

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ENTYVIO (vedolizumab), anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$

Chez les patients en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF : progrès thérapeutique mineur dans le traitement de la rectocolite hémorragique et pas d'avantage clinique démontré dans le traitement de la maladie de Crohn

Chez les patients naïfs d'anti-TNF, avis défavorable au remboursement en raison d'un intérêt clinique insuffisant

L'essentiel

- ▶ ENTYVIO est une biothérapie qui a l'AMM dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) et de la maladie de Crohn (MC) 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.
- ▶ Chez les patients naïfs d'anti-TNF, en l'absence de comparaison directe du vedolizumab à un anti-TNF, la place d'ENTYVIO par rapport aux anti-TNF ne peut être précisée.
- ▶ Chez les patients en échec des immunosuppresseurs et des anti-TNF, il n'existe pas d'alternative ayant l'AMM.
- ▶ Son efficacité est bien établie dans la RCH.
- ▶ Dans la MC, en phase d'induction, les données d'efficacité sont plus contrastées avec des résultats négatifs versus placebo.

Stratégie thérapeutique

Dans la RCH, l'objectif du traitement est d'obtenir une rémission clinique prolongée sans corticoïdes et une cicatrisation endoscopique et histologique des lésions. La prise en charge repose sur différentes lignes de traitements avec l'association des traitements conventionnels topiques ou oraux : 5 aminosalicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs. Après échec ou intolérance à ces traitements conventionnels, les anti-TNF sont une alternative médicamenteuse à la chirurgie. La ciclosporine est parfois utilisée (hors AMM), en ultime recours avant la chirurgie.

Dans la MC, l'objectif du traitement est d'obtenir la rémission clinique. Il n'existe pas de traitement médical curatif. La prise en charge fait appel aux 5-aminosalicylés, corticoïdes, immunosuppresseurs. L'emploi des anti-TNF (infliximab et adalimumab) est réservé aux échecs ou en cas d'intolérance aux immunosuppresseurs. La chirurgie est nécessaire en dernier recours chez certains patients mais ne guérit pas de la maladie.

Dans ces 2 affections, aucun médicament n'a spécifiquement l'AMM chez les patients en échec des anti-TNF. Diverses options thérapeutiques sont mises en oeuvre en pratique clinique: 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 MC), voire reprise du 1^{er} anti-TNF administré en cas d'échec d'un 2^{ème} anti-TNF. Lorsque ces mesures n'apportent pas de réponse satisfaisante, les patients sont en impasse thérapeutique.

■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF, en l'absence de comparaison directe du vedolizumab à un anti-TNF, la place d'ENTYVIO par rapport aux anti-TNF ne peut être précisée.

Chez les patients en échec des anti-TNF, dans la RCH et la MC, sa place se situe après échec des stratégies thérapeutiques actuelles incluant les immunosuppresseurs (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine), les corticoïdes et les anti-TNF.

Données cliniques

■ Efficacité dans la RCH

Une étude a montré la supériorité du vedolizumab par rapport au placebo en termes d'induction de la réponse clinique (différence absolue de 21,7%, $p < 0,0001$) et de la rémission clinique à la 6^{ème} semaine (différence absolue de 11,5%, $p = 0,0009$), ainsi que de la rémission clinique (différence absolue de 26,1% avec le schéma toutes les 8 semaines, $p < 0,0001$) et de maintien de la réponse clinique à la 52^{ème} semaine (différence absolue de 32,8% avec le schéma toutes les 8 semaines, $p < 0,0001$). Les résultats des analyses exploratoires prévues au protocole ont suggéré une démonstration de supériorité par rapport au placebo sur les critères principaux de réponse clinique à la 6^{ème} semaine et de rémission clinique à la 52^{ème} semaine aussi bien chez les patients naïfs qu'en échec des anti-TNF. On ne dispose pas de comparaison directe aux anti-TNF.

■ Efficacité dans la maladie de Crohn

Dans une étude, la supériorité du vedolizumab par rapport au placebo a été démontrée en termes de rémission clinique à la 6^{ème} semaine (co-critère principal) avec une différence absolue modeste de 7,8% [1,2;14,3], $p = 0,02$, de pertinence clinique discutable inférieure à celle attendue selon le protocole de l'étude (16%). Sa supériorité au placebo n'a pas été démontrée sur le deuxième co-critère principal, la réponse clinique CDAI-100. Les analyses exploratoires prévues au protocole n'ont pas mis en évidence de différence versus placebo chez les patients naïfs de traitement ni chez les patients en échec d'anti-TNF. La supériorité du vedolizumab au placebo en termes de rémission clinique à la 52^{ème} semaine a été démontrée (différence absolue versus placebo de 17,4% avec le schéma toutes les 8 semaines, $p = 0,0007$).

Dans une étude complémentaire de courte durée (10 semaines), en traitement d'induction chez des patients majoritairement en échec des anti-TNF (76%), aucune différence n'a été mise en évidence entre le vedolizumab et le placebo sur le critère principal (rémission clinique à la 6^{ème} semaine).

- L'analyse des données de tolérance disponibles n'a pas révélé de signal particulier. Aucun cas de LEMP n'a été rapporté.

Conditions particulières de prescription

Médicament réservé à l'usage hospitalier

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

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ENTYVIO est :
 - insuffisant chez les patients naïfs d'anti-TNF aussi bien dans la RCH que la MC.
 - chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF, important dans le traitement de la RCH et modéré dans le traitement de la MC.
- ENTYVIO apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) chez les patients atteints de RCH active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF.
- ENTYVIO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) chez les patients atteints de la MC active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 7 janvier 2015 (CT-13736) disponible sur www.has-sante.fr

** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »