



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

VEDOLIZUMAB

(Entyvio – Takeda Canada inc.)

Indication : la maladie de Crohn

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le vedolizumab dans le traitement de la maladie de Crohn évolutive modérée ou grave chez l'adulte sous réserve du critère et des conditions ci-dessous :

Critère :

Arrêt du traitement par le vedolizumab en l'absence de réponse clinique avant la quatrième dose.

Conditions

1. Le coût du traitement par le vedolizumab pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui du biomédicament le moins cher offert dans cette indication.
2. Le patient traité par le vedolizumab est sous les soins d'un médecin spécialiste expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Crohn.

À souligner :

La réponse clinique s'entend de l'amélioration minimale de 70 points de l'indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI).

Motifs de la recommandation :

1. Trois essais cliniques de phase 3, comparatifs avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire (ECR) étudient l'effet du vedolizumab en phase d'induction (GEMINI-2 et GEMINI-3) ou en phase de maintien (GEMINI-2) du traitement de la maladie de Crohn modérée ou grave. Dans les essais cliniques GEMINI-2 et GEMINI-3, les patients traités par le vedolizumab sont plus susceptibles de jouir d'une rémission clinique en six semaines que les patients prenant le placebo. Dans l'essai clinique GEMINI-3, la proportion de patients traités par le vedolizumab en rémission clinique en 10 semaines est plus grande que celle en 6 semaines.
2. Dans l'essai clinique GEMINI-3, la proportion de patients en rémission clinique en 10 semaines est plus grande parmi les patients chez qui un ou des antagonistes du facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha (anti-TNF alpha) ont échoué que parmi les patients prenant le placebo.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 21 septembre 2016

Avis de recommandation finale — 27 octobre 2016

© ACMTS, 2016

page 1 sur 8

SR0487

3. Pour cause d'insuffisance de preuves, il n'est pas permis de dire qu'il y a une différence clinique importante entre le vedolizumab et d'autres biomédicaments. Bien que les cinq comparaisons de traitements indirectes examinées par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS englobent des comparaisons entre le vedolizumab et d'autres biomédicaments dans le traitement de la maladie de Crohn, on ne peut tirer de conclusion définitive au sujet de l'efficacité et de l'innocuité relatives du vedolizumab par rapport aux anti-TNF alpha en raison des aspects qui limitent la portée de ces comparaisons.
4. Au prix indiqué de 3 290 \$ le flacon de 20 ml, le vedolizumab coûte plus cher que l'adalimumab et qu'Inflixtra, produit biologique ultérieur (PBU) d'infliximab. En raison de l'insuffisance d'information, on n'a pu évaluer la rentabilité du vedolizumab dans le sous-groupe de patients atteints de la maladie de Crohn modérée ou grave qui n'ont pas répondu à un ou des anti-TNF alpha.

Contexte :

Le vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G (IgG1) qui se lie à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ pour ainsi inhiber la migration des leucocytes dans la muqueuse intestinale. Il est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) et de la maladie de Crohn chez l'adulte. Le présent examen du médicament par le PCEM porte sur le traitement de la maladie de Crohn évolutive modérée ou grave chez l'adulte qui n'a pas répondu suffisamment, qui manifeste une perte de réponse ou qui est intolérant aux immunomodulateurs ou à un anti-TNF alpha, ou qui n'a pas répondu suffisamment ou qui est intolérant aux corticostéroïdes ou en est dépendant.

Le vedolizumab est offert en flacons à usage unique de 300 mg. Il s'administre par perfusion intraveineuse; la poudre doit être reconstituée et diluée au préalable. La posologie recommandée dans le traitement de la maladie de Crohn selon la monographie est de 300 mg en perfusion IV au début (semaine 0), 2 et 6 semaines plus tard et, ensuite, toutes les 8 semaines. La monographie précise que le traitement par le vedolizumab devrait cesser en l'absence de signes d'un effet thérapeutique en 14 semaines.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'ECR sur le vedolizumab dans le traitement de la maladie de Crohn, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes de la maladie de Crohn.

Observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts de patients (la Société gastro-intestinale et Crohn et Colite Canada) ont répondu à la demande de rétroaction du PCEM. Ils ont collecté l'information par des discussions et des entrevues avec des patients, des aidants et des gastroentérologues, par des sondages et des questionnaires, et dans le cadre de l'examen de rapports publiés et d'autres sources d'information. En voici un aperçu :

- La maladie de Crohn 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 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 manifesterá. Ces symptômes peuvent entraver les activités de la vie quotidienne et perturber le rendement au travail ou à l'école.
- Les groupes de défense des intérêts des patients précisent que les biomédicaments ont produit de bons résultats dans la maladie de Crohn 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.
- Les groupes de défense des intérêts des patients comprennent bien les risques que comportent les biomédicaments; selon eux, les personnes atteintes de la maladie de Crohn sont nombreuses à préférer courir ces risques plutôt que d'avoir à subir une intervention chirurgicale, le traitement de dernier recours à leur avis.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM englobe deux ECR pivots, multicentriques et en double insu : GEMINI-2 et GEMINI-3. Les participants sont des adultes atteints de la maladie de Crohn évolutive modérée ou grave qui n'ont pas répondu à un ou des anti-TNF alpha, immunomodulateurs ou corticostéroïdes. L'étude GEMINI-2 comprend une phase d'induction de 6 semaines suivie d'une phase de maintien de 48 semaines (durée de traitement totale de 52 semaines). L'étude a recruté 1 115 patients en vue de la phase d'induction, qui sont répartis en deux cohortes, l'une où l'intervention se déroule à double insu et dont les participants (n = 368) sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 3:2 dans deux groupes : le vedolizumab et le placebo, l'autre où l'intervention, à savoir le traitement par le vedolizumab, se déroule en mode ouvert; cette dernière cohorte (n = 748) est exclue de l'analyse de la phase d'induction. Les patients de la cohorte en double insu sont traités par le vedolizumab ou le placebo à raison de 300 mg les semaines 0 et 2 (deux perfusions). Les patients de la cohorte en mode ouvert sont traités au vu et au su par le vedolizumab à raison de 300 mg les semaines 0 et 2. À la phase de maintien, les patients traités par le vedolizumab en double insu ou en mode ouvert à la phase d'induction qui manifestent une réponse clinique (diminution minimale de 70 points de l'indice CDAI initial) en six semaines sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1:1 dans trois groupes d'intervention en double insu : le vedolizumab toutes les 4 semaines, le vedolizumab toutes les 8 semaines et le placebo. La phase de maintien commence à la consultation de la semaine 6 et se termine au bout de 52 semaines.

L'essai clinique GEMINI-3 est une étude de phase 3, multinationale, à répartition aléatoire, en double insu et comparative avec placebo (N = 416). La population à l'étude se compose à 75 % de patients qui n'ont pas répondu à un ou à des anti-TNF alpha et à 25 % de patients qui n'ont jamais été traités par un anti-TNF alpha. Les participants sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1 dans les groupes du vedolizumab et du placebo, administrés les semaines 0, 2 et 6 (3 perfusions au total).

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité s'est attardé aux aspects que voici :

- la rémission clinique (indice CDAI \leq 150);

- la rémission clinique durable (indice CDAI \leq 150 points à 80 % des consultations prévues durant la phase de maintien);
- la rémission clinique sans usage de corticostéroïdes;
- la réponse clinique marquée (indice CDAI de 100 points plus bas que l'indice initial);
- le questionnaire Short Form (36) Health Survey (SF-36);
- le questionnaire Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ);
- le questionnaire EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D);
- les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

La rémission clinique en six semaines et la réponse clinique marquée (indice CDAI de 100 points plus bas que l'indice initial) en six semaines sont les deux principaux résultats d'intérêt de la phase d'induction de l'étude GEMINI-2. La rémission clinique la semaine 52 dans l'effectif au complet constitue le principal résultat d'intérêt de la phase d'entretien de cette étude. La rémission clinique en six semaines chez les participants ayant connu un échec avec un anti-TNF alpha est le principal résultat d'intérêt dans l'étude GEMINI-3.

