

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

védolizumab

ENTYVIO 300 mg,

poudre pour solution à diluer pour perfusion

Nouvelle(s) indication(s)

Adopté par la Commission de la transparence le 19 octobre 2022

- Pochites
- Adultes
- Secteurs : Hôpital

Synthèse des décisions

Avis dans l'indication évaluée	Avis défavorable au remboursement d'ENTYVIO (védolizumab) dans le « traitement de la pochite chronique active modérée à sévère chez les patients adultes ayant subi une coloproctectomie avec anastomose iléo-anale pour une rectocolite hémorragique et présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse à une antibiothérapie. »
Service médical rendu (SMR)	Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.
Intérêt de santé publique (ISP)	Pas d'impact supplémentaire attendu.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Sans objet.
Population cible	Sans objet.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu du manque de pertinence clinique des résultats d'efficacité de l'étude EARNEST, l'intérêt thérapeutique du védolizumab dans cette extension d'indication n'étant pas établie, sa place ne peut être précisée.
Recommandations	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	3
2. Environnement médical	4
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée	4
2.2 Prise en charge actuelle	5
2.3 Comparateurs cliniquement pertinents et besoin médical	6
2.3.1 Médicaments	6
2.3.2 Comparateurs non médicamenteux	6
2.3.3 Couverture du besoin médical	6
3. Synthèse des données cliniques	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	7
3.2.1 Méthodologie	7
3.2.2 Résultats d'efficacité (dont qualité de vie)	7
3.3 Profil de tolérance	8
3.4 Données d'utilisation	9
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	9
3.6 Programme d'études	9
3.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande	9
3.6.2 Dans d'autres indications chez l'adulte et/ou en pédiatrie	9
4. Discussion	10
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	11
5.1 Place de ENTYVIO (vedolizumab) dans la stratégie thérapeutique	11
5.2 Service Médical Rendu	11
5.3 Amélioration du Service Médical Rendu	12
5.4 Population cible	12
5.5 Autres Recommandations de la Commission	12

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Octobre 2022

1. Contexte

Nature de la demande	Extension d'indication
Demandeur	TAKEDA FRANCE SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
DCI (code ATC)	VEDOLIZUMAB (L04AA33)
Présentations concernées*	ENTYVIO 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion 1 flacon (verre) de 20 mL (CIP : 34009 586 728 7 3)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22/05/2014 (pour les indications dans la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn). Date du rectificatif (procédure centralisée) : 31/01/2022 (extension d'indication dans les pochites). ENTYVIO (védolizumab) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en gastro-entérologie et hépatologie ou en médecine interne
Indication de l'AMM concernée par la demande	« <i>Traitement de la pochite chronique active modérée à sévère chez les patients adultes ayant subi une coloproctectomie avec anastomose iléo-anale pour une rectocolite hémorragique et présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse à une antibiothérapie.</i> »
Posologie	300 mg administrés par perfusion intraveineuse à 0, 2 et 6 semaines, puis toutes les 8 semaines. Le traitement doit être instauré en parallèle d'une antibiothérapie de référence (par exemple ciprofloxacine pendant quatre semaines. [...]) En l'absence de bénéfice thérapeutique après 14 semaines de traitement, son arrêt doit être envisagé. Il n'y a pas de données concernant sa réadministration chez les patients atteints de pochite. (cf. RCP)
Classe pharmacothérapeutique	Le vedolizumab (ENTYVIO) est un immunosuppresseur biologique sélectif de l'intestin.
Mécanisme d'action	Il agit par réduction de l'inflammation gastro-intestinale chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, de maladie de Crohn et de pochite. Cet anticorps monoclonal humanisé se lie spécifiquement à l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ laquelle est exprimée sur un sous-groupe de lymphocytes T auxiliaires à mémoire migrant préférentiellement dans le tractus gastro-intestinal (GI) et à l'origine de l'inflammation observée dans les maladies inflammatoires chroniques du tractus gastro-intestinal (Cf. RCP).
Information à l'international	ENTYVIO (védolizumab) n'a pas l'AMM aux USA dans cette indication. En Europe, des demandes de prise en charge sont en cours d'instruction.
Rappel du libellé des autres indications AMM	Rectocolite hémorragique (RCH) : traitement de la RCH 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 (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 (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).
Rappel des évaluations précédentes	Lors de ses avis précédents, la Commission a considéré que le service médical rendu était important dans le traitement de la : RCH active modérée à sévère : chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et d'anti-TNFα (avis du 07/01/2015) ; chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNFα (avis du 18/03/2020). Maladie de Crohn active modérée à sévère : chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNFα ou ayant des contre-indications à ces traitements (avis du 06/12/2017).
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation : – Date de validation administrative** : 24 juin 2022. – Date d'examen : 5 octobre 2022. – Date d'adoption : 19 octobre 2022. Contributions de parties prenantes : Non Expertise externe : Oui

