RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Entyvio 108 mg, solution injectable en seringue préremplie
Entyvio 108 mg, solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Entyvio 108 mg, solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 108 mg de vedolizumab dans 0,68 mL.

Entyvio 108 mg, solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 108 mg de vedolizumab dans 0,68 mL.

Le vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG_1 produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) par technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à l'effet notoire

Chaque seringue préremplie ou stylo prérempli d'Entyvio 108 mg contient 1,48 mg de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution incolore à jaune dotée d'un pH de 6,5 ± 0,3 et d'une osmolalité de 315-430 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rectocolite hémorragique

Traitement de la rectocolite hémorragique 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).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par des professionnels de santé, expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn (voir rubrique 4.4). La notice doit être fournie aux patients.

Posologie

Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn

Le schéma posologique recommandé pour le vedolizumab par voie sous-cutanée en tant que traitement d'entretien après au moins 2 perfusions par voie intraveineuse, est de 108 mg administrés par injection sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines. La première dose sous-cutanée doit être administrée à la place de la dose intraveineuse suivante programmée, puis toutes les 2 semaines par la suite.

Pour connaître le schéma posologique par voie intraveineuse, voir la rubrique 4.2 du RCP d'Entyvio 300 mg poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion.

Les données disponibles ne suffisent pas à déterminer si une augmentation de la fréquence d'administration bénéficierait aux patients présentant une diminution de leur réponse au traitement d'entretien par vedolizumab administré par voie sous-cutanée.

Il n'existe pas de données sur le passage des patients du vedolizumab par voie sous-cutanée au vedolizumab par voie intraveineuse pendant le traitement d'entretien.

Chez les patients ayant répondu au traitement par vedolizumab, les corticostéroïdes peuvent être réduits et/ou arrêtés, conformément aux normes de soins standards.

Réadministration du traitement et dose(s) oubliée(s)
Si le traitement par vedolizumab par voie sous-cutanée est interrompu ou si un patient oublie une ou plusieurs doses de vedolizumab par voie sous-cutanée, il doit être conseillé au patient d'injecter la dose sous-cutanée suivante dès que possible, puis toutes les 2 semaines.

La période d'interruption du traitement dans les essais cliniques s'est prolongée jusqu'à 46 semaines. Un regain d'efficacité a été observé, sans augmentation manifeste des effets indésirables ou des réactions au site d'injection après la réadministration du vedolizumab par voie sous-cutanée (voir rubrique 4.8).

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont fait apparaître aucun effet de l'âge (voir rubrique 5.2).

Patients insuffisants rénaux ou hépatiques

Le vedolizumab n'a pas été étudié chez ces patients. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du vedolizumab chez les enfants âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Entyvio solution injectable (en seringue préremplie ou en stylo prérempli) est administré par injection sous-cutanée uniquement.

Après avoir reçu une formation adéquate sur la technique d'injection par voie sous-cutanée, un patient ou un aidant peut injecter le vedolizumab par voie sous-cutanée si le médecin juge cela approprié. Des instructions complètes sur l'administration à l'aide de la seringue préremplie ou du stylo prérempli sont fournies dans les notices correspondantes.

Pour davantage d'instructions concernant la préparation et les précautions particulières de manipulation, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infections actives sévères, telles que tuberculose (TB), septicémie, infection à cytomégalovirus, listériose et infections opportunistes telles que la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions d'hypersensibilité

Dans les études cliniques, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées, la majeure partie étant d'une intensité légère à modérée (voir rubrique 4.8).

En cas de réaction anaphylactique ou d'autre réaction sévère, arrêter immédiatement l'administration du vedolizumab et instaurer un traitement adapté (voir rubrique 4.3).

Infections

Le vedolizumab est un antagoniste sélectif de l'intégrine intestinale ne présentant aucune activité immunosuppressive systémique identifiée (voir rubrique 5.1).

Les médecins doivent être informés de la possibilité d'un risque accru d'infections opportunistes ou d'infections pour lesquelles l'intestin constitue une barrière défensive (voir rubrique 4.8). Le traitement ne doit pas être débuté chez les patients présentant des infections sévères actives jusqu'à ce que celles-ci soient contrôlées. Les médecins doivent en outre envisager de suspendre le traitement chez les patients développant une infection sévère pendant un traitement chronique sous vedolizumab. La prudence est de rigueur lorsqu'une utilisation du vedolizumab chez les patients présentant une infection sévère chronique contrôlée ou ayant des antécédents d'infections récurrentes est envisagée. Il convient d'assurer une surveillance étroite des patients afin de déceler d'éventuelles infections avant, pendant et après le traitement.

Le vedolizumab est contre-indiqué chez les patients présentant une tuberculose active (voir rubrique 4.3). Avant de débuter un traitement par vedolizumab, un dépistage de la tuberculose conformément aux recommandations locales doit être réalisé. Si une tuberculose latente est diagnostiquée, un traitement antituberculeux approprié conformément aux recommandations locales doit être initié avant de commencer le traitement par vedolizumab. Lorsqu'un diagnostic de tuberculose est confirmé chez des patients en cours de traitement par vedolizumab, celui-ci doit être interrompu jusqu'à ce que l'infection tuberculeuse ait été enrayée.

Certains antagonistes de l'intégrine et quelques agents immunosuppresseurs systémiques ont été associés à une leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP), infection opportuniste rare et souvent fatale causée par le virus John Cunningham (JC). En se liant à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ exprimée sur les lymphocytes soumis à l'écotaxie intestinale, le vedolizumab exerce un effet immunosuppresseur intestinal spécifique. Bien qu'aucun effet immunosuppresseur systémique n'ait été observé chez les sujets sains, les effets sur la fonction du système immunitaire systémique chez les patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ne sont pas connus.

Les professionnels de santé doivent surveiller les patients sous vedolizumab, afin de détecter une éventuelle apparition ou aggravation de signes et symptômes neurologiques et envisager d'orienter les patients vers un spécialiste en neurologie si ceux-ci surviennent. Si une LEMP est suspectée, le traitement par vedolizumab doit être suspendu ; si celle-ci est confirmée, le traitement doit être arrêté de façon permanente.

Tumeurs malignes

Le risque de tumeur maligne est augmenté chez les patients présentant une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn. Les médicaments immunomodulateurs peuvent accroître le risque d'apparition de tumeurs malignes.

Utilisation antérieure et concomitante de produits biologiques

Aucune donnée issue des essais cliniques portant sur le vedolizumab n'est disponible pour les patients précédemment traités par natalizumab ou rituximab. La prudence est de rigueur lorsqu'un traitement par vedolizumab est envisagé chez ces patients.

Les patients précédemment exposés au natalizumab doivent normalement attendre un minimum de 12 semaines avant l'instauration d'un traitement par vedolizumab, sauf si l'état clinique du patient le justifie.

Aucune donnée d'essai clinique n'est disponible sur un usage concomitant du vedolizumab et d'immunosuppresseurs biologiques. Par conséquent, l'utilisation du vedolizumab chez ces patients n'est pas recommandée.

Vaccins vivants et oraux

Dans une étude contrôlée contre placebo sur des volontaires sains, une dose unique de 750 mg de vedolizumab n'a pas abaissé les taux d'immunité contre le virus de l'hépatite B chez les sujets vaccinés par voie intramusculaire avec 3 doses d'antigène de surface recombinant de l'hépatite B. Les sujets exposés au vedolizumab ont présenté des taux de séroconversion inférieurs après avoir reçu un vaccin anticholérique oral inactivé. L'effet sur les autres vaccins par voie orale ou nasale n'est pas connu. Il est recommandé d'effectuer une mise à jour des vaccins de tous les patients conformément aux recommandations de vaccination actuelles avant d'instaurer un traitement par vedolizumab. Les patients recevant un traitement par vedolizumab peuvent continuer à recevoir des vaccins inactivés. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission secondaire d'une infection par des vaccins vivants chez les patients recevant du vedolizumab. L'administration du vaccin contre la grippe doit se faire par injection, conformément à la pratique clinique courante. Les autres vaccins vivants ne pourront être administrés simultanément au vedolizumab que si les bénéfices l'emportent clairement sur les risques.

