



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

VEDOLIZUMAB

(Entyvio — Takeda Canada inc.)

Indication : la rectocolite hémorragique

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) recommande d'inscrire le vedolizumab sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de l'adulte atteint de rectocolite hémorragique active modérée ou grave en cas de réponse insuffisante, de perte de réponse ou d'intolérance au traitement classique ou à l'infliximab, antagoniste du facteur de nécrose tumorale (TNF), sous réserve du critère clinique et de la condition ci-dessous :

Critère clinique :

- Arrêt du traitement par le vedolizumab en l'absence de réponse clinique en six semaines (c'est-à-dire, diminution du score Mayo partiel de $\geq 25\%$ et de ≥ 2 points et baisse du sous-score de saignement rectal de ≥ 1 ou sous-score de saignement rectal de 0 ou 1).

Condition :

- Baisse du prix pour améliorer la rentabilité du vedolizumab à un degré acceptable pour les régimes d'assurance médicaments.

Motifs de la recommandation :

1. L'essai clinique comparatif et randomisé (ECR) GEMINI-1 démontre que le vedolizumab est statistiquement supérieur au placebo dans l'obtention d'une réponse clinique en six semaines (induction) et d'une rémission clinique en 52 semaines (maintien). En outre, le vedolizumab fait mieux que le placebo sous l'angle du taux de cicatrisation muqueuse et de l'amélioration de la qualité de vie.
2. L'essai clinique GEMINI-1 a recruté des patients pour qui le traitement usuel ou l'infliximab a échoué; ces patients n'ont pas été traités par un autre biomédicament d'usage autorisé dans le traitement de la rectocolite hémorragique.
3. Deux comparaisons indirectes, même si elles comportent des limites, indiquent que le vedolizumab est tout aussi efficace que le golimumab, l'infliximab et l'adalimumab dans l'induction de la réponse clinique au cours du traitement de la rectocolite hémorragique.
4. Au prix indiqué de 3 290 \$ le flacon de 300 mg et à la posologie recommandée de 300 mg toutes les 8 semaines, le rapport cout-efficacité différentiel du vedolizumab comparativement au traitement usuel, selon les calculs du Programme commun d'évaluation des médicaments

Programme commun d'évaluation des médicaments

(PCEM) de l'ACMTS, va de 60 000 \$ à 150 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) dans le traitement de la rectocolite hémorragique en cas d'intolérance ou de réponse insuffisante au traitement usuel ou à l'infliximab. Cette estimation demeure toutefois teintée d'incertitude, car le PCEM n'a pu pallier plusieurs des limites des données dans ses analyses.

Contexte :

Le vedolizumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G (IgG1) qui se lie à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$. Il est indiqué dans le traitement de l'adulte atteint de rectocolite hémorragique active modérée ou grave en cas de réponse insuffisante, de perte de réponse ou d'intolérance au traitement classique ou à l'infliximab, antagoniste du TNF α . Il est offert en flacons de 300 mg à usage unique. La posologie recommandée est de 300 mg en perfusion intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines.

Résumé des éléments pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : l'examen méthodique d'ECR et d'études pivots sur le vedolizumab, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Observations de patients

Voici le résumé des observations transmises par deux groupes de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- La maladie inflammatoire chronique de l'intestin peut avoir de graves répercussions sur l'état physique, l'état émotionnel et le bien-être social du malade. Les symptômes de la maladie sont pénibles et invalidants, notamment la diarrhée sanglante, le ballonnement, la douleur abdominale, la fatigue et l'absence de contrôle sur les selles. Les patients doivent composer avec la nécessité pressante et fréquente d'aller à la toilette, certains patients éliminant des selles jusqu'à 20 reprises dans une journée. Les symptômes peuvent entraver les activités de la vie quotidienne et perturber le rendement au travail ou à l'école.
- Les patients ressentent de la crainte et de l'anxiété et subissent un stress du fait qu'ils ne savent jamais quand l'envie pressante de déféquer ou une poussée se manifesteront. Ils estiment que la réponse thérapeutique et la rémission durable sont plus importantes que le soulagement symptomatique.
- Les groupes de défense des intérêts des patients affirment que ceux-ci préféreraient pour la plupart prendre un biomédicament en dépit des risques et des effets indésirables potentiels plutôt que de subir une colectomie. Le risque de complications chirurgicales et la persistance de manifestations extra-intestinales de la rectocolite hémorragique les inquiètent et motivent leur choix d'options thérapeutiques d'ordre médical.
- Les groupes de défense des intérêts des patients précisent que les biomédicaments ont produit des résultats remarquables lorsque d'autres traitements ont échoué; cependant, ce ne sont pas tous les patients qui répondent aux options thérapeutiques offertes à l'heure actuelle, d'où la nécessité d'élargir l'arsenal thérapeutique.