*A noter qu'ENTYVIO (védolizumab) est disponible également au dosage de 108 mg en solution injectable en stylo prérempli.

** : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée

Description de la maladie ciblée

Les pochites sont des inflammations idiopathiques le plus souvent du réservoir iléal survenant après une anastomose iléo-anale, principalement dans la RCH où elles peuvent s'observer dans près de 50% des cas à 5 ans de l'intervention. La physiopathologie est inconnue et le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments visant à éliminer les diagnostics différentiels (infections bactériennes, virales ou fongiques, iatrogénie médicamenteuse dont les AINS, ischémie, maladie de Crohn méconnue, cuffite, tumeur voire troubles fonctionnels intestinaux). 20% à 30% des patients auraient développé une pochite chronique avec une cause secondaire identifiable selon l'EPAR.

Épidémiologie et Population cible

En France, en 2017, 166 560 patients étaient en affection de longue durée pour « rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive » (ALD 24) avec une incidence de 17 270 patients par an. La RCH représente environ 40 % des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. L'effectif et l'incidence de la RCH peuvent être estimés à respectivement 66 624 patients et 6 908 patients par an. En cas d'échec aux médicaments disponibles, environ 10% des patients atteints de RCH nécessitent une coloproctectomie avec AIA avec création d'une poche.

Selon l'EPAR :

- en cas d'échec aux médicaments, environ 10% des patients atteints de RCH doivent subir une coloproctectomie avec AIA et création d'une poche iléale ; la complication la plus fréquente est la pochite. Sa survenue augmente avec la durée d'évolution ; le risque de développer une

pochite chronique serait respectivement de 15,6 % à 2 ans et 35,3 % à 5 ans¹ ; jusqu'à 50% des patients seraient concernés après 10 ans d'évolution. Pour autant, en population générale, la pochite est de survenue rare avec une prévalence estimée entre 1 à 5 personnes sur 10 000 (selon des données épidémiologiques nord-américaines et Orphanet, EPAR), voire très rare en considérant les seuls patients atteints de pochite active ayant subi une coloproctectomie avec anastomose iléo anale et ayant une réponse insuffisante à une antibiothérapie.

- 10 à 15 % des patients développeraient une pochite chronique. Pour les patients atteints d'AIA pour RCH et de pochite active répondant de manière inadéquate à l'antibiothérapie, le laboratoire a estimé la prévalence à environ 2 à 3 cas pour 100 000 patients, avec l'hypothèse d'une prévalence de la pochite de 2,2 cas pour 10 000 patients, et en considérant que : 1) tous les patients n'ont pas eu de coloproctectomie par AIA avec une poche pour le traitement de la RCH, 2) environ 80 % de patients répondent aux antibiotiques et 3) certaines inflammations de la poche sont liées à des causes secondaires telles que des infections (à *Clostridium difficile* ou des infections virales).