Induction d'une rémission dans la maladie de Crohn

L'induction d'une rémission dans la maladie de Crohn peut prendre jusqu'à 14 semaines chez certains patients. Les raisons n'en sont pas complètement connues mais sont probablement liées au mécanisme d'action. Il convient d'en tenir compte, en particulier chez les patients qui, au départ, présentent une maladie active sévère non précédemment traitée par des antagonistes du TNFα (voir également rubrique 5.1).

Les analyses exploratoires d'un sous-groupe traité dans les essais cliniques sur la maladie de Crohn ont suggéré que le vedolizumab administré chez des patients sans traitement concomitant par corticostéroïdes pourrait être moins efficace pour l'induction d'une rémission dans la maladie de Crohn que chez des patients traités de façon concomitante par des corticostéroïdes (avec ou sans utilisation concomitante d'immunomodulateurs (voir rubrique 5.1).

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Teneur en polysorbate 80

Ce médicament contient 1,48 mg de polysorbate 80 dans chaque seringue préremplie ou stylo prérempli d'Entyvio 108 mg.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Le vedolizumab a été étudié chez les patients adultes atteints de rectocolite hémorragique et de maladie de Crohn recevant une administration concomitante de corticostéroïdes, d'immunomodulateurs (azathioprine, 6-mercaptopurine et méthotrexate) et d'aminosalicylés. Les analyses pharmacocinétiques de population suggèrent que l'administration concomitante de ce type d'agents n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du vedolizumab. L'effet du vedolizumab sur la pharmacocinétique des médicaments fréquemment associés n'a pas été étudié.

Vaccinations

L'utilisation concomitante de vaccins vivants, en particulier les vaccins oraux vivants, avec le vedolizumab doit faire l'objet d'une grande prudence (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et poursuivre son utilisation au minimum 18 semaines après le dernier traitement.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du vedolizumab chez la femme enceinte.

Dans une étude observationnelle prospective de petite envergure, le taux d'anomalies congénitales majeures était de 7,4 % chez 99 femmes traitées par vedolizumab souffrant d'une rectocolite hémorragique ou d'une maladie de Crohn, et de 5,6 % chez 76 femmes traitées avec d'autres agents biologiques souffrant d'une rectocolite hémorragique ou d'une maladie de Crohn et traitées avec d'autres agents biologiques (risque relatif (RR) ajusté de 1,07, intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,33 ; 3,52).

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du vedolizumab pendant la grossesse, à moins que les bénéfices l'emportent clairement sur un risque potentiel pour la mère et le fœtus.

Allaitement

Le vedolizumab a été détecté dans le lait maternel. L'effet du vedolizumab sur les nourrissons allaités et les effets sur la production de lait, sont inconnus. Dans une étude sur la lactation (lait uniquement) évaluant la concentration de vedolizumab dans le lait de femmes allaitantes souffrant d'une rectocolite hémorragique ou d'une maladie de Crohn et traitées par vedolizumab, la concentration de vedolizumab dans le lait maternel humain représentait environ 0,4 % à 2,2 % de la concentration sérique maternelle relevée dans les études historiques sur le vedolizumab. La dose journalière moyenne estimée de vedolizumab ingérée par le nourrisson était de 0,02 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ 21 % de la dose journalière maternelle moyenne ajustée au poids corporel.

L'utilisation du vedolizumab chez la femme qui allaite doit prendre en compte le bénéfice du traitement pour la mère et le risque potentiel pour l'enfant.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du vedolizumab sur la fertilité humaine. Les effets sur la fertilité chez l'homme et chez la femme n'ont pas fait l'objet d'évaluations formelles dans les études chez l'animal (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le vedolizumab a une influence mineure sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, un état vertigineux ayant été signalé chez un petit nombre de patients.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents sont les infections (comme la rhinopharyngite, les infections des voies aériennes supérieures, la bronchite, la grippe et la sinusite), la céphalée, les nausées, la fièvre, la fatigue, la toux et l’arthralgie.

Aucune différence cliniquement significative du profil de sécurité global et des effets indésirables n’a été observée chez les patients ayant reçu du vedolizumab par voie sous-cutanée comparativement au profil de sécurité observé dans les études cliniques sur le vedolizumab par voie intraveineuse, à l’exception de réactions au site d’injection (en cas d’administration par voie sous-cutanée).

Tableau répertoriant les effets indésirables

La liste suivante des effets indésirables est fondée sur l’expérience dans les essais cliniques et après commercialisation ; les réactions sont présentées par classes de systèmes d’organes. Au sein des classes de systèmes d’organes, les effets indésirables sont regroupés selon les catégories de fréquence suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Rhinopharyngite
	Fréquent	Pneumonie, Infection à *Clostridium difficile*, Bronchite, Gastroentérite, Infection de l'appareil respiratoire, Grippe, Sinusite, Pharyngite, Zona
	Peu fréquent	Infection des voies aériennes, Candidose vulvovaginale, Candidose orale
Affections du système immunitaire	Très rare	Réaction anaphylactique, Choc anaphylactique
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée
	Fréquent	Paresthésie
Affections oculaires	Peu fréquent	Vision trouble
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Douleur oropharyngée, Congestion nasale, Toux
	Fréquence indéterminée	Pneumopathie interstitielle diffuse
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Abcès anal, Fissure anale, Nausée, dyspepsie, Constipation, Distension abdominale, Flatulence, Hémorroïdes
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
	Très rare	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée, Prurit, Eczéma, Érythème, Sueurs nocturnes, Acné
	Peu fréquent	Folliculite
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Arthralgie
	Fréquent	Contractures musculaires, Dorsalgie, Faiblesse musculaire, Extrémités douloureuses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fièvre, Fatigue, Réactions au site d'injection
	Peu fréquent	Frissons, Sensation de froid

Description de certains effets indésirables

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection (y compris douleur, œdème, érythème ou prurit) ont été rapportées chez 5,1 % des patients recevant du vedolizumab par voie sous-cutanée (analyse de sécurité compilée). Aucune n'a nécessité l'interruption du traitement à l'étude ni de modification du schéma posologique. La majorité des réactions au site d'injection se sont résolues en 1 à 4 jours. Aucun cas d'anaphylaxie n'a été signalé après l'administration de vedolizumab par voie sous-cutanée.

Infections

Dans les études contrôlées GEMINI 1 et 2 avec le vedolizumab par voie intraveineuse, le taux d'infections était de 0,85 par patient-année chez les patients traités par vedolizumab et de 0,70 par patient-année chez les patients ayant reçu le placebo. Les infections les plus fréquentes étaient rhinopharyngite, infection des voies aériennes supérieures, sinusite et infections de l'appareil urinaire. La plupart des patients ont continué à prendre vedolizumab une fois l'infection enrayée.

Dans les études contrôlées GEMINI 1 et 2 avec le vedolizumab par voie intraveineuse, le taux d'infections graves était de 0,07 par patient-année chez les patients traités par vedolizumab et de 0,06 par patient-année chez les patients ayant reçu le placebo. Aucune augmentation significative du taux d'infections graves n'a été observée au cours du temps.

Dans les études contrôlées et en ouvert chez les adultes traités par vedolizumab par voie intraveineuse, des infections graves ont été signalées dont, la tuberculose, la septicémie (certaines fatales), la septicémie à salmonelles, la méningite à listeria et la colite à cytomégalovirus.

Dans les études cliniques avec le vedolizumab par voie sous-cutanée, le taux d'infections était de 0,26 par patient-année parmi les patients traités par vedolizumab. Les infections les plus fréquentes incluaient rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, bronchite et grippe.

Dans les études cliniques avec le vedolizumab par voie sous-cutanée, le taux d'infections graves était de 0,02 par patient-année parmi les patients traités par vedolizumab par voie sous-cutanée.

Dans les études cliniques avec le vedolizumab par voie intraveineuse et voie sous-cutanée, le taux d'infections chez les patients traités par vedolizumab ayant un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m^2 était plus élevé que celui observé chez les patients ayant un IMC inférieur à 30 kg/m^2.

Dans les études cliniques avec le vedolizumab par voie intraveineuse et voie sous-cutanée, une incidence légèrement plus élevée d'infections graves a été rapportée chez les patients traités par vedolizumab ayant déjà reçu un antagoniste du TNFα par rapport aux patients naïfs de traitement par antagoniste du TNFα.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Des doses atteignant 10 mg/kg (environ 2,5 fois la dose recommandée) ont été administrées par voie intraveineuse dans les essais cliniques. Aucune toxicité limitant la dose n'a été observée dans les essais cliniques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, anticorps monoclonaux, Code ATC : L04AG05.

Mécanisme d'action

Le vedolizumab est un immunosuppresseur biologique sélectif de l'intestin. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui se lie spécifiquement à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$, exprimée préférentiellement sur les lymphocytes T auxiliaires soumis à l'écotaxie intestinale. En se liant à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ de certains lymphocytes, le vedolizumab inhibe l'adhésion de ces cellules à la molécule-1 d'adhérence cellulaire d'adressine de muqueuse (MAdCAM-1), mais pas à la molécule-1 d'adhésion des cellules vasculaires (VCAM-1). La MAdCAM-1 est principalement exprimée sur les cellules endothéliales intestinales et joue un rôle primordial dans l'écotaxie des lymphocytes T vers les tissus du tractus gastro-intestinal. Le vedolizumab ne se lie pas aux intégrines $\alpha_4\beta_1$ et $\alpha_E\beta_7$ ni n'en inhibe la fonction.

L'intégrine $\alpha_4\beta_7$ est exprimée sur un sous-groupe de lymphocytes T auxiliaires à mémoire qui migrent préférentiellement dans le tractus gastro-intestinal (GI) et causent l'inflammation caractéristique de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn, toutes deux étant des maladies inflammatoires chroniques à médiation immunologique du tractus GI. Le vedolizumab réduit l'inflammation gastro-intestinale chez les patients atteints de rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn. Chez les primates non humains, l'inhibition de l'interaction de l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ et de la MAdCAM-1 avec le vedolizumab empêche les lymphocytes T auxiliaires à mémoire soumis à l'écotaxie intestinale de migrer à travers l'endothélium vasculaire vers les tissus parenchymateux et induit une multiplication par 3 réversible de ces cellules dans le sang périphérique. Le précurseur murin du vedolizumab a atténué l'inflammation gastro-intestinale chez le pinché à crête blanche (*Saguinus oedipus*) atteint de colite, un modèle de rectocolite hémorragique.

Chez les sujets sains, les patients atteints de rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn, le vedolizumab n'augmente pas le taux de polynucléaires neutrophiles, basophiles ou éosinophiles, de lymphocytes auxiliaires B et de lymphocytes T cytotoxiques, le nombre total de lymphocytes T auxiliaires à mémoire, de monocytes ou de cellules tueuses naturelles dans le sang périphérique, aucune leucocytose n'étant observée.

Le vedolizumab n'a pas modifié la surveillance immunitaire et l'inflammation du système nerveux central dans l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale chez les primates non humains, un modèle de sclérose en plaques. Le vedolizumab n'a pas modifié les réponses immunitaires à la provocation antigénique dans le derme et le muscle (voir rubrique 4.4). À l'inverse, le vedolizumab a inhibé une réponse immunitaire à une provocation antigénique gastro-intestinale chez les volontaires sains (voir rubrique 4.4).

Immunogénicité

Des anticorps anti-vedolizumab, pour la plupart neutralisants, pourraient se développer durant le traitement par vedolizumab. La formation d'anticorps anti-vedolizumab est associée à une augmentation de la clairance du vedolizumab et à une diminution des taux de rémission clinique.

Effets pharmacodynamiques

Dans les essais cliniques portant sur le vedolizumab par voie intraveineuse à des doses comprises entre 0,2 et 10 mg/kg, une saturation > 95 % des récepteurs $\alpha_4\beta_7$ sur des sous-groupes de lymphocytes circulants impliqués dans la surveillance immunitaire intestinale a été observée chez les patients.

Le vedolizumab n'a pas modifié le trafic de CD4+ et CD8+ dans le SNC, comme l'atteste l'absence de changement dans le rapport CD4+/CD8+ du liquide céphalorachidien avant et après l'administration de vedolizumab chez les volontaires sains. Ces données sont cohérentes avec les recherches sur les primates non humains qui n'ont pas décelé d'effets sur la surveillance immunitaire du SNC.

Efficacité et sécurité cliniques

Rectocolite hémorragique – vedolizumab pour administration par voie intraveineuse

L'efficacité et la tolérance du vedolizumab par voie intraveineuse dans le traitement des patients adultes atteints d'une rectocolite hémorragique active modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 avec sous-score endoscopique ≥ 2) ont été démontrées dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo évaluant les critères d'efficacité à la semaine 6 et la semaine 52 (GEMINI 1). Les patients inclus étaient en échec d'au moins 1 traitement conventionnel, notamment les corticostéroïdes, les immunomodulateurs et/ou l'antagoniste du TNFα infliximab (incluant les non répondeurs primaires). Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticostéroïdes et/ou d'immunomodulateurs administrées par voie orale ont été autorisées.

Pour l'évaluation des critères de la semaine 6, 374 patients ont été randomisés en double aveugle (3/2) afin de recevoir 300 mg de vedolizumab ou un placebo à la semaine 0 et la semaine 2. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients présentant une réponse clinique (définie comme une réduction du score Mayo total de ≥ 3 points et ≥ 30 % par rapport au score initial, accompagnée d'une baisse du sous-score d'hémorragie rectale de ≥1 point ou d'un sous-score absolu d'hémorragie rectale de ≤ 1 point) à la semaine 6. Le Tableau 2 montre les résultats de l'évaluation du critère principal et des critères secondaires.

Tableau 2. Résultats relatifs à l'efficacité à la Semaine 6 de l'étude GEMINI 1

Critère d'évaluation	Placebo n = 149	Vedolizumab n = 225
Réponse clinique	26 %	47 %*
Rémission clinique§	5 %	17 %†
Cicatrisation de la muqueuse¶	25 %	41 %‡

*p < 0,0001
†p ≤ 0,001
‡p < 0,05
§Rémission clinique : score Mayo total ≤ 2 points et aucun sous-score individuel > 1 point
¶Cicatrisation de la muqueuse : sous-score Mayo endoscopique ≤ 1 point

L'effet du vedolizumab sur la réponse clinique, la rémission et la cicatrisation de la muqueuse a été observé chez des patients n'ayant jamais été exposés à un antagoniste du TNFα et chez ceux ayant connu un échec à un traitement antérieur par antagoniste du TNFα.

Dans l'étude GEMINI 1, 2 groupes de patients ont reçu du vedolizumab à la semaine 0 et la semaine 2 : les patients de la cohorte 1 étaient randomisés pour recevoir soit 300 mg de vedolizumab soit un placebo en double aveugle et les patients du groupe 2 étaient traités par 300 mg de vedolizumab en ouvert. Pour évaluer l'efficacité à la semaine 52, 373 patients des groupes 1 et 2 ayant été 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 8 semaines, 300 mg de vedolizumab toutes les 4 semaines, ou placebo toutes les 4 semaines. À partir de la semaine 6, les patients qui avaient obtenu une réponse clinique et recevaient des corticostéroïdes ont progressivement réduit leur traitement par corticostéroïdes. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients en rémission clinique à la semaine 52. Le Tableau 3 montre les résultats de l'évaluation du critère principal et des critères secondaires.