Efficacité

Traitement d'induction

Au terme de 6 semaines, les patients traités par le vedolizumab (15,0 % à 19,1 %) sont plus susceptibles de bénéficier d'une rémission clinique à la phase d'induction que les patients prenant le placebo (7 % à 12,1 %) dans les études GEMINI-2 et GEMINI-3 (différence de risque [DR] de 7,8 % et intervalle de confiance [IC] à 95 % de 1,2 à 14,3 dans l'étude GEMINI-2 et DR de 6,9 % et IC à 95 % de 0,1 à 13,8 dans l'étude GEMINI-3). La proportion de patients traités par le vedolizumab qui jouissent d'une rémission clinique est plus grande encore la semaine 10, comparativement au placebo (28,7 % contre 13,0 %; DR de 15,5 % [IC à 95 % de 7,8 à 23,3]).

Dans le sous-groupe de patients pour qui un anti-TNF alpha a échoué, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le vedolizumab et le placebo quant à la rémission clinique en 6 semaines (DR de 6,2 % [IC à 95 % de -9,2 à 21,3] dans l'étude GEMINI-2 et DR de 3,0 % [IC à 95 % de -4,5 à 10,5] dans l'étude GEMINI-3). La rémission clinique est le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude GEMINI-3; comme l'analyse ne détecte pas de différence statistiquement significative entre le vedolizumab et le placebo à cet égard, la séquence d'analyse statistique hiérarchique s'arrête là. La proportion de patients traités par le vedolizumab qui jouissent d'une rémission clinique est plus grande la semaine 10, comparativement au placebo (26,6 % contre 12,1 %; DR de 14,4 % [IC à 95 % de 5,7 à 23,1]).

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le vedolizumab et le placebo quant à la proportion de patients manifestant une réponse clinique marquée en 6 semaines dans l'étude GEMINI-2 (DR de 5,7 % [IC à 95 % de -3,6 à 15,0]; $P = 0,2322$); cependant, la proportion de patients présentant une réponse clinique marquée les semaines 6 et 10 est plus grande dans le groupe traité par le vedolizumab que dans le groupe du placebo de l'étude GEMINI-3 (DR de 16,4 % [IC à 95 % de 7,7 à 25,2] et DR de 23,7 [IC à 95 % de 14,5 à 32,9]). Dans les deux études, les résultats dans le sous-groupe de patients ayant connu un échec avec un anti-TNF alpha sont du même ordre que ceux dans tout l'effectif.

Dans les deux études, GEMINI-2 et GEMINI-3, les patients traités par le vedolizumab jouissent d'une plus grande amélioration du point de vue du questionnaire IBDQ que les autres. Il n'y a pas d'analyses statistiques de ce paramètre. La différence moyenne entre le vedolizumab et le placebo sur ce plan est de 6,5 (IC à 95 % de -0,5 à 13,6) dans l'étude GEMINI-2 et de 9,1 (IC à 95 % de 3,1 à 15,1) dans l'étude GEMINI-3 la semaine 6 et de 13,6 (IC à 95 % de 7,3 à 19,9) dans l'étude GEMINI-3 la semaine 10.

Pour ce qui est du questionnaire SF-36, la différence estimée entre le vedolizumab et le placebo penche pour le premier; toutefois, la limite inférieure de l'IC à 95 % englobe ou croise le 0 à toutes les évaluations de la semaine 6. Les scores EQ-5D moyens s'améliorent dans les groupes du vedolizumab et du placebo durant la phase d'induction. La différence estimée entre le vedolizumab et le placebo quant au score EQ-5D penche pour le premier; toutefois, la limite inférieure de l'IC à 95 % n'exclut le 0 qu'à l'évaluation de la semaine 10 dans l'étude GEMINI-3. Selon l'échelle visuelle analogique EQ-5D, le vedolizumab est associé à une plus grande amélioration que le placebo les semaines 6 et 10; mais, l'amélioration est semblable dans les deux groupes de l'étude GEMINI-2.

Traitement d'entretien

Comparativement aux patients prenant le placebo, la proportion de patients traités par le vedolizumab qui jouissent d'une rémission clinique la semaine 52 est statistiquement plus grande (39,0 % contre 21,6 %; DR de 17,4 % [IC à 95 % de 7,3 à 27,5]; $P = 0,0007$). Dans le sous-groupe de patients ayant connu un échec avec un anti-TNF alpha, la proportion de patients en rémission clinique est moindre (28,0 % avec vedolizumab et 12,8 % avec placebo); cependant, la DR entre les deux groupes est du même ordre que celle dans l'analyse de l'effectif au complet (15,2 [IC à 95 % de 3,0 à 27,5]).

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le vedolizumab et le placebo pour ce qui est de la proportion de patients en rémission clinique durable (21,4 % contre 14,4 %; DR de 7,2 [IC à 95 % de -1,5 à 16,0]; $P = 0,1036$).

La proportion de patients manifestant une réponse clinique marquée en 52 semaines est statistiquement plus grande parmi les patients traités par le vedolizumab que parmi les patients prenant le placebo (43,5 % contre 30,1 %; DR de 13,4 % [IC à 95 % de 2,8 à 24,0]; $P = 0,0132$). La proportion de patients présentant une réponse clinique marquée est moindre dans le sous-groupe de patients ayant connu un échec avec un anti-TNF alpha (8,8 % [IC à 95 % de -4,6 à 22,1]).

Au début de la phase de maintien, 53 % des patients du groupe du vedolizumab et 54 % des patients du groupe du placebo font usage d'un corticostéroïde. Au terme de 52 semaines, la proportion de patients en rémission clinique sans corticothérapie est statistiquement plus grande dans le groupe du vedolizumab que dans le groupe du placebo (31,7 % contre 15,9 %; DR de 15,9 % [IC à 95 % de 3,0 à 28,7]; $P = 0,0154$). L'analyse du sous-groupe de patients chez qui un anti-TNF alpha a échoué révèle que la proportion de patients en rémission clinique sans usage d'un corticostéroïde est respectivement de 24,4 % et de 0 % pour ce qui est du vedolizumab et du placebo (DR de 24,4 [IC à 95 % de 2,4 à 45,1]).

Programme commun d'évaluation des médicaments

Le vedolizumab est associé à une plus grande amélioration du score IBDQ que le placebo (différence moyenne de 15,1 [IC à 95 % de 4,4 à 25,9]). Le sommaire de l'état physique et celui de l'état mental du SF-36 font ressortir une amélioration par rapport au début de l'étude tant dans le groupe du vedolizumab que dans le groupe du placebo. La différence moyenne entre le vedolizumab et le placebo est de 3,5 (IC à 95 % de 1,1 à 5,9) pour ce qui est du sommaire de l'état physique et de 3,0 (IC à 95 % de -0,3 à 6,2) pour ce qui est du sommaire de l'état mental. L'amélioration moyenne dans la période de 52 semaines est plus grande avec le vedolizumab qu'avec le placebo en ce qui a trait au questionnaire EQ-5D (-0,5 [IC à 95 % de -0,9 à -0,1]) et à l'échelle visuelle analogue (ÉVA) EQ-5D (12,4 [IC à 95 % de 7,0 à 17,8]).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Le fabricant a effectué des analyses de l'innocuité portant sur la phase d'induction et sur les phases combinées de l'induction et du maintien. L'analyse de l'innocuité durant l'induction englobe les données de la phase d'induction de l'étude GEMINI-3 et celles de la phase d'induction de l'étude GEMINI-2, alors que l'évaluation de l'innocuité durant l'induction et le maintien porte sur les données des deux phases de l'étude GEMINI-2.

Dans l'effectif soumis au traitement d'induction, la proportion de patients subissant un incident indésirable à tout le moins est semblable dans les groupes du vedolizumab et du placebo (respectivement 57 % et 60 %), et il en va de même dans l'effectif soumis au traitement d'induction et au traitement d'entretien (respectivement 88 % et 84 %). La proportion de patients aux prises avec un incident indésirable grave à tout le moins dans l'effectif soumis au traitement d'induction est identique dans les groupes vedolizumab et du placebo (7 %) et légèrement plus grande dans le groupe du vedolizumab que du placebo pour ce qui est de l'effectif soumis au traitement d'induction et au traitement d'entretien (respectivement 18 % et 15 %). Les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont plus fréquents dans le groupe du placebo que dans le groupe du vedolizumab, qu'il s'agisse de l'effectif soumis au traitement d'induction (5 % contre 3 %) ou de l'effectif soumis au traitement d'induction et au traitement d'entretien (10 % contre 8 %). Dans le groupe du vedolizumab, aucun effet indésirable menant à l'arrêt du traitement n'a été rapporté par plus d'un patient.

Cout et rentabilité

Le vedolizumab, destiné à l'administration par perfusion intraveineuse, est offert en flacons de 300 mg/20 ml au prix courant de 3 290 \$ le flacon. À la posologie recommandée dans le traitement de la maladie de Crohn, soit 300 mg les semaines 0, 2 et 6, puis 300 mg toutes les 8 semaines, le cout du traitement par patient est de 26 320 \$ la première année et en moyenne de 21 458 \$ par an ensuite.

La comparaison de couts du fabricant porte sur le vedolizumab, l'infliximab de marque (Remicade) et l'adalimumab dans le traitement de la maladie de Crohn. Elle adopte la perspective d'un régime d'assurance médicaments public et s'inscrit dans l'horizon temporel de deux ans afin de tenir compte du traitement d'induction et du traitement d'entretien. Le postulat de la similarité clinique repose sur une comparaison de traitements indirecte financée par le fabricant. Seuls les couts liés aux médicaments sont pris en compte; les autres couts de soins de santé sont tenus pour être les mêmes. Les proportions de patients chez qui l'infliximab et l'adalimumab sont utilisés à des doses standards ou à des doses croissantes dans le scénario de référence et les proportions de patients chez qui le vedolizumab est utilisé à la dose

standard ou à une dose supplémentaire dans l'analyse de sensibilité proviennent respectivement des essais cliniques ACCENT I, CLASSIC II et GEMINI-2.

Les principaux aspects qui limitent la portée de l'analyse du fabricant sont l'incertitude quant à la similarité clinique des comparateurs, la présence sur le marché du nouveau PBU d'infliximab moins coûteux que le produit de référence et l'incertitude quant à la comparabilité et aux proportions relatives de patients chez qui chaque médicament est prescrit en doses croissantes.

Dans les analyses du PCEM, au cours de la première année de traitement, à la dose approuvée pour le vedolizumab et aux doses standards des comparateurs, le coût de l'infliximab de marque (31 602 \$ par patient) est plus élevé de 5 282 \$ (20 %) que le coût du vedolizumab (23 320 \$ par patient); l'adalimumab (22 211 \$ par patient) est 4 109 \$ de moins (16 %) que le vedolizumab; et le PBU d'infliximab (16 800 \$ par patient) est inférieur de 9 520 \$ (36 %) au vedolizumab lorsque l'on compare le coût des médicaments en se fondant sur le coût des médicaments étant tiré de la liste des médicaments du programme d'accès exceptionnel du Programme de médicaments de l'Ontario. Les années subséquentes, aux doses approuvées pour le vedolizumab et aux doses standards des comparateurs, le coût de l'infliximab de marque (25 765 \$ par patient) est plus élevé de 4 306 \$ (20 %) que le coût du vedolizumab (21 458 \$ par patient); et le PBU de l'infliximab (13 697 \$ par patient) est 7 662 \$ (36 %) de moins que le vedolizumab. L'analyse du PCEM repose sur le postulat de la similarité clinique des comparateurs, aspect éminemment incertain, et le PCEM n'a pu procéder à une évaluation comparative robuste des médicaments en dose croissante.

Autres sujets de discussion :

Aucune étude ne compare directement le vedolizumab aux anti-TNF alpha adalimumab et infliximab dans le traitement d'induction et le traitement d'entretien de la maladie de Crohn. Les cinq comparaisons indirectes examinées par le PCEM comportent des comparaisons entre le vedolizumab et d'autres biomédicaments dans le traitement de la maladie de Crohn. Toutefois, ces comparaisons ont une portée limitée en raison de l'importante hétérogénéité des devis et des caractéristiques des patients des essais cliniques qui font l'objet des comparaisons indirectes, d'où l'impossibilité de se prononcer définitivement quant à l'efficacité et à l'innocuité relatives du vedolizumab comparativement à celles des anti-TNF alpha.

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 Wijesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 21 septembre 2016

Absences :

Quatre membres sont absents.

Conflits d'intérêts

Aucun

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 21 septembre 2016

Avis de recommandation finale — 27 octobre 2016

© ACMTS, 2016

page 7 sur 8

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 s'il a demandé la suppression de renseignements confidentiels, l'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

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.