Symptômes et retentissement clinique

Les symptômes cliniques et/ou biologiques sont variables et essentiellement gastro-intestinaux : diarrhée, émissions glairo-sanglantes, incontinence anale, douleurs abdominales notamment. Des atteintes articulaires, cutanées, oculaires sont aussi possibles. Une carence en fer, des signes généraux (fièvre, fatigue, malnutrition) peuvent aussi être présents. Ces symptômes non spécifiques doivent nécessairement être complétés des résultats endoscopiques (anomalies sur le réservoir : inflammation muqueuse, ulcérations) et histologiques pour établir le diagnostic de pochite sachant qu'ils sont également aspécifiques et mal corrélés à la clinique.

La pochite revêt plusieurs formes selon son étiologie, la durée des symptômes, le tableau clinique, la réponse à une antibiothérapie (ATB) ou la localisation de l'inflammation. La pochite est classée comme chronique en cas de symptômes de plus de 4 semaines.

On peut aussi tenir compte de la réponse aux antibiotiques (ATB) et distinguer la pochite chronique :

- ATB-dépendante (CADP) caractérisée par des rechutes (> 3 à 4 épisodes par an) nécessitant le maintien de l'antibiothérapie malgré des réponses symptomatiques ou endoscopiques à une antibiothérapie conventionnelle ;
- ATB-réfractaire (CARP) avec absence de réponse symptomatique ou endoscopique après 2 à 4 semaines d'antibiothérapie conventionnelle.

En plus de la survenue des symptômes, les patients ayant une pochite chronique ne répondant pas au traitement conventionnel ont des symptômes persistants pouvant entraîner une défaillance de la poche. Un retentissement sur les activités professionnelles, domestiques et les interactions sociales est possible. La qualité de vie des patients peut donc être impactée.

2.2 Prise en charge actuelle

Selon l'EPAR, aucun médicament n'a l'AMM dans le traitement de la pochite. Elle est généralement traitée de façon empirique.

La forme aiguë est traitée en 1^{ère} intention par des antibiotiques (métronidazole, ciprofloxacine notamment). En cas de récurrences (environ 50% de formes récurrentes), les patients peuvent devenir dépendants aux antibiotiques ou avoir des symptômes non soulagés malgré l'antibiothérapie chronique.

¹ Breteau, C. et al. Chronic pouchitis and Crohn's disease of the pouch after ileal pouch-anal anastomosis: Incidence and risk factors. Dig Liver Dis 2021;53 (9):1128-35.

Les formes chroniques actives définies par l'échec aux antibiotiques sont plus rares (10% des pochites). Dans ce cas, les corticoïdes (budésonide et bécloметасone par voie orale) ne sont prescrits qu'à court terme (8 semaines) en alternative aux antibiotiques. Les autres traitements sont utilisés hors AMM : la rifaximine, la mésalazine, des probiotiques (VSL3 notamment) et surtout des immunosuppresseurs indiqués dans le traitement des MICI (infiximab et adalimumab pour les anti-TNF α , védolizumab notamment) sont utilisés à long terme pour induire et maintenir une rémission en cas de pochite chronique. Le bénéfice à long terme et l'efficacité de ces diverses options de traitement, en cas de réponse inadéquate aux antibiotiques, restent mal établis. Leur usage repose sur plusieurs études de petite taille, ouvertes, suggérant un pourcentage de rémission de l'ordre de 30% à 50%^{2,3}.

En cas d'échec d'autres biothérapies efficaces dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) peuvent être proposées (védolizumab, ustekinumab hors AMM) voire une transplantation fécale.

2.3 Comparateurs cliniquement pertinents et besoin médical

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) d'ENTYVIO sont l'ensemble des médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse (dispositifs médicaux, actes, etc.) à même visée thérapeutique, proposés au même stade de la stratégie et destinés à être utilisés dans la même population, à savoir les thérapeutiques indiquées dans le traitement de la pochite chronique active modérée à sévère chez les adultes ayant subi une coloproctectomie avec anastomose iléo anale pour une rectocolite hémorragique et ayant une réponse insuffisante ou une perte de réponse à une antibiothérapie.