Tableau 3. Résultats relatifs à l'efficacité à la Semaine 52 de l'étude GEMINI 1

Critère d'évaluation	Placebo n = 126*	Vedolizumab IV toutes les 8 semaines n = 122	Vedolizumab IV toutes les 4 semaines n = 125
Rémission clinique	16 %	42 %†	45 %†
Réponse clinique durable¶	24 %	57 %†	52 %†
Cicatrisation de la muqueuse	20 %	52 %†	56 %†
Rémission clinique durable#	9 %	20 %§	24 %‡
Rémission clinique sans corticostéroïdes♠	14 %	31 %§	45 %†

*Le groupe placebo comprend les patients ayant reçu du vedolizumab à la semaine 0 et la semaine 2 et randomisés pour recevoir le placebo de la semaine 6 à la semaine 52.
†p < 0,0001
‡p < 0,001
§p < 0,05
¶Réponse clinique durable : réponse clinique aux semaines 6 et 52
#Rémission clinique durable : rémission clinique aux semaines 6 et 52
♠Rémission clinique sans corticostéroïdes : patients utilisant des corticostéroïdes par voie orale à l'inclusion, ayant arrêté les corticostéroïdes à partir de la semaine 6 et en rémission clinique à la semaine 52. Les patients étaient au nombre de n = 72 pour le placebo, n = 70 pour le vedolizumab toutes les 8 semaines et n = 73 pour le vedolizumab toutes les 4 semaines

Les analyses exploratoires fournissent des données supplémentaires sur les principales sous-populations étudiées. Environ un tiers des patients sont en échec d'un traitement antérieur par antagoniste du TNFα. Parmi ces patients, 37 % de ceux recevant du vedolizumab toutes les 8 semaines, 35 % de ceux recevant du vedolizumab toutes les 4 semaines et 5 % de ceux recevant un placebo étaient en rémission clinique à la semaine 52. Des améliorations de la réponse clinique durable (47 %, 43 %, 16 %), de la cicatrisation de la muqueuse (42 %, 48 %, 8 %), de la rémission clinique durable (21 %, 13 %, 3 %) et de la rémission clinique sans corticostéroïdes (23 %, 32 %, 4 %) ont été observées dans la population en échec d'un traitement antérieur par antagoniste TNFα et traitée respectivement par du vedolizumab toutes les 8 semaines, du vedolizumab toutes les 4 semaines ou un placebo.

Les patients n'ayant pas répondu à la semaine 6 sont restés dans l'étude et ont reçu du vedolizumab toutes les 4 semaines. Une réponse clinique évaluée par les scores Mayo partiels a été obtenue à la semaine 10 et la semaine 14 chez une proportion plus élevée de patients sous vedolizumab (respectivement 32 % et 39 %) que de patients sous placebo (respectivement 15 % et 21 %).

La qualité de vie liée à l'état de santé (QVLS) a été évaluée par le questionnaire IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), un questionnaire spécifique à la maladie, et par les questionnaires SF-36 et EQ-5D, qui sont des outils génériques. L'analyse exploratoire montre que des améliorations cliniquement significatives ont été observées pour les groupes vedolizumab, les améliorations étant significativement supérieures à celles du groupe placebo à la semaine 6 et la semaine 52 pour les scores EQ-5D et EQ-5D EVA, toutes les sous-échelles du questionnaire IBDQ (symptômes intestinaux, symptômes systémiques, troubles émotionnels et fonction sociale) et toutes les sous-échelles du questionnaire SF-36, y compris le résumé de la composante physique (PCS) et le résumé de la composante mentale (MCS).

Étude d'extension

Les patients ayant échappé au vedolizumab avec un traitement toutes les 8 semaines ont pu participer à une étude d'extension en ouvert et recevoir du vedolizumab toutes les 4 semaines. Chez ces patients, une rémission clinique a été obtenue chez 25 % des patients à la semaine 28 et la semaine 52.

Les patients qui avaient obtenu une réponse clinique après avoir reçu du vedolizumab aux semaines 0 et 2, puis qui avaient été randomisés pour recevoir le placebo (pour les semaines 6 à 52) et ne présentaient plus de réponse, pouvaient participer à l'étude d'extension en ouvert et recevoir du vedolizumab toutes les 4 semaines. Chez ces patients, une rémission clinique a été obtenue chez 45 % des patients à la Semaine 28 et chez 36 % des patients à la Semaine 52.

Dans cette étude d'extension en ouvert, les bénéfices du traitement par vedolizumab, évalués par le score Mayo partiel, une rémission clinique et une réponse clinique ont été observés jusqu'à 196 semaines.

Rectocolite hémorragique - vedolizumab pour administration par voie sous-cutanée

L'efficacité et la sécurité du vedolizumab par voie sous-cutanée dans le traitement de patients adultes atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère (score Mayo compris entre 6 et 12 avec sous-score endoscopique ≥ 2) ont été démontrées dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, évaluant les critères d'efficacité à la semaine 52 (VISIBLE 1). Dans VISIBLE 1, les patients inclus (n = 383) étaient en échec d'au moins un traitement conventionnel, incluant les corticostéroïdes, les immunomodulateurs et/ou les antagonistes du TNFα (y compris les non répondeurs primaires). Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticostéroïdes et/ou d'immunomodulateurs administrées par voie orale ont été autorisées.

Les patients ayant obtenu une réponse clinique au traitement administré en ouvert par vedolizumab par voie intraveineuse à la semaine 6 étaient éligibles à la randomisation. Pour l'évaluation des critères d'évaluation de la semaine 52, 216 (56,4 %) patients ont été randomisés et traités en double aveugle (2/1/1) afin de recevoir l'un des schémas suivants : 108 mg de vedolizumab par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines, 300 mg de vedolizumab par voie intraveineuse toutes les 8 semaines, ou placebo.

Les données démographiques à l'inclusion étaient similaires dans les groupes vedolizumab et placebo. Le score Mayo à l'inclusion était compris entre 9 et 12 (rectocolite hémorragique sévère) pour environ 62 % des patients, et entre 6 et 8 (rectocolite hémorragique modérée) pour environ 38 % de la population globale à l'étude.

La rémission clinique, qui était le critère d'évaluation principal de l'étude, était définie comme un score Mayo total ≤ 2 points sans sous-score individuel > 1 point à 52 semaines chez les patients ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 6 de traitement d'induction par vedolizumab par voie intraveineuse. La réponse clinique était définie comme une réduction du score Mayo total ≥ 3 points et ≥ 30 % par rapport à l'inclusion, s'accompagnant d'une diminution du sous-score de saignement rectal ≥ 1 point ou du sous-score de saignement rectal absolu ≤ 2 points, sans sous-score individuel > 1 point.

Le tableau 4 présente les résultats évalués à partir des critères d'évaluation principal et secondaires.

Tableau 4. Résultats d'efficacité à la semaine 52 dans VISIBLE I

Critère d'évaluation[a]	Placebo[b] n = 56	Vedolizumab SC 108 mg toutes les 2 semaines n = 106	Vedolizumab IV 300 mg toutes les 8 semaines n = 54	Estimation[c] de la différence de traitement (IC à 95 %) Vedolizumab SC vs. Placebo	Valeur de p[c]
Rémission clinique[d]	14,3 %	46,2 %	42,6 %	32,3 (19,7-45,0)	p < 0,001
Cicatrisation de la muqueuse[e]	21,4 %	56,6 %	53,7 %	35,7 (22,1-49,3)	p < 0,001
Réponse clinique durable[f]	28,6 %	64,2 %	72,2 %	36,1 (21,2-50,9)	p < 0,001
Rémission clinique durable[g]	5,4 %	15,1 %	16,7 %	9,7 (-6,6-25,7)	p = 0,076 (NS)
Rémission sans corticostéroïdes[h]	8,3 %	28,9 %	28,6 %	20,6 (-4,5-43,7)	p = 0,067 (NS)

[a]Les critères d'évaluation sont présentés dans l'ordre dans lequel les tests séquentiels fixes ont été pratiqués pour le contrôle de l'erreur de type 1 à 5 %

[b]Le groupe placebo inclut les sujets qui ont reçu du vedolizumab par voie intraveineuse aux semaines 0 et 2 et ont été randomisés pour recevoir un placebo de la semaine 6 à la semaine 52.
[c]L'estimation de la différence de traitement et de la valeur de P pour tous les critères d'évaluation se base sur la méthode de Cochrane-Mantel-Haenszel
[d]Rémission clinique : score Mayo total ≤ 2 points sans sous-score individuel > 1 point à la semaine 52
[e]Cicatrisation de la muqueuse : sous-score Mayo endoscopique ≤ 1 point
[f]Réponse clinique durable : réponse clinique aux semaines 6 et 52
[g]Rémission clinique durable : rémission clinique aux semaines 6 et 52
[h]Rémission clinique sans corticostéroïdes : patients utilisant des corticostéroïdes par voie orale à l'inclusion, ayant arrêté les corticostéroïdes et étant en rémission clinique à la semaine 52. Le nombre de patients sous corticostéroïdes par voie orale à l'inclusion était de n = 24 pour le groupe placebo, de n = 45 pour le groupe vedolizumab par voie sous-cutanée et de n = 21 pour le groupe vedolizumab par voie intraveineuse
NS = non significatif (valeur de p bilatérale > 0,05)

