

INDICATIONS AMM

- **Rectocolite hémorragique active (RCH), modérée à sévère** de l'adulte, ayant eu un échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) à un traitement conventionnel ou par anti-TNF

AMM européenne

Avis HAS/CT

■ 22/05/2014 (300mg IV), 24/04/2020 (108mg SC)

■ 07/01/2015 (300mg IV) ; 18/03/2020 (300mg IV) (réévaluation chez les patients naïfs d'anti-TNF) ; 16/09/2020 (108mg SC)

→ **SMR important chez les patients en échec** (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF), compte tenu de l'absence d'alternative médicamenteuse, et des résultats de l'étude GEMINI I détaillée ci-dessous.

→ **SMR important** chez les patients **naïfs d'anti-TNF**

→ **ASMR IV** (forme destinée à la voie IV) ; **ASMR V** (de la forme SC vs forme IV)

Agrément aux collectivités

■ Forme 300 mg IV : JO 10/01/2017 (patients prétraités par anti-TNF) ; JO 08/12/2020 (patients naïfs d'anti-TNF) ;
Forme 108 mg SC : 18/03/2021

Inscription liste en sus

■ Forme 300 mg IV : JO 10/01/2017 (patients prétraités par anti-TNF) ; JO 08/12/2020 et rectificatif du 22/01/2021 (patients naïfs d'anti-TNF) ;
Forme 108mg SC : Non

- Présentation 300mg pour perfusion IV

Pertinence scientifique :

► Etude de phase III (**GEMINI Iw**), randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité du vedolizumab par voie IV *versus* placebo chez des patients en échec d'au moins un traitement classique (corticostéroïdes, immunomodulateurs et/ou antagoniste du TNF α infliximab (incluant les non répondeurs primaires)) (n=374).
Résultats : supériorité significative du vedolizumab sur les critères de jugement principaux : **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) ET rémission **clinique à la semaine 52** (définie comme score mayo ≤ 2 et pas de sous-score > 1).

Dans les études combinées de GEMINI I et II, les **événements indésirables** survenus chez $> 5\%$ des patients ont été **nausée, rhino-pharyngite, infection des voies aériennes supérieures, arthralgie, pyrexie, fatigue, céphalée, toux**. Des réactions liées à la perfusion ont été signalées chez 4% des patients recevant du vedolizumab.

► **Revue COCHRANE 2014**: dans les 4 études analysées (n=606) la supériorité du vedolizumab a été démontrée par rapport au placebo (niveau de preuve élevé à modéré), chez les patients atteints de RCH active modérée à sévère, avec induction d'une :

- rémission **clinique** et d'une réponse (amélioration des symptômes),

- rémission **endoscopique** (guérison de la muqueuse inflammatoire au niveau du colon).

Selon une étude, le vedolizumab est supérieur au placebo pour la prévention de la rechute chez les patients en rémission.

Les auteurs précisent que des études supplémentaires sont nécessaires pour préciser la dose optimale, le rythme d'administration, la sécurité à long terme et l'efficacité. Ces études devront également comparer le vedolizumab aux traitements actuellement autorisés dans cette indication.

► **Revue Cochrane 2015-9/ sur l'amélioration de la qualité de vie (QdV) chez des patients atteints de RCH et traités par biothérapie**. 9 essais cliniques randomisés, contrôlés vs placebo, ont été retenus (la

qualité de vie était mesurée par les questionnaires standards : Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), ou SF-36 ou EQ-5D), correspondant à **4 143** patients. **Principales conclusions** : amélioration de la QdV par le vedolizumab et par l'adalimumab, avec un **niveau de preuve modéré**. **Des études permettant d'évaluer** si l'efficacité de ces traitements est associée à une amélioration à **long terme de la QdV** des patients sont nécessaires, ainsi que des études permettant de **comparer les biothérapies entre elles** (et non pas vs placebo) afin de déterminer si une biothérapie est supérieure à une autre en termes d'amélioration de la QdV.

► **Guide ALD de la HAS** : [MAJ 07/2016](#)

► **HAS – Guide ALD n°24 actes et prestations – Rectocolite hémorragique – Mise à jour Mai 2019**

► Etude de phase III (**VARSIITY/MLN0002-3026**), randomisée, double-aveugle, réalisée chez des patients atteints d'une forme active modérée à sévère de RCH (N=771 patients randomisés), certains en échec d'un traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNF pour 79% d'entre eux (analyse de sous-groupe) et ayant comparé le vedolizumab à l'adalimumab.

- Présentation 108mg pour administration SC

► **Pertinence scientifique:**

Etude pivot : Etude de phase III [MLN0002SC-3027/VISIBLE 1](#) (Sandborn WJ et al), randomisée, en double-aveugle, contrôlée vs placebo, évaluant l'efficacité (rémission clinique (RC) à la semaine 52) et la sécurité du vedolizumab par voie SC (après 2 administrations par voie IV à S0 et S2) chez 216 patients atteints de RCH active modérée à sévère. Le taux de RC a ainsi été de 46,2% dans le bras Védo SC, 42,6% dans le bras Védo IV et 14,3% dans le bras placebo.

En termes de sécurité, il y a eu davantage de **réactions au site d'injection** avec la voie SC, mais ces réactions étaient en général modérées et n'ont pas entraîné d'arrêt du traitement. Pour le reste, le profil de sécurité est similaire à celui observé avec la voie IV.

Feagan BG et al, 2013 ; Rezaie A 2014; Milch C et al, 2013 ; McLean LP et al, 2012; Löwenberg M et al, 2013; Wyant T et al, 2014 ; Parikh A et al, 2012. EMA /CHMP avis positif 20/03/2014 ; Bickston SJ et al, 2014 (revue COCHRANE) ; LeBlanc K et al, 2015 (revue Cochrane), Sands BE et al, 2019.

- **Maladie de Crohn active modérée à sévère** de l'adulte présentant un échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) à un traitement conventionnel ou par anti- TNF.

AMM européenne

■ [22/05/2014](#) (300mg IV), [24/04/2020](#) (108mg SC)

Avis de la transparence

■ [07/01/2015](#) (300mg IV) ; [06/12/2017](#) (300mg IV) ;
[16/09/2020](#) (108mg SC)

→ **SMR important** chez les patients en échec d'un traitement conventionnel (corticoïdes, immunosuppresseurs) **et d'au moins un anti-TNF** ou ayant des contre-indications à ces traitements.

→ **SMR insuffisant** chez les patients naïfs d'anti-TNF

→ **ASMR V**

Place dans la stratégie thérapeutique :

Traitement de **3^{ème} ligne** 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 toutefois de rappeler que la prescription d'un autre anti-TNF, voire la reprise d'un anti-TNF en échec initial, sont possibles à ce stade de la maladie. Pour ce qui est du choix du traitement de 3^{ème} ligne, il convient de prendre en compte le délai d'action du vedolizumab, pendant lequel les patients restent exposés aux complications de la maladie de Crohn.

Agrément aux collectivités

■ JO [10/01/2017](#) (300mg IV) ; JO [02/08/2018](#) (300mg IV) ;
Forme 108 mg SC : [18/03/2021](#)

Inscription liste en sus

■ JO 02/08/2018 (300mg IV) ;
Forme 108mg SC : Non

→ **Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus uniquement** dans la maladie de Crohn active modérée à sévère si échec ou CI à un traitement conventionnel **et d'au moins un anti-TNF**. Pour rappel, un dispositif de prise en charge dérogatoire et temporaire (à partir du 11 janvier 2017 et dans la limite de l'enveloppe prévue dans l'instruction du 5 mai (note d'information DGS/DSS/DGOS du 4 octobre 2017)) avait été mis en place pour la prise en charge des poursuites de traitement initiés sous le régime des ATU/post-ATU dans cette indication.

→ **Pas de prise en charge** chez patients **naïfs d'anti-TNF α** .