2.3.1 Médicaments

Chez les patients ayant une réponse insuffisante ou une perte de réponse à une antibiothérapie, selon les experts et l'EMA (EPAR), un traitement à court terme (8 semaines) par corticoïdes per os (budésonide, bécloметасone) représente une alternative. A long terme, les anti-TNF α (infiximab, adalimumab en alternative) sont actuellement utilisés hors AMM mais avec un bénéfice mal établi.

2.3.2 Comparateurs non médicamenteux

L'iléostomie comme traitement de recours.

2.3.3 Couverture du besoin médical

Il existe un besoin médical à disposer de traitement efficace pour la prise en charge de la pochite chronique chez les adultes ayant subi une coloproctectomie avec anastomose iléo-anale pour une RCH et ayant une réponse insuffisante ou une perte de réponse à l'antibiothérapie.

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert par les traitements disponibles.

² Huguet M et al. Systematic Review With Meta-Analysis: Anti-TNF Therapy in Refractory Pouchitis and Crohn's Disease-Like Complications of the Pouch After Ileal Pouch-Anal Anastomosis Following Colectomy for Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(2):261-268.

³ Segal JP et al. Systematic review with meta-analysis: the management of chronic refractory pouchitis with an evidence-based treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(5):581-592.

3. Synthèse des données cliniques

3.1 Données disponibles

La demande d'inscription de ENTYVIO (védolizumab) repose sur les données d'une seule étude pivot de phase 4 (EARNEST).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Méthodologie

Objectif

L'objectif principal était de démontrer, chez des adultes atteints de pochites chroniques actives ou récurrentes, la supériorité d'efficacité du védolizumab 300 mg IV en comparaison au placebo après 14 semaines de traitement, en termes de rémission clinique.

Schéma de l'étude

La demande de prise en charge repose sur une étude (en cours de publication) contrôlée, randomisée, double aveugle versus placebo ayant évalué l'efficacité et le profil de tolérance du védolizumab IV 300 mg. La durée de l'étude a été de 30 semaines avec un suivi pour la tolérance jusqu'à 48 semaines.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir le vedolizumab 300 mg par voie IV ou un placebo IV à 0, 2 et 6 semaines, puis toutes les 8 semaines, jusqu'à la semaine 30.

Tous les patients ont reçu une antibiothérapie concomitante par ciprofloxacine 500 mg x2/j du début du traitement jusqu'à la semaine 4. Les patients ont reçu des cycles d'antibiotiques supplémentaires pendant l'étude si nécessaire, notamment en cas de poussées de pochite.

Critère de jugement principal

Le critère d'évaluation principal a été la rémission cliniquement pertinente à la semaine 14 définie comme un score mPDAI < 5 et une réduction du score mPDAI total ≥ 2 points par rapport à l'inclusion.

Autres critères évalués avec gestion du risque alpha

Néant. Tous les autres critères évalués à la semaine 14 et ceux évalués à la semaine 34 sont exploratoires.

3.2.2 Résultats d'efficacité (dont qualité de vie)

Population de l'étude

Les patients adultes inclus avaient subi une coloproctectomie avec anastomose iléo-anale (AIA) pour une rectocolite hémorragique et ont développé une pochite chronique active (définie comme antibio-dépendante (récurrente) ou antibio-réfractaire), avec un score mPDAI (modified Pouchitis Disease Activity Index, indice modifié d'activité de la pochite) à l'inclusion ≥ 5 et un sous-score endoscopique ≥ 2 .

Un total de 102 patients ont été randomisés avec une répartition égale entre les deux bras (51 patients/bras) sachant que :

- 34 patients (33,3 %) ont arrêté prématurément le traitement de l'étude (37,3 % dans le bras placebo et 29,5 % dans le bras vedolizumab), principalement du fait du manque d'efficacité (8 patients dans chaque bras), le retrait volontaire (6 et 4 patients, respectivement) et pour événements indésirables (5 et 2 patients, respectivement),

- 39 (38,2 %) ont eu au moins une déviation au protocole significative spécifique à l'étude (20 et 19 sujets dans les bras placebo et vedolizumab, respectivement) ; pour 13 patients (25,5 %) du bras placebo et 8 patients (15,7 %) du bras vedolizumab, la déviation au protocole a été majeure.

