

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

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

Dans le traitement de la maladie de Crohn :



- Intérêt clinique important mais pas d'avantage clinique démontré chez les patients en échec des corticoïdes ou immunosuppresseurs et d'au moins un anti-TNF



- Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement chez les patients naïfs d'anti-TNF en l'absence de place précise dans la stratégie thérapeutique

L'essentiel

- ▶ ENTYVIO a l'AMM dans le traitement de la maladie de Crohn (MC) active modérée à sévère chez les adultes ayant eu 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.

Indications préexistantes*

ENTYVIO a aussi l'AMM dans le traitement de la rectocolite hémorragique.

Stratégie thérapeutique

- L'objectif du traitement de la MC 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. Le vedolizumab, anticorps monoclonal qui cible l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ humaine et l'ustékinumab (anticorps monoclonal inhibiteur des interleukines IL-12 et IL-23) sont des traitements de 3ème ligne (échec d'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, reprise du 1er anti-TNF administré en cas d'échec d'un 2ème anti-TNF.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
La place d'ENTYVIO dans la prise en charge de la maladie de Crohn se situe en 3ème ligne c'est à dire après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde et au moins un anti-TNF (adalimumab, infliximab). Il convient de prendre en compte le délai d'action d'ENTYVIO, pendant lequel les patients restent exposés aux complications de la maladie de Crohn.

Données cliniques

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

- l'analyse complémentaire de faible niveau de preuve des données des études GEMINI III et GEMINI II ayant évalué le vedolizumab dans la population limitée aux patients en échec d'un anti-TNF qui suggère un effet retardé du vedolizumab dans l'étude GEMINI III et démontrent un effet sur le maintien de la rémission dans l'étude GEMINI II,

* Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

- les données de suivi à environ 5 ans issues de l'extension de ces études suggérant un maintien de l'effet en termes de réponse et de rémission clinique ainsi que de qualité de vie,
- les données issues de l'ATU de cohorte et de son extension, qui ont permis de disposer de données d'efficacité et de tolérance en vie réelle française suggérant que le vedolizumab était efficace en termes d'induction et de maintien de la rémission clinique,
- les données de tolérance portant sur 2830 patients exposés au vedolizumab pendant 5 ans au maximum qui n'ont pas mis en évidence de signal de tolérance susceptible de remettre en cause le rapport bénéfice/risque de ce médicament. Le risque de lésion hépatique a cependant été nouvellement identifié comme risque important.

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 dans la maladie de Crohn est :
 - o insuffisant chez les patients naïfs d'anti-TNF dans la MC.
 - o important chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et d'au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements.
- 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 d'au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements.
- 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 6 décembre 2017 (CT-16483) 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 ».