Essais cliniques

Programme commun d'évaluation des médicaments

L'examen méthodique du PCEM couvre un ECR comparatif avec placebo, à double insu, parrainé par le fabricant (GEMINI-1). L'étude de 52 semaines comporte une phase d'induction où les résultats d'intérêt sont évalués au terme de six semaines et une phase d'entretien où les résultats d'intérêt sont évalués au terme de 52 semaines. Elle compte deux cohortes à qui l'on administre le vedolizumab à raison de 300 mg les jours 1 et 15 :

- Cohorte 1 : 374 patients qui ont participé à la phase d'induction et qui ont été répartis de manière aléatoire dans un rapport de 3:2 dans les groupes du vedolizumab à la dose de 300 mg et du placebo.
- Cohorte 2 : 521 patients traités au vu et au su par le vedolizumab à la dose de 300 mg.

À la phase d'entretien, les patients des cohortes 1 et 2 traités par le vedolizumab qui manifestent une réponse clinique la semaine 6 (n = 373) sont répartis au hasard en vertu d'un rapport de 1:1:1 dans les groupes du vedolizumab à raison de 300 mg toutes les 8 semaines, du vedolizumab à raison de 300 mg toutes les 4 semaines et du placebo administré toutes les 4 semaines. Le PCEM dans son examen méthodique et le CCEM dans ses délibérations s'en sont tenus aux résultats obtenus avec le vedolizumab administré toutes les 8 semaines, conformément à la posologie recommandée dans la monographie.

Pour participer à l'étude GEMINI-1, le patient devait avoir subi un échec thérapeutique dans le cadre d'un traitement classique, à savoir un corticostéroïde, un immunomodulateur ou l'infliximab. Environ 45 % des participants ont été traités auparavant par un antagoniste du TNF α (infliximab), et, au début de l'étude, près de 38 % des participants prenaient un corticostéroïde et 15 % des participants, un immunosuppresseur.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt aux fins d'évaluation de l'efficacité dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité s'est attardé aux aspects que voici :

- La réponse clinique — Diminution du score Mayo complet de ≥ 30 % et de ≥ 3 points, et soit une diminution du sous-score de saignement rectal de ≥ 1 ou un sous-score de saignement rectal de 0 ou 1. Le score Mayo est la somme de 4 sous-scores : fréquence des selles, saignement rectal, évaluation globale du médecin et constats endoscopiques. Le score allant de 3 à 5 illustre la maladie active légère, le score de 6 à 10 la maladie active modérée et le score de 11 à 12 points la maladie active grave.
- La rémission clinique — Score Mayo ≤ 2 points, aucun sous-score > 1 .
- La réponse clinique durable ou la rémission — Réponse clinique ou rémission clinique aux semaines 6 et 52.
- L'aggravation de la maladie — Hausse du score Mayo partiel de ≥ 3 points par rapport au score de la semaine 6 à deux consultations consécutives (ou score de 9 points à deux consultations consécutives si le score de la semaine 6 est > 6) et score Mayo partiel ≥ 5 points.
- La cicatrisation muqueuse — Sous-score endoscopique Mayo de ≤ 1 .
- Le questionnaire sur l'état de santé Short Form (36) (SF-36) — Questionnaire générique destiné à évaluer la qualité de vie liée à la santé; l'augmentation du score indique l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé, tandis que la diminution du score illustre la détérioration de la qualité de vie liée à la santé. Le score du volet de l'état physique est une indication de l'activité physique, des limitations dues à l'état physique, de la santé en

général et de la douleur, alors que le score du volet de l'état mental reflète la santé mentale, les limitations dues à l'état émotionnel, le fonctionnement social et la vitalité. L'écart de score minimal d'importance clinique au volet de l'état physique comme au volet de l'état mental va de 2,5 à 5 points.