Les critères d'évaluation principal et secondaires ont été analysés dans des sous-groupes de patients ayant connu un échec à un traitement antérieur par antagoniste du TNFα (37 %; n = 80) et de patients naïfs de traitement par antagoniste du TNFα (63 %; n = 136). Les résultats des patients à l'étude traités par placebo et par vedolizumab par voie sous-cutanée inclus dans ces sous-groupes sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5. Résultats de l'étude VISIBLE 1 à la semaine 52 analysés en fonction de la réponse à un traitement antérieur par antagoniste du TNFα

	Traitement une fois toutes les 2 semaines	
	Placebo	Vedolizumab SC 108 mg
Échec d'un traitement antérieur par antagoniste du TNFα	n = 19	n = 39
Rémission clinique	5,3 %	33,3 %
Cicatrisation de la muqueuse	5,3 %	46,2 %
Réponse clinique durable	15,8 %	66,7 %
Rémission clinique durable	0 %	2,6 %
Rémission clinique sans corticostéroïdes[a]	8,3 %	27,3 %
Naïfs de traitement par antagoniste du TNFα	n = 37	n = 67
Rémission clinique	18,9 %	53,7 %
Cicatrisation de la muqueuse	29,7 %	62,7 %
Réponse clinique durable	35,1 %	62,7 %
Rémission clinique durable	8,1 %	22,4 %
Rémission clinique sans corticostéroïdes[b]	8,3 %	30,4 %

[a]Le nombre de patients ayant connu un échec à un traitement antérieur par antagoniste du TNFα et prenant des corticostéroïdes par voie orale à l'inclusion était de n = 12 dans le groupe placebo et n = 22 dans le groupe vedolizumab par voie sous-cutanée
[b]Le nombre de patients naïfs de traitement par antagoniste du TNFα et prenant des corticostéroïdes par voie orale à l'inclusion était de n = 12 dans le groupe placebo et n = 23 dans le groupe vedolizumab par voie sous-cutanée

La qualité de vie liée à l'état de santé (QVLS) a été évaluée par le questionnaire IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), une échelle spécifique à la maladie, et par le questionnaire EQ-5D (EuroQol-5 Dimension dont l'EVA EQ 5D), qui est une mesure générique. La productivité au travail a été évaluée à l'aide du questionnaire sur la productivité au travail et la limitation des activités (WPAI-UC). Les patients traités par vedolizumab par voie sous-cutanée ont maintenu des améliorations des scores IBDQ, EQ-5D et WPAI-UC à la semaine 52 plus importantes que les patients sous placebo.

Étude d'extension
Les patients ayant terminé VISIBLE 1 étaient éligibles pour participer à une étude d'extension en ouvert visant à évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme du vedolizumab par voie sous-cutanée dans le traitement des patients atteints de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn.

La rémission clinique dans l'étude d'extension en ouvert était définie comme un score Mayo partiel ≤ 2 et aucun sous-score individuel > 1 point.

Dans cette étude d'extension en ouvert, la rémission clinique a été observée chez des patients atteints de rectocolite hémorragique pendant une durée allant jusqu'à 264 semaines.

Parmi les patients ayant terminé VISIBLE 1 qui ont reçu du vedolizumab en entretien par voie sous-cutanée, le taux de rémission clinique au bout de 100 semaines de traitement était de 75,4 % (52/69).

Parmi les patients ayant terminé VISIBLE 1 qui ont reçu du vedolizumab en entretien par voie intraveineuse, le taux de rémission clinique au bout de 100 semaines de traitement (52 semaines de traitement par voie intraveineuse et 48 semaines de traitement par voie sous-cutanée) était de 68,6 % (24/35).

Les patients inclus dans VISIBLE 1 n'ayant pas obtenu de réponse clinique à la semaine 6 ont reçu une troisième dose de vedolizumab 300 mg par perfusion intraveineuse à la semaine 6. Parmi les patients ayant reçu une troisième dose de vedolizumab 300 mg par perfusion intraveineuse à la semaine 6, 79,7 % (114/143) ont obtenu une réponse clinique à la semaine 14. Les patients ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 14 étaient éligibles pour participer à l'étude d'extension en ouvert et recevoir du vedolizumab 108 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines. Parmi ces patients, au bout de 62 semaines de traitement (14 semaines de traitement par voie intraveineuse et 48 semaines de traitement par voie sous-cutanée), le taux de rémission clinique était de 35,5 % (38/107).

Les patients inclus dans VISIBLE 1 qui ont arrêté prématurément en raison d'un échec du traitement étaient également éligibles pour participer à l'étude d'extension en ouvert et recevoir le vedolizumab 108 mg par voie sous-cutanée chaque semaine. Après 48 semaines de traitement par voie sous-cutanée dans l'étude d'extension en ouvert, le taux de rémission clinique était de 16 % (4/25).

Maladie de Crohn – vedolizumab pour administration par voie intraveineuse

L'efficacité et la tolérance du vedolizumab par voie intraveineuse dans le traitement de patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée ou sévère (score CDAI [Crohn's Disease Activity Index, index d'activité de la maladie de Crohn] de 220 à 450) ont été évaluées dans 2 études (GEMINI 2 et 3). Les patients inclus étaient en échec d'au moins 1 traitement conventionnel, incluant les corticostéroïdes, les immunomodulateurs et/ou les antagonistes du TNFα (y compris les non répondeurs primaires). Des doses stables concomitantes de corticostéroïdes, d'immunomodulateurs et d'antibiotiques par voie orale ont été autorisées.

L'étude GEMINI 2 était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo évaluant les critères d'efficacité à la semaine 6 et la semaine 52. Les patients (n = 368) ont été randomisés en double aveugle (3/2) afin de recevoir 2 doses de 300 mg de vedolizumab ou un placebo à la semaine 0 et la semaine 2. Les 2 critères principaux d'évaluation étaient la proportion de patients en rémission clinique (définie comme un score CDAI ≤ 150 points) à la semaine 6 et la proportion de patients présentant une réponse clinique (définie comme une baisse ≥ 100 points du score CDAI par rapport à la situation initiale) à la semaine 6 (voir Tableau 6).

L'étude GEMINI 2 comportait 2 groupes de patients ayant reçu du vedolizumab aux semaines 0 et 2 : les patients du groupe 1 étaient randomisés pour recevoir, en double aveugle, soit 300 mg de vedolizumab soit un placebo ; les patients du groupe 2 étaient 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 (définie comme une baisse ≥ 70 points du score CDAI par rapport à la situation initiale) 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 8 semaines, 300 mg de vedolizumab toutes les 4 semaines ou placebo toutes les 4 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 (voir Tableau 7).

L'étude GEMINI 3 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 1 traitement conventionnel et en échec d'un traitement par antagoniste du TNFα (incluant les non répondeurs primaires) ainsi que dans la population générale, qui comprenait également des patients un échec d'au moins 1 traitement conventionnel et naïfs de tout traitement par antagoniste du TNFα. Les patients (n = 416), qui comptaient environ 75 % de patients en échec du traitement par antagoniste du TNFα, 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 TNFα. Comme noté dans le Tableau 6, bien que le critère d'évaluation principal n'ait pas été satisfait, les analyses exploratoires montrent que des résultats cliniquement significatifs ont été observés.