Les principales caractéristiques des patients ont été similaires entre les 2 bras (mais 4 patients sans pochite active ont été inclus dans le bras vedolizumab). Un tiers des patients n'ont pas terminé l'étude et il y a eu 38% de déviations significatives au protocole dont 15 à 25% majeures.

Critère de jugement principal

La rémission clinique à la semaine 14 (critère de jugement principal) a été significative en faveur du bras expérimental : le pourcentage de rémission a été de 31,4% dans le bras vedolizumab et de 9,8%, dans le bras placebo (9,8 %), soit une différence en faveur du vedolizumab de 21,6 % [IC95% : 4,9 ; 37,5], $p=0,013$.

On note que :

- l'évaluation du critère de jugement à 14 semaines paraît précoce notamment en cas de formes récurrentes. A noter aussi que l'évaluation était initialement prévue sur le score PDAI, score validé consensuel d'évaluation des pochites comprenant des paramètres cliniques, endoscopiques et histologique. Par amendement, le critère principal a été finalement évalué sur le score mPDAI qui ne comprend pas de paramètre histologique.
- outre le traitement expérimental l'intervention a compris une antibiothérapie pendant 4 semaines par ciprofloxacine dans les 2 bras. Les traitements en cours des patients ont par ailleurs été poursuivis (corticoïdes, méسالazine, probiotiques, immunosuppresseurs) ; des cures d'antibiotiques en cours d'étude ont été administrées chez certains patients en violation du protocole. Ces éléments rendent l'évaluation du bénéfice propre du traitement expérimental difficile.

Autres résultats

Environ deux-tiers des patients avaient préalablement été traités (pour la rectocolite hémorragique et la pochite) par antagoniste du TNF α (33 patients dans le groupe vedolizumab et 31 dans le groupe placebo). Parmi ces patients, 33,3 % dans le groupe vedolizumab ont eu une rémission clinique à la semaine 14 versus 9,7 % dans le groupe placebo.

Les critères secondaires d'efficacité ont été évalués sans gestion du risque alpha ; du fait de leur caractère exploratoire, ils ne sont pas détaillés.

Qualité de vie

De même, la qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses exploratoires à l'aide de deux questionnaires : questionnaire IBDQ et score CGQL (score Fazio). De ce fait, aucun résultat ne peut donc être retenu.

3.3 Profil de tolérance

Le vedolizumab est commercialisé depuis 2014 et est approuvé dans la RCH et la MC dans plus de 70 pays. Depuis sa commercialisation en perfusion IV, l'exposition mondiale cumulée des patients au 31 mars 2021 à ENTYVIO était d'environ 722 703 années-patients et aucun nouveau problème majeur de sécurité n'a été identifié à ce jour à partir des données post-commercialisation. Selon l'EPAR, l'innocuité du vedolizumab est bien caractérisée à partir des données post-commercialisation ; le récent rapport périodique d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) n'a identifié aucun nouveau problème d'innocuité, et les données d'innocuité se sont avérées conformes au profil de tolérance connu du médicament. Il n'y pas de changement notable notamment en ce qui concerne les RLP, les infections, les tumeurs malignes ou les événements hépatiques, et aucun cas de LEMP n'a été signalé. Le profil de tolérance attendu dans la pochite est donc le même que celui dans les autres indications.

Dans l'étude pivot, la tolérance d'ENTYVIO (védolizumab) a été similaire à celle du placebo. Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents sont les infections (rhinopharyngite, infections des voies aériennes supérieures, bronchite, grippe et sinusite), la céphalée, les nausées, la pyrexie, la fatigue, la toux et l'arthralgie.

Le résumé des risques du PGR d'ENTYVIO (védolizumab) (version 7.0, 27/05/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Réactions liées à la perfusion, y compris les réactions d'hypersensibilité. Infections des voies respiratoires supérieures.
Risques importants potentiels	Infections : – Infections gastro-intestinales et infections systémiques (graves ou non) contre lesquelles l'intestin constitue une barrière défensive. – Autres infections graves, y compris infections opportunistes, dont la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) Cancers. Lésions hépatiques.
Informations manquantes	Utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement Tolérance à long terme.