Pertinence scientifique:

- Présentation 300mg pour perfusion IV

Evaluation de l'efficacité et de la tolérance dans 2 études (**GEMINI II et III**). Patients en échec d'au moins un traitement classique (corticostéroïdes, immunomodulateurs et/ou antagonistes du TNF α (y compris les non répondeurs primaires)).

► **Etude GEMINI II** (n=368) : 2 groupes de patients ayant reçu du vedolizumab par voie IV aux semaines 0 et 2 : Groupe 1= patients randomisés pour recevoir, en double aveugle, soit 300 mg de vedolizumab soit un placebo ; Groupe 2 = patients traités par 300 mg de vedolizumab en ouvert. Pour évaluer l'efficacité à la semaine 52, 461 patients des groupes 1 et 2 traités par vedolizumab et ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 6, ont été randomisés en double aveugle (1/1/1) afin de recevoir l'un des schémas suivants à partir de la semaine 6 : 300 mg de vedolizumab toutes les huit semaines, 300 mg de vedolizumab toutes les quatre semaines ou placebo toutes les quatre semaines. Les patients présentant une réponse clinique à la semaine 6 ont réduit progressivement leur traitement par corticostéroïdes. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients en rémission clinique à la Semaine 52.

► **Etude GEMINI III** était une seconde étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo ayant évalué l'efficacité à la semaine 6 et la semaine 10 dans le sous-groupe de patients en échec d'au moins un traitement classique et en échec d'un traitement par antagoniste du TNF α ainsi que dans la population générale, qui comprenait également des patients un échec d'au moins un traitement classique et naïfs de tout traitement par antagoniste du TNF α . Les patients (n = 416, environ 75 % de ces patients étaient en échec de traitement par antagoniste du TNF α), ont été randomisés en double aveugle (1/1) pour recevoir soit 300 mg de vedolizumab soit un placebo aux semaines 0, 2 et 6. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients en rémission clinique à la semaine 6 dans la sous-population de patients en échec du traitement par antagoniste du TNF α .

Résultats : Bien que le critère d'évaluation principal n'ait pas été satisfait, les analyses exploratoires montrent que des résultats cliniquement significatifs ont été observés. Dans l'étude GEMINI II, environ la moitié des patients avaient connu un échec à un traitement par antagoniste du TNF α . Parmi ces patients, 28 % de ceux recevant du vedolizumab toutes les 8 semaines, 27 % de ceux recevant du vedolizumab toutes les 4 semaines et 13 % de ceux recevant un placebo ont obtenu une rémission clinique à la semaine 52. **Rémission clinique à S6 dans GEMINI II et III= résultats non significatifs**

Qualité de vie : améliorations cliniquement significatives observées dans l'étude GEMINI II, celles-ci étant significativement supérieures à celles du groupe placebo entre la situation initiale et la semaine 52 pour les scores EQ-5D et EQ-5D EVA, le score IBDQ total et les sous-échelles de symptômes intestinaux et symptômes systémiques du questionnaire IBDQ.

► **Guide ALD de la HAS** : MAJ juillet 2016

► **HAS – Guide ALD n°24 actes et prestations – Maladie de Crohn – Mise à jour Mai 2019**

- Présentation 108mg pour administration SC

Etude de phase III MLN0002SC-302/VISIBLE 2, randomisée, en double-aveugle, contrôlée vs placebo, évaluant l'efficacité (rémission clinique (RC) à la semaine 52) et la sécurité du vedolizumab par voie SC chez 644 patients atteints de MdC active modérée à sévère. Cette étude n'a pas été publiée et les données sur le critère principal (RC) sont issues de l'Assessment Report : sur les 409 patients en réponse clinique après administration IV, le taux de RC a été de 52,0% dans le bras Védo SC et de 44,8% dans le bras placebo. En termes de sécurité, il y a eu davantage de **réactions au site d'injection** avec la voie SC, mais ces réactions étaient en général modérées et n'ont pas entraîné d'arrêt du traitement. Pour le reste, le profil de sécurité est similaire à celui observé avec la voie IV.

► **Revue Cochrane relative au Vedolizumab dans le traitement d'induction et de maintenance de la rémission dans la maladie de Crohn**

Sandborn WJ et al, 2013 (GEMINI II); Rezaie A 2014; Milch C et al, 2013; Löwenberg M et al, 2013; Wyant T et al, 2014. EMA /CHMP avis positif 20/03/2014.

- **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.**

AMM européenne

Avis HAS/CT

Agrément aux collectivités

Inscription liste en sus

■ 31/01/2022 (300mg IV)

■ 19/10/2022 → SMR insuffisant (manque de pertinence clinique des résultats d'efficacité de l'étude EARNEST)

■ NON

■ NON

Pertinence scientifique :

► Etude EARNEST : étude phase IV, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo évaluant l'efficacité du vedolizumab administré par voie IV (à S0, S2 et S6, puis toutes les 8 semaines + ciprofloxacine 500mgx2/j pendant le 1er mois de traitement), dans le traitement des patients adultes atteints de pochite chronique active [*définie comme antibio-dépendante (récurrente) ou antibio-réfractaire*], avec un score mPAI (*modified Pouchitis Disease Activity Index, indice modifié d'activité de la pochite*) à l'inclusion ≥ 5 et un sous-score endoscopique ≥ 2 . Le critère d'évaluation principal était la rémission clinique à S14 (définie comme un score mPDAI < 5 et une réduction du score mPDAI total ≥ 2 points par rapport à l'inclusion). La rémission clinique était de 17,6% dans le groupe placebo (n=51), versus 35,3% dans le groupe vedolizumab (n=51) avec une différence vedolizumab-placebo [IC 95%] de 17,6 [0,3 ; 35,1].

Références

Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ et al, Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis. **Cochrane Database of Systematic Reviews 2014**, Issue 8. Art. No.: CD007571.) Published Online: 8 AUG 2014 Assessed as up-to-date: 15 JUN 2014

Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, Cheng J, MacDonald JK, Khanna R, Feagan BG. Vedolizumab for the treatment of active and inactive ulcerative colitis Updated Published Online: 8 August 2014

Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):699-710. (GEMINI I)

Guide ALD n°24, rectocolite hémorragique évolutive, HAS, mai 2019

Guide ALD n°24, maladie de Crohn, HAS, juin 2019

Hui S, Sinopoulou V, Gordon M, Aali G, Krishna A, Ding NS, Boyapati RK. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 7. Art. No.: CD013611. DOI: 10.1002/14651858.CD013611.pub2.

LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD008655

Löwenberg M, D'Haens G. Novel targets for inflammatory bowel disease therapeutics. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013 Feb;15(2):311..

McLean LP, Shea-Donohue T, Cross RK. Vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Immunotherapy.* 2012 Sep;4(9):883-98.

Milch C, Wyant T, Xu J, Parikh A, Kent W, Fox I, Berger J. Vedolizumab, a monoclonal antibody to the gut homing $\alpha 4\beta 7$ integrin, does not affect cerebrospinal fluid T-lymphocyte immunophenotype. *J Neuroimmunol.* 2013 Nov 15;264(1-2):123-6.. Epub 2013 Aug 31.

Parikh A, Leach T, Wyant T, Scholz C, Sankoh S, Mould DR, Ponich T, Fox I, Feagan BG. Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized controlled phase 2 dose-ranging study *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Aug;18 (8):1470-9. Epub 2011 Dec 6.

Rezaie A. Vedolizumab, a gut-specific monoclonal antibody, renews hope for an alternative to anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(2):179-180.

Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, Fox I, Rosario M, Sankoh S, Xu J, Stephens K, Milch C, Parikh A; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):711-21.

Sandborn WJ, Baert F, Danese S, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2020;158(3):562-572.e12. doi:10.1053/j.gastro.2019.08.027

Sands BE, Peyrin-Biroulet L., Loftus E., Danese S., Coombel JF., et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019 Sep 26; 381:1215-1226

Wyant T, Leach T, Sankoh S, Wang Y, Paolino J, Pasetti MF, Feagan BG, Parikh A. Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. *Gut.* 2014 Apr 24. [Epub ahead of print]