- Le questionnaire sur la maladie inflammatoire chronique de l'intestin — Questionnaire de 32 items destiné à évaluer l'état du participant selon sa perception dans les deux semaines précédant le moment d'évaluation des résultats d'intérêt. La hausse du score indique l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé. L'écart de score minimal d'importance clinique est de ≥ 16 points.
- Le questionnaire EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D) — Indice générique de la qualité de vie liée à la santé fondé sur les préférences. Il porte sur 5 dimensions : la mobilité, l'autonomie, les activités courantes, la douleur ou la gêne et l'anxiété ou la dépression. Il comporte une échelle visuelle analogue (ÉVA) utilisée par le patient pour évaluer sa santé selon une échelle linéaire verticale de 20 cm où les scores vont de 0 à 100.
- L'échec thérapeutique — L'échec est déterminé par l'un des critères suivants : aggravation de la maladie, recours à un médicament de secours ou à la chirurgie ou incident indésirable lié au médicament à l'étude menant à la cessation du traitement.

Les principaux résultats d'intérêt dans l'étude GEMINI-1 sont la réponse clinique au terme de 6 semaines (phase d'induction) et la rémission clinique au terme de 52 semaines (phase d'entretien).

Efficacité

- La proportion de patients en rémission clinique est statistiquement plus grande dans le groupe du vedolizumab que dans le groupe du placebo tant à la phase d'induction (17 % contre 5 %) qu'à la phase d'entretien (42 % contre 16 %). De même, la proportion de patients en rémission clinique durable est statistiquement plus grande dans le groupe du vedolizumab que dans le groupe du placebo. Les différences de proportion vont comme suit :
 - Phase d'induction : 11,5 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 4,7 à 18,3); $P = 0,0009$.
 - Phase d'entretien : 26,1 % (IC à 95 % de 14,9 à 37,2); $P < 0,0001$.
 - Rémission durable : 11,8 % (IC à 95 % de 3,1 à 20,5); $P = 0,008$.
- Pour ce qui est des patients prenant un glucocorticoïde au début de l'étude, la proportion de patients en rémission sans glucocorticoïde est statistiquement plus grande parmi les patients traités par le vedolizumab (22 sur 70; 32 %) que parmi les patients prenant le placebo (10 sur 72; 14 %). Il en va de même en ce qui a trait à la proportion de patients en rémission sans corticostéroïde et qui n'ont pas pris de corticostéroïde durant 180 jours avant la semaine 52 (29 % contre 11 %). Les différences de proportion vont comme suit :
 - Rémission sans glucocorticoïde : 17,6 % (IC à 95 % de 3,9 à 31,3); $P = 0,01$.
 - Rémission sans corticostéroïde : 17,5 % (IC à 95 % de 4,5 à 30,5); $P = 0,008$.
- La proportion de patients manifestant une réponse clinique ou une réponse clinique durable est statistiquement plus grande parmi les patients traités par le vedolizumab que parmi les patients prenant le placebo (respectivement 47 % contre 26 % et 42 % contre 16 %). Les différences de proportion vont comme suit :
 - Phase d'induction : 21,7 % (IC à 95 % de 11,6 à 31,7); $P < 0,0001$.

- Réponse clinique durable : 32,8 % (IC à 95 % de 20,8 à 44,7); $P < 0,0001$.
- La variation moyenne du score du questionnaire sur la maladie inflammatoire chronique de l'intestin est statistiquement plus grande dans le groupe du vedolizumab que dans le groupe du placebo au terme de 6 semaines (18,0; IC à 95 % de 11,0 à 24,9) et au terme de 52 semaines (26,1; IC à 95 % de 15,2 à 36,9).
- La variation moyenne du score du volet de l'état physique et du score du volet de l'état mental du questionnaire SF-36 est statistiquement plus grande dans le groupe du vedolizumab que dans le groupe du placebo :
 - Volet de l'état physique : 2,7 (IC à 95 % de 1,3 à 4,1) la semaine 6 et 4,7 (IC à 95 % de 2,3 à 7,2) la semaine 52.
 - Volet de l'état mental : 4,4 (IC à 95 % de 2,5 à 6,4) la semaine 6 et 6,6 (IC à 95 % de 3,4 à 9,8) la semaine 52.
- La variation du score au questionnaire EQ-5D et du score selon l'ÉVA du questionnaire EQ-5D est statistiquement plus grande dans le groupe du vedolizumab que dans le groupe du placebo aux semaines 6 et 52. La différence de variation moyenne va comme suit :
 - EQ-5D : -0,5 (IC à 95 % de -0,7 à -0,2) la semaine 6 et -0,6 (IC à 95 % de -1,1 à -0,1) la semaine 52.
 - ÉVA EQ-5D : 9,6 (IC à 95 % de 5,8 à 13,5) la semaine 6 et 12,5 (IC à 95 % de 6,7 à 18,4) la semaine 52.
- Lorsque la cicatrisation muqueuse correspond à un sous-score endoscopique Mayo ≤ 1 , la proportion de patients jouissant d'une cicatrisation muqueuse est statistiquement plus grande dans le groupe du vedolizumab que dans le groupe du placebo, et ce, à la phase d'induction et à la phase d'entretien. Lorsque la définition de la cicatrisation muqueuse est plus restreinte (sous-score endoscopique Mayo de 0), il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le vedolizumab et le placebo ($P = 0,69$) à la phase d'induction. Cependant, le vedolizumab se démarque de manière statistiquement significative à la phase d'entretien ($P < 0,001$). Les différences de proportion quant à la cicatrisation muqueuse vont comme suit :
 - Sous-score endoscopique Mayo ≤ 1 : 16,1 % (IC à 95 % de 6,4 à 25,9) la semaine 6 et 32,0 % (IC à 95 % de 20,3 à 43,8) la semaine 52.
 - Sous-score endoscopique Mayo = 0 : 0,9 % (IC à 95 % de -3,4 à 5,2) la semaine 6 et 20,1 % (IC à 95 % de 10,6 à 29,6) la semaine 52.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients faisant état d'un incident indésirable grave à tout le moins est respectivement de 8 % et de 16 % dans les groupes du vedolizumab et du placebo. La poussée de la maladie est l'incident indésirable grave le plus fréquent, chez 2 % du groupe du vedolizumab et 6 % du groupe du placebo.
- Les patients qui subissent un incident indésirable ou plus représentent 82 % du groupe du vedolizumab et 84 % du groupe du placebo. Les incidents indésirables les plus fréquents dans le groupe du vedolizumab sont la céphalée (13 %), la rhinopharyngite (13 %), l'arthralgie (9 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (8 %), la toux (6 %), la douleur abdominale (6 %), la nausée (6 %), l'anémie (6 %), la fatigue (5 %) et la grippe (5 %).
- La proportion des abandons pour cause d'effets indésirables est respectivement de 6 % et de 12 % dans les groupes du vedolizumab et du placebo. La poussée de rectocolite

hémorragique est le motif le plus fréquemment invoqué, pour 4 % des abandons dans le groupe du vedolizumab et 8 % des abandons dans le groupe du placebo.

Cout et rentabilité

L'analyse cout-utilité présentée par le fabricant compare le vedolizumab au traitement de référence, soit le traitement classique composé d'aminosalicylates, de corticostéroïdes et d'immunomodulateurs ou la thérapie anti-TNF α . La principale analyse porte sur un groupe de patients mixte formé de personnes ayant été traitées déjà par un antagoniste du TNF α et de personnes jamais traitées par un antagoniste du TNF α ; toutefois, des analyses de sous-groupes sont présentées également. C'est par un arbre décisionnel que le fabricant représente la phase d'induction (six semaines) et par un modèle Markov où la cohorte passe d'un état de santé à un autre qu'il illustre le traitement d'entretien dans un horizon temporel quinquennal (cycles de huit semaines). L'analyse adopte la perspective d'un payeur public des services de santé. La modélisation repose sur des taux de probabilité de transition d'un état à un autre déterminés d'après les données de l'essai clinique GEMINI-1 pour ce qui est du vedolizumab et du traitement classique et d'une métaanalyse en réseau pour ce qui est des autres biomédicaments. Les coefficients d'utilité des états de santé tirent leur origine d'un seul article publié, quoique les analyses de sensibilité mettent à l'épreuve d'autres valeurs d'utilité. Les coefficients de désutilité associés aux incidents indésirables s'inspirent de la documentation publiée. Le cout d'acquisition des médicaments est établi selon l'information provenant du fabricant et selon la liste des médicaments assurés du Programme de médicaments de l'Ontario. Le cout d'administration des médicaments et l'utilisation de ressources (consultations médicales, hospitalisations, analyses en laboratoire et opérations) sont fonction des états de santé et sont tirés de sources d'information canadiennes. Le fabricant fait état d'un rapport cout-utilité différentiel (RCUD) de 60 196 \$ l'année de vie ajustée par la qualité (AVAQ) pour le vedolizumab comparativement au traitement classique dans la population mixte.

Le PCEM a relevé certains aspects du modèle pharmacoéconomique du fabricant qui en limitent la portée :

- L'incertitude quant à la justesse des valeurs d'utilité.
- Le mauvais choix de méthodes d'estimation des coefficients de désutilité.
- La thèse d'un taux de chirurgie constant qui entraîne possiblement la surestimation du taux de probabilité de chirurgie et de la durée des complications postopératoires dans l'horizon temporel de la modélisation.
- Des couts et des taux d'utilisation de ressources incertains dans les états de santé.
- La sous-estimation possible du recours au traitement classique chez les patients traités par le vedolizumab.
- La surestimation des taux d'incidents indésirables rattachés au traitement classique.
- Les aspects de la métaanalyse qui soulèvent des préoccupations pour le PCEM et qui viennent limiter l'information sur la rentabilité du vedolizumab par comparaison avec d'autres biomédicaments.
- L'incertitude au sujet du calcul des taux de probabilité de transition au cours de la phase d'entretien.
- Le fait que le moment d'évaluation du vedolizumab dans les essais cliniques et le modèle économique (6 semaines) ne soit pas le même que ce que recommande la monographie soumise à Santé Canada (10 semaines).

- La brièveté de l'horizon temporel (cinq ans) eu égard à une maladie chronique.

Le PCEM a procédé à ses propres analyses en modifiant les aspects limitant les valeurs d'utilité, les taux de chirurgie et d'incidents indésirables, les coûts et l'utilisation des ressources et il aboutit à un RCUD allant de 60 000 \$ (scénario de référence du fabricant) à 150 000 \$ l'AVAQ (scénario de référence révisé du PCEM) pour le vedolizumab comparativement au traitement classique. Dans l'optique de ce scénario révisé, le prix devrait baisser de plus de 50 % pour que le RCUD corresponde au seuil généralement admis; cependant, le PCEM n'a pu mettre à l'épreuve l'incertitude découlant des autres limites relevées.

Au prix indiqué de 3 290 \$ le flacon de 300 mg et à la posologie recommandée de 300 mg toutes les 8 semaines, le traitement par le vedolizumab coûte 26 320 \$ la première année et 21 385 \$ par an ensuite, ce qui est moins cher que le traitement par l'infliximab (respectivement 31 602 \$ la première année et 25 677 \$ par an ensuite), mais plus cher que le traitement par le golimumab (respectivement 22 803 \$ et 19 763 \$).

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- Deux comparaisons indirectes indiquent que le vedolizumab est tout aussi efficace que le golimumab, l'infliximab et l'adalimumab dans l'induction de la réponse clinique. Au vu de l'hétérogénéité des études examinées dans ces comparaisons, l'efficacité comparative de ces médicaments dans le maintien de la rémission clinique demeure incertaine.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- Selon la monographie, aucun essai clinique n'étudie le vedolizumab chez des patients traités par un autre biomédicament que l'infliximab.
- Absence de comparaisons directes opposant le vedolizumab à d'autres options thérapeutiques indiquées dans le traitement de la rectocolite hémorragique.
- L'efficacité et l'innocuité à long terme du vedolizumab qui devront être évaluées.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Absences :

Le 15 juillet 2015 : aucune

Le 20 octobre 2015 : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts :

Le 15 juillet 2015 : aucun

Le 20 octobre 2015 : Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.