

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE D'AVIS 16 SEPTEMBRE 2020

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

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans les indications suivantes :

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

Avis défavorable au remboursement dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les adultes ayant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance des traitements conventionnels et naïfs d'anti-TNF α (2^{ème} ligne de traitement).

► Quel progrès ?

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

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

► **Rectocolite hémorragique (RCH) :**

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

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

Deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNF α au vedolizumab :

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

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

A noter que selon les nouvelles recommandations de l'ANSM de février 2020, XELJANZ (tofacitinib) doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque connus de thrombose, quelles que soient l'indication et la posologie. De même, l'utilisation du tofacitinib à la posologie de 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien chez les patients atteints de RCH, ayant des facteurs de risque de thrombose, n'est pas recommandée, sauf en l'absence d'alternative¹.

Place du médicament

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

Deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNF α au vedolizumab :

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

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

» **Maladie de Crohn (MC) :**

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

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

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

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

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

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

Place du médicament

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

► **Recommandations particulières**

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

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr