

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

VEDOLIZUMAB (ENTYVIO — TAKEDA CANADA)

Indication : Le traitement de la maladie de Crohn active modérée à grave chez l'adulte.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement du vedolizumab administré par voie sous-cutanée dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à grave chez l'adulte, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

1. Le remboursement doit suivre les mêmes modalités que celles qui s'appliquent à la préparation de vedolizumab destinée à la voie intraveineuse.
2. Le traitement par voie sous-cutanée ne doit être entrepris qu'en présence d'une réponse clinique après le traitement d'induction par 300 mg de vedolizumab par voie intraveineuse.
3. Le coût du traitement par le vedolizumab en solution pour injection sous-cutanée pour le régime d'assurance médicaments ne doit pas dépasser celui du médicament biologique le moins cher remboursé actuellement dans le traitement de la maladie de Crohn.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version : 1.0
Date de publication : Janvier 2021
Longueur du rapport : 8 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité du Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

VEDOLIZUMAB (ENTYVIO — TAKEDA CANADA)

Indication : Le traitement de la maladie de Crohn active modérée à grave chez l'adulte.


Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du vedolizumab administré par voie sous-cutanée (SC) dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à grave chez l'adulte, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

1. Le remboursement doit suivre les mêmes modalités que celles qui s'appliquent à la préparation de vedolizumab destinée à la voie intraveineuse (IV).
2. Le traitement par voie SC ne doit être entrepris qu'en présence d'une réponse clinique après le traitement d'induction par 300 mg de vedolizumab IV.
3. Le coût du traitement par le vedolizumab en solution pour injection SC pour le régime d'assurance médicaments ne doit pas dépasser celui du médicament biologique le moins cher remboursé actuellement dans le traitement de la maladie de Crohn.

Motifs de la recommandation

1. Dans l'essai examiné, l'essai clinique randomisé en double insu contre placebo VISIBLE 2 (N = 410), une plus grande proportion de patients sont en rémission clinique à la semaine 52 dans le groupe du vedolizumab SC que dans le groupe du placebo (48,0 % contre 34,3 %; différence de risque [DR] ajustée = 13,7 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 3,8 % à 23,7%; P < 0,008). Les patients de l'essai VISIBLE 2 sont des adultes atteints de la maladie de Crohn active modérée à grave en réponse clinique à la semaine 6 d'un traitement en mode ouvert par deux doses de 300 mg de vedolizumab IV.
2. Le promoteur présente une métaanalyse en réseau (MR) évaluant l'efficacité comparative du vedolizumab par les voies SC et IV par rapport au placebo et à d'autres interventions (infliximab, golimumab, adalimumab, tofacitinib et ustékinumab) dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à grave (chez des patients ayant déjà reçu ou non un anti-TNF [facteur de nécrose tumorale]).  Cette MR comporte plusieurs limites, notamment le corpus de données probantes restreint, les limites de l'analyse présentées et l'hétérogénéité des études pour ce qui est de la méthodologie et de la population incluse. En outre, il n'y a pas eu d'analyses suffisantes pour prendre en compte l'hétérogénéité clinique entre les essais, ce qui limite l'utilité et la robustesse des résultats.
3. Le vedolizumab SC (coût annuel moyen du traitement par patient : 26 320 \$ la première année, 21 458 \$ les années suivantes) entraînerait une augmentation des coûts pour les régimes d'assurance médicaments par rapport au médicament biologique le moins cher dans cette indication, si l'on se fie au prix accessible au public du biosimilaire de l'infliximab (15 776 \$ la première année, 12 862 \$ les années suivantes). En raison de l'incertitude concernant l'efficacité du vedolizumab SC par rapport à celle d'autres médicaments biologiques, les données probantes sont insuffisantes pour justifier un prix supérieur à celui du médicament biologique le moins cher remboursé dans le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave.

Points de discussion

- Le CCEM se penche sur la possibilité que les patients préfèrent un mode d'administration SC. Il n'est toutefois pas en mesure d'établir une conclusion sur l'avantage du vedolizumab SC sur le plan de la qualité de vie liée à la santé (QVLS), étant donné que les critères d'évaluation de ce domaine sont analysés à titre exploratoire et ne font pas partie de la procédure d'analyse statistique visant à tenir compte des comparaisons multiples dans l'essai VISIBLE 2.
- Il n'existe pas suffisamment de données probantes sur l'efficacité et l'innocuité à long terme du vedolizumab SC dans le contexte de la maladie de Crohn, une affection chronique.

- Bien que des analyses par sous-groupes aient été réalisées pour examiner la constance de l'effet thérapeutique observé pour le critère d'évaluation principal et tous les critères secondaires, [REDACTED] des sous-groupes cliniques ou thérapeutiques ne permet pas d'interpréter adéquatement les données, car [REDACTED].
- Bien qu'il soit avancé que le mécanisme d'action du vedolizumab cible les lymphocytes de l'intestin, rien ne prouve que ce mécanisme confère des avantages particuliers en matière d'efficacité ou d'innocuité par rapport à d'autres traitements contre la maladie de Crohn.

Contexte

Le vedolizumab SC (et IV) fait l'objet d'indications approuvées par Santé Canada dans :

- le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Crohn active modérée à grave qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux immunomodulateurs ou à un inhibiteur du TNF α , ou qui ont présenté une réponse inadéquate, une intolérance ou une dépendance aux corticostéroïdes;
- le traitement des patients adultes atteints de colite ulcéreuse active modérée à grave qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement standard ou à l'infliximab (un inhibiteur du TNF α).

Le vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1) qui se lie exclusivement à l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ humaine exprimée sur les lymphocytes pathogènes soumis à l'écotaxie intestinale et agit comme un agent biologique antiinflammatoire sélectif de l'intestin. Il n'a pas d'effets immunosuppresseurs systémiques connus. Le vedolizumab est offert sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion IV en flacon de 300 mg, et sous forme de solution pour injection SC en seringue ou stylo prérempli de 108 mg dans 0,68 ml. Le présent examen porte sur la préparation pour injection SC. Celle-ci est destinée à la phase d'entretien du traitement à raison de 108 mg toutes les deux semaines après un traitement d'induction par voie IV.

Historique de l'examen du médicament

L'ACMTS a déjà examiné le vedolizumab SC dans le traitement de la colite ulcéreuse. La recommandation suivante du CCEM a été émise en mai 2020 :

- le remboursement du vedolizumab SC dans le traitement des adultes atteints de colite ulcéreuse évolutive d'intensité modérée à grave qui ne répondent pas adéquatement ou ne répondent plus au traitement classique ou à l'infliximab, un antagoniste du TNF- α ([recommandation finale du CCEM émise le 19 mai 2020](#)).

L'ACMTS a déjà examiné le vedolizumab IV dans le traitement de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn. Les recommandations du CCEM étaient les suivantes :

- l'inscription du vedolizumab sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de l'adulte atteint de rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) 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 , sous réserve de conditions ([recommandation finale du CCEM émise le 28 octobre 2015](#)).
- le remboursement du vedolizumab dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée ou grave chez l'adulte sous réserve de conditions ([recommandation finale du CCEM émise le 31 octobre 2016](#)).

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par l'ACMTS : une revue d'essais cliniques sur le vedolizumab SC, un résumé et une critique d'une comparaison de traitements indirecte fournie par le promoteur, et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Il a également pris en compte les commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de la maladie de Crohn et les observations de groupes de défense des intérêts des patients à propos des résultats et des aspects importants pour les patients.

Résumé des observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, la Société gastro-intestinale et Crohn et Colite Canada, ont fourni des observations au sujet de ce médicament. Les points de vue des patients sont tirés d'enquêtes, de contacts directs avec des patients atteints de maladie inflammatoire de l'intestin, d'entretiens, de tables rondes, de rapports publiés par les groupes et de commentaires par téléphone, par courriel ou par les médias sociaux. Voici le résumé des principales observations des groupes de défense des patients :

- Les symptômes associés à la maladie de Crohn (qui touchent le tractus gastro-intestinal et d'autres parties du corps) nuisent au bien-être physique et mental. Les patients vivent dans la crainte constante de leurs prochaines poussées; celles-ci peuvent être imprévisibles et très perturbatrices.
- Beaucoup de répondants des deux groupes ont dû prendre plusieurs médicaments sur de nombreuses années. Bien qu'il existe différentes options de traitement, nombre de patients ont du mal à obtenir une rémission ou un soulagement suffisant des symptômes.
- Les deux groupes insistent sur l'importance du soulagement des symptômes, de l'amélioration de la qualité de vie et de l'obtention d'une rémission, ainsi que sur l'importance de la diversité dans les options de traitement, étant donné que les patients répondent différemment.
- Les médicaments IV, qui doivent être administrés en clinique, sont associés à des difficultés découlant du temps à consacrer au traitement et de l'absentéisme du travail et de l'école; aussi, les patients trouvent intéressante une option autoadministrée comme le vedolizumab SC. Les patients atteints d'affections comorbides compliquant l'accès veineux expriment le même intérêt.

Essais cliniques

La revue de l'ACMTS comprend un essai clinique randomisé en double insu contre placebo présenté par le promoteur : l'essai VISIBLE 2. En tout, 644 patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à grave ont été recrutés dans la phase d'induction en mode ouvert, qui consistait à administrer deux doses de 300 mg de vedolizumab IV aux semaines 0 et 2. Après le traitement d'induction, 410 patients ayant obtenu une réponse clinique (définie comme étant une diminution d'au moins 70 points à l'indice Clinical Disease Activity Index, ou CDAI, par rapport au début de l'étude) à la semaine 6 ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 dans deux groupes, un recevant le vedolizumab SC (108 mg toutes les deux semaines), l'autre recevant un placebo pour la phase d'entretien en double insu de 46 semaines. La répartition aléatoire a été stratifiée selon la prise simultanée de corticostéroïdes oraux, l'état de rémission clinique à la semaine 6 et l'échec antérieur d'un traitement par un antagoniste du TNF α ou une exposition antérieure à ce type de médicaments ou la prise simultanée d'un immunomodulateur. Le principal critère d'évaluation de l'essai VISIBLE 2 est la proportion de patients en rémission clinique, soit atteignant un indice CDAI de 150 points ou moins à la semaine 52.

Afin de maîtriser le risque global d'erreur de type I dans la comparaison entre le vedolizumab SC et le placebo pour ce qui est de l'analyse statistique des critères d'évaluation principal et secondaires, les chercheurs utilisent une approche hiérarchisée. La signification statistique n'est pas atteinte pour le premier critère d'évaluation secondaire de l'efficacité, soit la réponse clinique à la semaine 52; ainsi, on ne peut prétendre à une signification statistique pour les critères d'évaluations suivants de l'analyse hiérarchisée, notamment la rémission sans corticostéroïde. Le taux d'abandon est élevé durant la phase d'entretien (39 % des patients du groupe du vedolizumab SC et 45 % de ceux du groupe du placebo ont cessé le médicament à l'étude), surtout en raison d'un manque d'efficacité; la différence dans les données manquantes pourrait biaiser les résultats. Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin d'évaluer la solidité des résultats de l'étude relativement aux hypothèses sur les données manquantes, [REDACTED]. Des analyses par sous-groupes ont également été effectuées en fonction des caractéristiques des patients au départ, comme la durée de la maladie de Crohn, l'activité de la maladie, le ou les parties du corps touchées, l'état de rémission clinique à la semaine 6, la prise antérieure d'un antagoniste du TNF α , la prise antérieure d'un immunomodulateur et l'échec antérieur d'un traitement par un antagoniste du TNF α , l'échec antérieur d'un traitement par un corticostéroïde et les traitements concomitants. Toutefois, les conclusions sur ces sous-groupes sont incertaines en raison de [REDACTED] dans ces sous-groupes. De plus, les analyses par sous-groupes sont de nature exploratoire dans l'essai VISIBLE 2, et n'ont pas fait l'objet d'un ajustement en raison de comparaisons multiples. Toutes ces limites amplifient l'incertitude qui mine l'interprétation des résultats des sous-groupes.

Critères d'évaluation

Le Comité se penche sur les critères de la rémission clinique, de la réponse clinique supérieure, de la rémission sans corticostéroïdes et de la QVLS :

- la proportion des patients en rémission clinique (critère d'évaluation principal de l'efficacité dans l'essai VISIBLE 2), la rémission étant définie comme un indice CDAI de 150 ou moins à la semaine 52;
- la proportion des patients connaissant une réponse clinique supérieure (un critère d'évaluation secondaire de l'efficacité dans l'essai VISIBLE 2), cette réponse étant définie comme une diminution d'au moins 100 points à l'indice CDAI entre le début de l'étude et la semaine 52;
- la proportion des patients en rémission sans corticostéroïdes (un critère d'évaluation secondaire de l'efficacité dans l'essai VISIBLE 2), soit les patients qui prenaient des corticostéroïdes oraux au début de l'étude et qui ont cessé la prise de ces médicaments et sont en rémission clinique à la semaine 52;
- la QVLS, d'après :
 - le questionnaire EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D);
 - le questionnaire IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), un outil ciblé d'évaluation de la QVLS.

Efficacité

Dans l'essai VISIBLE 2, parmi les 410 patients participant à la phase d'entretien, après répartition aléatoire, 275 sont traités par le vedolizumab SC et 135 par le placebo. Les patients sont plus nombreux à être en rémission clinique à la semaine 52 (critère d'évaluation principal de l'efficacité) dans le groupe du vedolizumab SC que dans le groupe du placebo (48,0 % contre 34,3 %; DR ajustée = 13,7 %; IC à 95 % de 3,8 % à 23,7 %; P = 0,008). En outre, la réponse clinique supérieure est numériquement plus grande dans le groupe du vedolizumab SC que dans le groupe du placebo à la semaine 52; cependant, la différence entre les groupes n'atteint pas le seuil de signification statistique (52 % contre 44,8 %; DR ajusté = 7,3 %; IC à 95 % de -3,0 % à 17,5 %; P = 0,167). Par conséquent, on ne peut prétendre à une signification statistique pour aucun des critères d'évaluation qui se trouvaient après ce critère dans la hiérarchie, notamment la rémission sans corticostéroïdes à la semaine 52. On note toutefois une proportion numériquement supérieure de patients en rémission sans corticostéroïdes à la semaine 52 dans le groupe du vedolizumab (45,3 %) que dans le groupe du placebo (18,2 %).

En ce qui concerne les résultats rapportés par les patients, les résultats à l'indice total IBDQ laissent entendre qu'il y a une amélioration dans les deux groupes : le changement par rapport aux valeurs initiales est de 63,3 points dans le groupe du vedolizumab SC et de 55,1 points dans le groupe du placebo. On ignore toutefois si la différence entre les groupes peut être considérée comme d'importance clinique. On obtient des résultats semblables à l'échelle visuelle analogique et au score indiciel de l'EQ-5D.

Effets néfastes (innocuité)

De façon générale, l'essai VISIBLE 2 et son essai de prolongation de longue durée (essai SC-3030) ne soulèvent pas de préoccupations pour ce qui est des événements indésirables (EI), des événements indésirables graves (EIG) ou des effets néfastes présentant un intérêt particulier. L'incidence d'EI apparus au traitement est de 73,5 % dans le groupe du vedolizumab SC et de 76,1 % dans le groupe du placebo. Les EI les plus fréquents sont l'aggravation de la maladie de Crohn, les douleurs abdominales, la rhinopharyngite, l'arthralgie et les infections des voies respiratoires supérieures. L'incidence des EIG est semblable dans les deux groupes : 8,4 % pour le vedolizumab SC et 10,4 % pour le placebo. Enfin, l'incidence des retraits en raison d'EI est supérieure dans le groupe du placebo (8,2 %) que dans le groupe du vedolizumab SC (4 %).

Comparaisons de traitements indirectes

Le promoteur a présenté une MR évaluant l'efficacité et l'innocuité comparatives du vedolizumab SC et d'autres comparateurs dans des indications semblables. [REDACTED]

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Kerry Mansell, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 9 décembre 2020

Absences

Aucune.

Conflits d'intérêts

Aucun.