au cours de la phase d'entretien.

Enfin, les données cliniques disponibles sont insuffisantes pour évaluer l'impact d'ENTYVIO sur le recours à la chirurgie (colectomie).

La réponse au besoin de santé publique identifié que pourrait apporter la spécialité ENTYVIO, en tant qu'alternative thérapeutique supplémentaire, ne devrait donc être que très limitée, essentiellement aux patients en échec aux anti-TNF alpha.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt en santé publique supplémentaire pour ENTYVIO à l'exception des patients en échec aux anti-TNF alpha.

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

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

10.1.2 Maladie de Crohn

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

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

► Son rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

► Chez les patients naïfs d'anti-TNF, il existe des alternatives thérapeutiques, les anti-TNF : adalimumab et infliximab. Chez les patients en échec des anti-TNF, il n'existe pas d'alternative médicamenteuse.

► En l'état actuel du dossier (notamment l'absence de comparaison à un anti-TNF), la Commission de la transparence considère que la place d'ENTYVIO dans la prise en charge de la maladie de Crohn se situe après échec des stratégies thérapeutiques actuelles incluant les immunosuppresseurs (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine), les corticoïdes et les anti-TNF.

► Intérêt de santé publique

La prévalence de la maladie de Crohn augmente chez l'adulte, de même que son incidence chez l'enfant. Sa morbidité est élevée en raison de la fréquence des poussées, du caractère chronique de l'affection, de ses complications (sténoses, perforations, abcès abdominaux ou pelviens) et du recours à la chirurgie. Elle est également responsable d'une altération marquée de la qualité de vie dans les domaines physique, psychique et social.

²¹ GEMINI I Chez les patients préalablement traités par anti-TNF, la différence absolue sur le taux de rémission à S52 est de 31,9% [10,3 – 51,4] pour le traitement toutes les 8 semaines et de 29,7% [7,4 – 49,4] pour le traitement toutes les 4 semaines.

Le poids pour la santé publique représenté par la maladie de Crohn peut donc être considéré comme modéré. Celui correspondant à la population plus restreinte définie par l'indication (patients ayant une forme active modérée à sévère non tolérants ou non répondeurs à un traitement conventionnel ou aux anti-TNF alpha), est faible.

L'amélioration de la prise en charge de la maladie de Crohn constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique : objectif 76 visant à réduire le retentissement des MICI sur la qualité de vie des personnes atteintes, Plan 2007-2011 pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques).

Compte tenu des seules données disponibles versus placebo issues de l'étude GEMINI II, un impact sur la morbidité à 52 semaines peut être présumé chez les patients répondeurs à l'issue de la phase d'induction, y compris chez les patients en échec aux anti-TNF alpha (n=159/308)²².

Cependant, en l'absence de comparaison directe versus un traitement actif i.e. REMICADE utilisé depuis 1999 ou HUMIRA depuis 2007 en cas d'échec ou d'intolérance aux traitements conventionnels; l'impact supplémentaire d'ENTYVIO sur la morbidité par rapport aux alternatives actuellement disponibles ne peut être établi chez les patients naïfs.

Par ailleurs, il n'est pas attendu d'impact sur la qualité de vie des patients traités, quelque soit leur traitement antérieur. En effet, l'amélioration moyenne de 15,1 points¹⁹ (ET ±5,45) et de 10,6²⁰ (ET ±5,24) du score IBDQ à S52 ajusté par rapport à l'inclusion bien que statistiquement significative est non cliniquement pertinente (< MID 16 points) par rapport au placebo.

De plus, les données de tolérance sont actuellement limitées (infections graves et cancers) et un pourcentage élevé (50%) d'arrêts de traitement, majoritairement pour efficacité insuffisante (34%), est constaté au cours de la phase d'entretien.

Enfin, les données cliniques disponibles sont insuffisantes pour évaluer l'impact d'ENTYVIO sur un moindre recours aux hospitalisations ou à la chirurgie abdominale (stomies, résections).

Ainsi, la spécialité ENTYVIO, en tant qu'alternative thérapeutique supplémentaire, n'est pas susceptible de répondre au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt en santé publique supplémentaire pour ENTYVIO dans la maladie de Crohn.

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 :

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

²² GEMINI II : Chez les patients préalablement traités par anti-TNF, la différence absolue sur le taux de rémission à S52 est de 15,2% [3,0 – 27,5] pour le traitement toutes les 8 semaines et de 14,5% [2,0 – 26,9] pour le traitement toutes les 4 semaines.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 RCH

- **Patients en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF:**

Compte tenu :

- de l'absence d'alternative médicamenteuse disponible ;
- 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 ;
la Commission de la transparence considère que la spécialité 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.

- **Patients naïfs d'anti-TNF** : sans objet

10.2.2 Maladie de Crohn

- **Patients en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF:**

Compte tenu :

- de l'absence d'alternative médicamenteuse disponible ;
- 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 et ;
- de l'étude GEMINI III réalisée majoritairement chez des patients en échec des anti-TNF qui n'a pas montré de différence versus placebo sur le critère principal à savoir la rémission clinique à S6 ;
la Commission de la transparence considère que la spécialité 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 des anti-TNF.

- **Patients naïfs d'anti-TNF** : sans objet

010.3 Population cible

10.3.1 RCH

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

Le taux de prévalence de la RCH serait de 96 pour 100 000 habitants. En appliquant ce chiffre aux données INSEE au 1^{er} janvier 2014 (65 821 000, 51 211 450 adultes), la population française âgée de 18 ans et plus ayant une RCH peut être estimée à 49 160 patients

Aucune donnée épidémiologique française ne permet d'estimer la part des formes modérées à sévères en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF. Selon les avis d'experts, 15% des RCH relèveraient d'un traitement par anti-TNF. Parmi les patients traités par anti-TNF, 30% seraient en échec primaire d'un anti-TNF et 30% en échec secondaire à 1 an (avis d'experts). La proportion de patients intolérants n'est pas quantifiable.

De plus, il convient de prendre en compte le fait qu'une proportion des patients en échec d'un anti-TNF, bénéficieront de diverses stratégies (actuellement mises en place en pratique clinique courante) d'optimisation de leurs traitements anti-TNF (augmentation des doses ou de la fréquence d'administration, ajout d'immunosuppresseurs, changement d'anti-TNF) et que certains patients seront orientés vers la chirurgie. Cependant, les données épidémiologiques ne permettent pas de préciser cette proportion.

Ainsi, la population cible d'ENTYVIO dans la RCH active modérée à sévère chez les patients en échec de traitement par les immunosuppresseurs, les corticoïdes et les anti-TNF peut être estimée au maximum à 4500 patients prévalents.

10.3.2 Maladie de Crohn

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

La prévalence de la maladie de Crohn en France est de 110/100 000²³. En appliquant ce chiffre aux données INSEE au 1^{er} janvier 2014 (65 821 000, 51 211 450 adultes), la population française âgée de plus de 18 ans peut être estimée à 56 330 patients.

Sur la base des données épidémiologiques disponibles²⁴, on estime que 6 à 30 % des malades sont non-répondeurs aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs et relève d'un traitement par anti-TNF, soit entre 3 380 et 16 900 patients. Parmi ces patients traités par anti-TNF, 30% seraient en échec primaire à ce traitement et 30% auraient un échec secondaire (avis d'expert).

La proportion de patients intolérants n'est pas quantifiable sur la base des données disponibles.

De plus, il convient de prendre en compte le fait qu'une proportion des patients en échec d'un anti-TNF, bénéficieront de diverses stratégies (actuellement mises en place en pratique clinique courante) d'optimisation de leurs traitements anti-TNF (augmentation des doses ou de la fréquence d'administration, ajout d'immunosuppresseurs, changement d'anti-TNF) et que certains patients seront orientés vers la chirurgie. Cependant, les données épidémiologiques ne permettent pas de préciser cette proportion.

Au total, la population cible d'ENTYVIO dans la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients en échec de traitement par les anti-TNF peut être estimée au maximum à 10 140 patients prévalents.

En conclusion, la population cible d'ENTYVIO peut être estimée au maximum à :

- **4500 patients dans la RCH en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF et,**
- **10 140 patients dans la maladie de Crohn en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF.**

²³ Pr Cortot. Crohn's disease. Orphanet Encyclopedia, Juin 2003

²⁴ Faubion WA Jr et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology 2001;121:255-60

011 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 rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn uniquement chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF.

► Périmètre de remboursement

La Commission recommande le remboursement dans le traitement de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn dans un périmètre limité aux échecs (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF.

► Demandes de données

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). De plus, elle souhaite avoir des données d'efficacité versus anti-TNF.

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.