Tableau 6. Résultats d'efficacité pour les études GEMINI 2 et 3 à la semaine 6 et la semaine 10

Critère d'évaluation de l'étude	Placebo	Vedolizumab IV
Étude GEMINI 2		
Rémission clinique, semaine 6		
Au total	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
Échec aux antagonistes du TNFα	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Naïf de traitement par antagonistes du TNFα	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Amélioration de la réponse clinique, semaine 6		
Au total	26 % (n = 148)	31 %† (n = 220)
Échec aux antagonistes du TNFα	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
Naïf de traitement par antagonistes du TNFα	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
Évolution du taux de CRP de la situation initiale à la semaine 6, médiane (µg/mL)		
Au total‡	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
Étude GEMINI 3		
Rémission clinique, semaine 6		
Au total‡	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
Échec aux antagonistes du TNFα¶	12 % (n = 157)	15 %§ (n = 158)
Naïf de traitement par antagonistes du TNFα	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Rémission clinique, semaine 10		
Au total	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
Échec aux antagonistes du TNFα¶‚‡	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
Naïf de traitement par antagonistes du TNFα	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Rémission clinique continue#¶		
Au total	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
Échec aux antagonistes du TNFα¶‚‡	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Naïf de traitement par antagonistes du TNFα	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Amélioration de la réponse clinique, semaine 6		
Au total^	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Échecs aux antagonistes du TNFα‡		39 % (n = 158)
Naïf de traitement par antagonistes du TNFα^	22 % (n = 157)	39 % (n = 51)
	24 % (n = 50)	

*p < 0,05
†non statistiquement significatif
‡critère secondaire à considérer comme exploratoire par la procédure de tests statistiques pré-établie
§non statistiquement significatif, les autres critères d'évaluation n'ont par conséquent pas été testés statistiquement
¶n = 157 pour le placebo et n = 158 pour le vedolizumab
#Rémission clinique continue : rémission clinique aux semaines 6 et 10
^Critère de jugement exploratoire

Tableau 7. Résultats d'efficacité pour GEMINI 2 à la semaine 52

	Placebo n = 153*	Vedolizumab IV toutes les 8 semaines n = 154	Vedolizumab IV toutes les 4 semaines n = 154
Rémission clinique	22 %	39 %†	36 %‡
Amélioration de la réponse clinique	30 %	44 %‡	45 %‡
Rémission clinique sans corticostéroïdes§	16 %	32 %‡	29 %‡
Rémission clinique durable¶	14 %	21 %	16 %

*Le groupe placebo comprend les patients ayant reçu du vedolizumab à la semaine 0 et la semaine 2 et randomisés ensuite pour recevoir le placebo de la semaine 6 à la semaine 52.
†p < 0,001
‡p < 0,05
§Rémission clinique sans corticostéroïdes : patients utilisant des corticostéroïdes par voie orale à l'inclusion, ayant arrêté les corticostéroïdes à partir de la semaine 6, et en rémission clinique à la semaine 52. Les patients étaient au nombre de n = 82 pour le placebo, n = 82 pour le vedolizumab toutes les 8 semaines et n = 80 pour le vedolizumab toutes les 4 semaines
¶Rémission clinique durable : Rémission clinique à ≥ 80 % des visites de l'étude y compris la visite finale (semaine 52)

Des analyses exploratoires ont évalué les effets de l'utilisation concomitante des corticostéroïdes et des immunomodulateurs sur l'induction d'une rémission par vedolizumab. Un traitement en association, notamment avec des corticostéroïdes, a semblé être plus efficace pour l'induction d'une rémission dans la maladie de Crohn que le vedolizumab seul ou avec des immunomodulateurs, pour lesquels la différence de taux de rémission avec le placebo était plus faible. Le taux de rémission clinique dans l'étude GEMINI 2 à la semaine 6 était de 10 % (différence par rapport au placebo 2 %, IC à 95 % : -6, 10) lorsqu'il était administré sans corticostéroïdes, contre 20 % (différence par rapport au placebo 14 %, IC à 95 % : -1, 29) lorsqu'il était co-administré avec des corticostéroïdes. Dans l'étude GEMINI 3 aux semaines 6 et 10, les taux respectifs de rémission clinique étaient de 18 % (différence par rapport au placebo 3 %, IC à 95 % : -7, 13) et de 22 % (différence par rapport au placebo de 8 %, IC à 95 % : -3, 19) lorsqu'il était administré sans corticostéroïdes, contre 20 % (différence par rapport au placebo 11 %, IC à 95 % : 2, 20) et 35 % (différence par rapport au placebo de 23 %, IC à 95 % : 12, 33) respectivement lorsqu'il était co-administré avec des corticostéroïdes. Ces effets ont été observés indépendamment d'une administration concomitante d'immunomodulateurs.

Des analyses exploratoires fournissent des données supplémentaires sur les principales sous-populations étudiées. Dans l'étude GEMINI 2, environ la moitié des patients avaient connu un échec à un traitement par antagoniste du TNFα. 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. Une meilleure réponse clinique a été obtenue chez respectivement 29 %, 38 % et 21 % des patients, et une rémission clinique sans corticostéroïdes a été obtenue chez respectivement 24 %, 16 % et 0 % des patients.

Les patients n'ayant pas répondu à la semaine 6 dans l'étude GEMINI 2 sont restés dans l'étude et ont reçu du vedolizumab toutes les 4 semaines. Une meilleure réponse clinique a été observée à la semaine 10 et la semaine 14 chez plus de patients sous vedolizumab, respectivement 16 % et 22 %, que de patients sous placebo, respectivement 7 % et 12 %. Il n'y a eu aucune différence cliniquement significative en termes de rémission clinique entre les groupes de traitement à ces périodes d'évaluation. Les analyses de la rémission clinique à la semaine 52 chez les patients non répondeurs à la semaine 6 mais ayant obtenu une réponse à la semaine 10 ou à la semaine 14, indiquent que les patients atteints de la maladie de Crohn non répondeurs pourraient bénéficier d'une dose de vedolizumab à la semaine 10.

L'analyse exploratoire a montré que des améliorations cliniquement significatives ont été observées pour les groupes vedolizumab toutes les 4 semaines et toutes les 8 semaines dans l'étude GEMINI 2, les améliorations 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.

Étude d'extension
Les patients ayant échappé au vedolizumab avec un traitement toutes les 8 semaines dans l'étude GEMINI 2 ont été autorisés à participer à une étude d'extension en ouvert et ont reçu du vedolizumab toutes les 4 semaines. Chez ces patients, une rémission clinique a été obtenue chez 23 % des patients à la semaine 28 et chez 32 % des patients à la semaine 52.

Les patients qui avaient répondu au vedolizumab aux semaines 0 et 2, puis qui avaient été randomisés pour recevoir le placebo (pour les semaines 6 à 52) et ne présentaient plus de réponse, ont été autorisés à participer à l'étude d'extension en ouvert et à recevoir du vedolizumab toutes les 4 semaines. Une rémission clinique a été obtenue chez 46 % de ces patients à la Semaine 28 et chez 41 % de ces patients à la Semaine 52.

Dans cette étude d'extension en ouvert, une rémission clinique et une réponse clinique ont été observées chez les patients jusqu'à 196 semaines.

Maladie de Crohn - vedolizumab pour administration sous-cutanée

L'efficacité et la sécurité du vedolizumab par voie sous-cutanée dans le traitement de patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère (score CDAI [Crohn's Disease Activity Index, index d'activité de la maladie de Crohn] de 220 à 450) ont été démontrées dans le cadre d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, évaluant les critères d'efficacité à la semaine 52 (VISIBLE 2). Dans VISIBLE 2, les patients inclus (n = 644) présentaient une réponse inadéquate, une absence de réponse ou une intolérance à au moins un traitement conventionnel, incluant les corticostéroïdes, les immunomodulateurs et/ou les antagonistes du TNFα (y compris les non répondeurs primaires). Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticostéroïdes et/ou d'immunomodulateur administrées par voie orale ont été autorisées.

Les patients ayant obtenu une réponse clinique au traitement en ouvert par vedolizumab par voie intraveineuse à la semaine 6 étaient éligibles à la randomisation. Pour l'évaluation des critères d'évaluation à la semaine 52, 409 (64 %) patients ont été randomisés et traités en double aveugle (2/1) pour recevoir du vedolizumab 108 mg par voie sous-cutanée (n = 275) ou un placebo par voie sous-cutanée (n = 134) toutes les 2 semaines. Les données démographiques à l'inclusion étaient similaires dans les groupes vedolizumab et placebo. Le CDAI à l'inclusion était > 330 (maladie de Crohn sévère) pour environ 41 % des patients et ≤ 330 (maladie de Crohn modérée) pour environ 59 % de la population globale à l'étude.