Les résultats des essais cliniques ne suggèrent pas, à ce jour, de risque accru de tumeur maligne lors d'un traitement par vedolizumab ; cependant, le nombre de tumeurs malignes a été faible et l'exposition à long terme limitée.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

A noter que le vedolizumab par voie IV doit être administré dans un environnement médical équipé pour le traitement des réactions d'hypersensibilité aiguës incluant l'anaphylaxie.

3.6 Programme d'études

3.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

- ➔ Chez l'adulte : néant.
- ➔ En pédiatrie : néant

3.6.2 Dans d'autres indications chez l'adulte et/ou en pédiatrie

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn en pédiatrie		
NCT03196427	Etude de phase II ayant pour objectif de déterminer le profil de tolérance à long terme du vedolizumab IV chez des patients pédiatriques atteints de RCH ou de maladie de Crohn.	2025
Maladie aiguë du greffon contre l'hôte		
NCT03657160	Etude de phase III ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité du vedolizumab chez des patients recevant une greffe de cellules	2022

4. Discussion

La portée des résultats est limitée par les points suivants (cf. EPAR) :

Limites méthodologiques

L'évaluation du védolizumab repose sur une seule étude pivot qui a inclus des patients atteints de pochite active ayant une forme récurrente ou chronique. L'effet du traitement antibiotique associé a donc pu interférer sur l'efficacité du védolizumab à 14 semaines différemment selon la forme de pochite. L'AMM préconise qu'un antibiotique (4 semaines de ciprofloxacine) soit co-prescrit dans les deux formes de pochite.

La définition du critère principal de jugement a été modifiée en cours d'étude : le score de rémission clinique PDAI a été remplacé par le score mPDAI de rémission cliniquement pertinente.

L'EPAR (EMA) précise que cette étude se réfère uniquement à un contexte de pochite aigu et donc que ces résultats ne sont pas simplement transposables à un contexte de pochite chronique.

La comparaison au placebo est discutable, plusieurs traitements pouvant être proposés aux patients ayant eu une réponse insuffisante ou une perte de réponse à une antibiothérapie, dont les anti-TNF qui sont recommandés (hors AMM) en 1^{ère} intention, avec un niveau de preuve faible, mais reposant sur des données issues de plusieurs études.

L'évaluation de la durée d'efficacité a été fixée à la semaine 34, quatre semaines après la dernière dose reçue de vedolizumab. À partir des données provenant de l'étude, il n'est pas possible d'obtenir des informations sur le moment où le traitement peut être arrêté ou quand un retraitement peut être envisagé. Le RCP préconise d'arrêter le traitement en l'absence de bénéfice thérapeutique après 14 semaines de traitement.

Aucun ajustement de multiplicité pour les tests inférentiels des critères d'évaluation secondaires et exploratoires n'a été fait ; les résultats sur ces critères sont exploratoires.

Pertinence des effets établis

Une proportion statistiquement plus élevée de patients du groupe vedolizumab IV 300 mg a atteint la rémission mPDAI à la semaine 14 par rapport au groupe placebo (31,4 % contre 9,8 % respectivement), avec une différence de traitement de 21,6 % (IC à 95 % : 4,9 ; 37,5) $p = 0,013$ sur l'analyse FAS. La taille de l'effet observé est inférieure à celle prévue de 25 % pour le calcul du nombre de sujets nécessaires, ce qui interroge sur la pertinence clinique de l'effet du vedolizumab. Il est regrettable que les critères d'évaluation de la qualité de vie (IBDQ et CGQL) aient été exploratoires ne permettant pas d'apprécier les avantages du vedolizumab tels perçus par les patients.

La taille de l'effet semble différée selon que la pochite soit chronique (15,6 %, IC95 % [-5,1 ; 36,2]) ou récurrente (28,7 %, IC95 % [6,1 ; 51,2]) (avec de larges intervalles de confiance). Une taille d'effet plus petite pourrait être attendue chez les patients atteints de pochite chronique réfractaire aux antibiotiques avec une maladie plus difficile à traiter et d'un point de vue méthodologique, la petite taille de l'échantillon des deux sous-groupes est considérée comme une limite. Le manque de cohérence interne des résultats entre ces sous-populations pré-spécifiées peut remettre en cause la transposabilité à ces deux sous-populations.

Au final, cette étude a de nombreuses limites méthodologiques rendant l'interprétation des résultats difficiles. L'étude met en évidence, chez l'adulte dans le traitement des pochites chroniques, un bénéfice à court terme de l'ENTYVIO (védolizumab) par rapport au placebo. Du fait de limites

méthodologiques, ces résultats sont à interpréter avec précaution. De plus, il n'y a pas eu de comparaison à un anti-TNF, recommandé (hors AMM).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats aux formes récurrentes de pochite, il n'est pas attendu d'impact d'ENTYVIO (védolizumab) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie. En conséquence, ENTYVIO 300 mg (vedolizumab) n'apporte pas de réponse au besoin médical mal couvert identifié.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans l'extension d'indication du « **Traitement de la pochite chronique active modérée à sévère chez les patients adultes ayant subi une coloproctectomie avec anastomose iléo-anale pour une rectocolite hémorragique et présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse à une antibiothérapie** » :

5.1 Place de ENTYVIO (vedolizumab) dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu du manque de pertinence clinique des résultats d'efficacité de l'étude EARNEST, l'intérêt thérapeutique du védolizumab dans cette extension d'indication n'étant pas établi, sa place ne peut être précisée.

5.2 Service Médical Rendu

- ➔ Gravité de la maladie : en plus de la survenue des symptômes, les patients ayant une pochite chronique, pathologie rare ne répondant pas au traitement conventionnel ont des symptômes persistants pouvant entraîner une défaillance de la poche. Un retentissement sur les activités professionnelles, domestiques et les interactions sociales est possible. La qualité de vie des patients peut donc être très impactée.
- ➔ La spécialité ENTYVIO (védolizumab) est un médicament à visée curative et symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables du védolizumab reste à établir : à court terme, la taille d'effet est cliniquement discutable en comparaison au placebo, et sans bénéfice clinique démontré pour les patients atteints de pochites.
- ➔ Existence d'alternative : il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent ayant une AMM dans l'indication évaluée. Chez les patients adultes ayant une réponse insuffisante ou une perte de réponse à une antibiothérapie, un traitement à court terme (8 semaines) de la pochite par corticoïdes per os (budésonide, béclo méthasone) représente une alternative à l'antibiothérapie mais de court terme (8 semaines). Les anti-TNF α (infliximab, adalimumab en alternative) sont actuellement utilisés au long cours (hors AMM) mais avec un bénéfice mal établi.
- ➔ La place de la spécialité ENTYVIO (védolizumab) dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée compte tenu du manque de pertinence clinique des résultats d'efficacité de l'étude EARNEST.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie ;
- d'un besoin médical insuffisamment couvert ;

- de la réponse non établie au besoin identifié avec :
 - un impact supplémentaire restant à établir sur la morbi-mortalité, en raison d'une efficacité établie du védolizumab seulement en comparaison au placebo, uniquement à 14 semaines, et de pertinence clinique incertaine ;
 - l'absence d'impact supplémentaire établi sur la qualité de vie ;
 - l'absence d'impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins ; à noter que le vedolizumab par voie IV doit être administré dans un environnement médical équipé pour le traitement des réactions d'hypersensibilité aiguës incluant l'anaphylaxie ;
 - l'absence d'impact attendu sur le parcours de soins et/ou de vie ;

ENTYVIO (védolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu (SMR) par ENTYVIO (védolizumab) est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans l'extension d'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

5.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

5.4 Population cible

Sans objet.

5.5 Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.