À partir de la semaine 6, les patients ayant obtenu une réponse clinique (définie comme une diminution ≥ 70 points du score CDAI par rapport à l'inclusion) et sous corticostéroïdes ont dû commencer à réduire progressivement les corticostéroïdes. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients en rémission clinique (score CDAI ≤ 150) à la semaine 52. Les critères d'évaluation secondaires étaient la proportion de patients présentant une amélioration de la réponse clinique (diminution ≥ 100 points du score CDAI par rapport à l'inclusion) à la semaine 52, la proportion de patients présentant une rémission sans corticostéroïdes (patients sous corticostéroïdes par voie orale à l'inclusion ayant arrêté les corticostéroïdes et étant en rémission clinique) à la semaine 52 et la proportion de patients naïfs de traitement par antagoniste du TNFα en rémission clinique (score CDAI ≤ 150) à la semaine 52.

Le tableau 8 présente les résultats évalués à partir des critères d'évaluation principal et secondaires.

Tableau 8. Résultats d'efficacité à la semaine 52 dans VISIBLE 2

Critère d'évaluation*	Placebo† n = 134	Vedolizumab SC 108 mg toutes les 2 semaines n = 275	Estimation‡ de la différence de traitement (IC à 95 %) Vedolizumab SC vs. Placebo	Valeur de p ‡
Rémission clinique §	34,3 %	48,0 %	13,7 (3,8-23,7)	p = 0,008
Amélioration de la réponse clinique #	44,8 %	52,0 %	7,3 (-3,0-17,5)	p = 0,167 (NS)
Rémission sans corticostéroïdes **	18,2 %	45,3 %	27,1 (11,9-42,3)	p = 0,002‡‡
Rémission clinique chez les patients naïfs de traitement par antagoniste du TNFα††	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6-20,3)	p = 0,591‡‡

*Les critères d'évaluation sont présentés dans l'ordre dans lequel les tests séquentiels fixes ont été pratiqués pour le contrôle de l'erreur de type 1 à 5 %
†Le groupe placebo inclut les sujets qui ont reçu du vedolizumab par voie intraveineuse aux semaines 0 et 2 et ont été randomisés pour recevoir un placebo de la semaine 6 à la semaine 52.
‡L'estimation de la différence de traitement et de la valeur de P pour tous les critères d'évaluation se base sur la méthode de Cochrane-Mantel-Haenszel
§Rémission clinique : score CDAI ≤ 150 à la semaine 52
#Amélioration de la réponse clinique : diminution ≥ 100 points du score CDAI par rapport à l'inclusion (semaine 0) à la semaine 52
**Rémission clinique sans corticostéroïdes : patients utilisant des corticostéroïdes par voie orale à l'inclusion, ayant arrêté les corticostéroïdes et étant en rémission clinique à la semaine 52. Le nombre de patients sous corticostéroïdes par voie orale à l'inclusion était de n = 44 pour le groupe placebo et de n = 95 pour le groupe vedolizumab par voie sous-cutanée.
††Rémission clinique (score CDAI ≤ 150 à la semaine 52) chez les patients naïfs de traitement par antagoniste du TNFα (n = 63 placebo ; n = 107 vedolizumab par voie sous-cutanée)
‡‡Valeur de p nominale
NS = non significatif (valeur de p bilatérale > 0,05)

Les critères d'évaluation principal et secondaires ont été analysés dans des sous-groupes de patients naïfs de traitement par antagoniste du TNFα (42 %; n = 170), de patients ayant connu un échec à un traitement antérieur par antagoniste du TNFα (51 %; n = 210) et de patient précédemment exposés à un traitement par antagoniste du TNFα mais n'ayant pas connu d'échec thérapeutique (7 %; n = 29). Les résultats des patients à l'étude traités par placebo et par vedolizumab par voie sous-cutanée dans ces sous-groupes sont présentés dans les tableaux 9 et 10.

Tableau 9. Résultats d'efficacité à la semaine 52 chez les patients naïfs de traitement par antagoniste du TNFα dans VISIBLE 2

Critère d'évaluation	Placebo n = 63	Vedolizumab SC 108 mg toutes les 2 semaines n = 107	Différence de traitement (IC à 95 %) Vedolizumab SC vs. Placebo
Rémission clinique	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6-20,3)
Amélioration de la réponse clinique	47,6 %	54,2 %	4,4 (-11,6-20,3)
Rémission sans corticostéroïdes **	18,2 %	41,0 %	22,8 (-3,2-46,8)

**Le nombre de patients naïfs de traitement par antagoniste du TNFα et prenant des corticostéroïdes par voie orale à l'inclusion était de n = 22 dans le groupe placebo et de n = 39 dans le groupe vedolizumab par voie sous-cutanée

Tableau 10. Résultats d'efficacité à la semaine 52 chez les patients ayant connu un échec à un traitement par antagoniste du TNFα dans VISIBLE 2

Critère d'évaluation	Placebo n = 59	Vedolizumab SC 108 mg toutes les 2 semaines n = 151	Différence de traitement (IC à 95 %) Vedolizumab SC vs. Placebo
Rémission clinique	28,8 %	46,4 %	17,6 (3,8-31,4)
Amélioration de la réponse clinique	45,8 %	49,0 %	3,2 (-11,8-18,2)
Rémission sans corticostéroïdes **	15,0 %	46,2 %	31,2 (5,2-54,5)

**Le nombre de patients ayant connu un échec à un traitement antérieur par antagoniste du TNFα et prenant des corticostéroïdes par voie orale à l'inclusion était de n = 20 dans le groupe placebo et de n = 52 dans le groupe vedolizumab par voie sous-cutanée

La qualité de vie liée à l'état de santé (QVLS) a été évaluée par le questionnaire IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), une échelle spécifique à la maladie, et par le questionnaire EQ-5D (dont l'EVA EQ-5D), qui est une mesure générique. La productivité au travail a été évaluée à l'aide du questionnaire WPAI-UC. Les patients traités par vedolizumab par voie sous-cutanée ont maintenu des améliorations des scores IBDQ, EQ-5D et WPAI-CD à la semaine 52 plus importantes que les patients sous placebo.

Étude d'extension
Les patients ayant terminé VISIBLE 2 étaient éligibles pour participer à une étude d'extension en ouvert visant à évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme du vedolizumab par voie sous-cutanée dans le traitement des patients atteints de rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn.

La rémission clinique dans l'étude d'extension en ouvert était définie par un score HBI (Harvey-Bradshaw Index) < 4 points.

Dans cette étude d'extension en ouvert, la rémission clinique a été observée chez des patients atteints de la maladie de Crohn pendant une durée allant jusqu'à 264 semaines.

Parmi les patients ayant terminé VISIBLE 2 qui ont reçu du vedolizumab en entretien par voie sous-cutanée, le taux de rémission clinique au bout de 100 semaines de traitement (induction par voie intraveineuse suivie d'un entretien par voie sous-cutanée) dans l'étude d'extension en ouvert était de 58,2 % (92/158).

Les patients inclus dans VISIBLE 2 n'ayant pas obtenu de réponse clinique à la semaine 6 ont reçu une troisième dose de vedolizumab 300 mg par perfusion intraveineuse à la semaine 6. Parmi les patients ayant reçu une troisième dose de vedolizumab 300 mg par perfusion intraveineuse à la semaine 6, 65,1 % (125/192) ont obtenu une réponse clinique à la semaine 14. Les patients ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 14 étaient éligibles pour participer à l'étude d'extension en ouvert et recevoir du vedolizumab 108 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines. Parmi ces patients, au bout de 62 semaines de traitement (14 semaines de traitement par voie intraveineuse et 48 semaines de traitement par voie sous-cutanée), le taux de rémission clinique était de 49,2 % (58/118).

Les patients inclus dans VISIBLE 2 qui ont arrêté prématurément en raison d'un échec du traitement étaient également éligibles pour participer à l'étude d'extension en ouvert et recevoir le vedolizumab 108 mg par voie sous-cutanée chaque semaine. Après 48 semaines de traitement par voie sous-cutanée dans l'étude d'extension en ouvert, le taux de rémission clinique était de 17,6 % (12/68).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le vedolizumab dans 1 ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de doses uniques et multiples de vedolizumab a été étudiée chez des sujets sains et chez des patients présentant une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn active modérée à sévère.

Absorption

Chez les patients ayant reçu une administration de 300 mg de vedolizumab par voie intraveineuse en perfusion intraveineuse de 30 minutes aux semaines 0 et 2, les concentrations sériques minimales moyennes à la semaine 6 ont été de 27,9 µg/mL (ET ± 15,51) dans la rectocolite hémorragique et de 26,8 µg/mL (ET ± 17,45) dans la maladie de Crohn. Dans les études avec le vedolizumab par voie intraveineuse, à partir de la semaine 6, les patients ont reçu 300 mg de vedolizumab par voie intraveineuse toutes les 8 ou 4 semaines. Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, les concentrations sériques minimales moyennes à l'état d'équilibre ont été respectivement de 11,2 µg/mL (ET ± 7,24) et de 38,3 µg/mL (ET ± 24,43). Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, les concentrations sériques minimales moyennes à l'état d'équilibre ont été respectivement de 13,0 µg/mL (ET ± 9,08) et de 34,8 µg/mL (ET ± 22,55).

Dans les études menées auprès de patients atteints de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn recevant du vedolizumab par voie sous-cutanée, à partir de la semaine 6, les patients ont reçu 108 mg de vedolizumab par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines. Les concentrations sériques minimales moyennes à l'état d'équilibre étaient de 35,8 µg/mL (ET ± 15,2) chez les patients atteints de rectocolite hémorragique et de 31,4 µg/mL (ET ± 14,7) chez les patients atteints de la maladie de Crohn. La biodisponibilité du vedolizumab après l'administration sous-cutanée d'une dose unique de 108 mg par rapport à l'administration intraveineuse d'une dose unique était d'environ 75 %. Le temps médian jusqu'à la concentration sérique maximale (t_{max}) était de 7 jours (intervalle de 3 à 14 jours) et la concentration sérique maximale (C_{max}) moyenne était de 15,4 µg/mL (ET ± 3,2).

Distribution

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent que le volume de distribution du vedolizumab est d'environ 5 litres. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques du vedolizumab n'a pas été évalué. Le vedolizumab est un anticorps monoclonal thérapeutique dont la liaison aux protéines plasmatiques n'est pas attendue.

Le vedolizumab ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique après une administration intraveineuse. Une dose de 450 mg de vedolizumab administrée par voie intraveineuse n'a pas été détectée dans le liquide céphalo-rachidien de sujets sains.

Élimination

Les analyses pharmacocinétiques de population basées sur les données d'administration intraveineuse et sous-cutanée indiquent que la clairance du vedolizumab est d'environ 0,162 L/jour (par voie d'élimination linéaire) et la demi-vie sérique est de 26 jours. La voie d'élimination exacte du vedolizumab n'est pas connue. Les analyses pharmacocinétiques de population suggèrent que si un faible taux d'albumine, un poids corporel élevé et un traitement antérieur avec des médicaments anti-TNF sont susceptibles d'accroître la clairance du vedolizumab, l'ampleur de leurs effets n'est pas considérée comme étant cliniquement pertinente.

Linéarité

Le vedolizumab a présenté une pharmacocinétique linéaire à des concentrations sériques supérieures à 1 µg/mL.

Populations particulières

D'après les analyses pharmacocinétiques de population, l'âge n'a pas d'incidence sur la clairance du vedolizumab chez les patients atteints de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn. Aucune étude formelle n'a été conduite pour examiner les effets de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique du vedolizumab.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel carcinogène du vedolizumab n'a pas été étudié dans des études à long terme chez l'animal, dans la mesure où il n'existe pas de modèle pharmacologiquement sensible à cet anticorps monoclonal. Des études de toxicologie de 13 et 26 semaines menées dans une espèce pharmacologiquement sensible (singe cynomolgus) n'ont mis en évidence aucune preuve d'hyperplasie cellulaire ou d'immunomodulation systémique susceptibles d'être associées à une oncogenèse. En outre, on n'a observé aucun effet du vedolizumab *in vitro* sur le taux de prolifération ou la cytotoxicité d'une lignée de cellules tumorales humaines exprimant l'intégrine $\alpha_4\beta_7$.

Aucune étude de fertilité spécifique n'a été réalisée chez l'animal avec le vedolizumab. Aucune conclusion définitive ne peut être tirée concernant les organes reproducteurs mâles à partir des études de toxicologie en administration répétée du singe cynomolgus. Compte tenu de l'absence de liaison du vedolizumab aux tissus reproducteurs mâles chez le singe et l'homme et de la fertilité intacte du mâle observées chez la souris knockout de l'intégrine β_7, le vedolizumab ne devrait pas avoir d'incidence sur la fertilité masculine.

Chez le singe cynomolgus, l'administration du vedolizumab à des femelles gravides pendant la majeure partie de la gestation n'a fait apparaître aucun effet sur la tératogénicité ou le développement prénatal ou postnatal chez les nouveau-nés jusqu'à l'âge de 6 mois. De faibles concentrations (< 300 µg/l) de vedolizumab ont été détectées au 28e jour post-partum dans le lait de 3 guenons cynomolgus sur 11 traitées avec 100 mg/kg de vedolizumab administrés toutes les 2 semaines, aucune trace n'en ayant été retrouvée chez les animaux traités à 10 mg/kg.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique monohydraté (E 330)
Citrate de sodium dihydraté (E 331)
L-histidine
Monochlorhydrate de L-histidine
Chlorhydrate de L-arginine
Polysorbate 80 (E 433)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver les seringues préremplies ou les stylos préremplis dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Ne pas congeler.

Si nécessaire, une seringue préremplie ou un stylo prérempli individuel(le) peut être conservé(e) hors du réfrigérateur à l'abri de la lumière à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 7 jours maximum. Ne pas utiliser la seringue préremplie ou le stylo prérempli si elle/il a été conservé(e) hors du réfrigérateur pendant plus de 7 jours.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Entyvio 108 mg, solution injectable en seringue préremplie

Solution injectable dans une seringue en verre de Type 1 de 1 mL avec aiguille fixe de 27 gauges et de 1,27 cm. La seringue est pourvue d'un dispositif protecteur d'aiguille en caoutchouc entouré d'une capsule en plastique et d'un bouchon en caoutchouc.

La seringue préremplie de vedolizumab par voie sous-cutanée est un système jetable à usage unique, qui est doté d'un dispositif d'injection manuelle. Chaque seringue préremplie est pourvue d'un dispositif de sécurité qui s'active et vient verrouiller une protection par-dessus l'aiguille à l'issue de l'injection.

Boîtes de 1 ou 2 seringues préremplies, et conditionnements multiples de 6 (6 boîtes de 1) seringues préremplies.

Entyvio 108 mg, solution injectable en stylo prérempli

Solution injectable dans un stylo prérempli en verre de Type 1 de 1 mL avec aiguille fixe de 27 gauges et de 1,27 cm. La seringue est pourvue d'un dispositif protecteur d'aiguille en caoutchouc entouré d'une capsule en plastique et d'un bouchon en caoutchouc.

Le stylo prérempli de vedolizumab par voie sous-cutanée est un système jetable à usage unique, qui est doté d'un dispositif d'injection mécanique. Chaque stylo prérempli est pourvu d'un dispositif de sécurité qui s'active et vient verrouiller une protection par-dessus l'aiguille dès son retrait du site d'injection.

Boîtes de 1, 2 ou 6 stylos préremplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'administration

Après avoir sorti la seringue préremplie ou le stylo prérempli du réfrigérateur, attendre 30 minutes avant de procéder à l'injection afin que la solution soit à température ambiante.

Ne pas laisser la seringue préremplie ou le stylo prérempli à la lumière directe du soleil.

Ne pas congeler. Ne pas utiliser le produit s'il a été congelé.

Inspecter la solution visuellement afin de détecter la présence de particules ou une décoloration avant l'administration. La solution doit être incolore à jaune. Ne pas utiliser la seringue préremplie ou le stylo prérempli en présence de particules ou d'une décoloration.

Chaque seringue préremplie ou stylo prérempli est à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danemark
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Entyvio 108 mg, solution injectable en seringue préremplie

EU/1/14/923/002 : 1 seringue préremplie
EU/1/14/923/003 : 2 seringues préremplies
EU/1/14/923/004 Conditionnement multiple : 6 (6 boîtes de 1) seringues préremplies

Entyvio 108 mg, solution injectable en stylo prérempli

EU/1/14/923/005 : 1 stylo prérempli
EU/1/14/923/006 : 2 stylos préremplis
EU/1/14/923/007 : 6 stylos préremplis

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 mai 2014
Date du dernier renouvellement : 12 décembre 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

01/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu