

## ENTYVIO<sup>MC</sup>

### *Maladie de Crohn*

#### Avis transmis au ministre en mai 2021

**Marque de commerce :** Entyvio

**Dénomination commune :** Vedolizumab

**Fabricant :** Takeda

**Forme :** Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)

**Teneur :** 108 mg/0,68 ml

#### Inscription – Avec conditions

---

##### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire la solution injectable sous-cutanée (S.C.) d'Entyvio<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Crohn modérée ou grave, si les conditions suivantes sont respectées.

##### Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

##### Indications reconnues pour le paiement

- ◆ pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave.

Les autorisations de vedolizumab en solution injectable pour administration sous-cutanée sont données pour les patients qui ont reçu au préalable au moins deux doses de vedolizumab sous forme de poudre pour perfusion intraveineuse comme traitement d'induction, selon l'une des indications donnant droit au remboursement du vedolizumab sous forme intraveineuse pour la maladie de Crohn.

L'autorisation initiale est donnée pour une période de 6 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique. La demande sera autorisée à raison de 108 mg toutes les deux semaines pour une durée maximale de 12 mois.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

# Évaluation

## DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie spécifiquement à l'intégrine  $\alpha\beta7$  présente sur les lymphocytes, laquelle médie la migration des lymphocytes vers l'intestin. Cet agent biologique a donc un effet anti-inflammatoire sélectif sur l'intestin. Il est indiqué notamment « pour 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 facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ), ou qui ont présenté une réponse inadéquate, une intolérance ou une dépendance aux corticostéroïdes ». Actuellement, le vedolizumab sous forme de poudre pour perfusion intraveineuse (I.V.) ainsi que deux autres agents biologiques, l'adalimumab (Amgevita<sup>MC</sup>, Hulio<sup>MC</sup>, Hyrimoz<sup>MC</sup> et Idacio<sup>MC</sup>) et l'infliximab (Avsola<sup>MC</sup>, Inflectra<sup>MC</sup>, Renflexis<sup>MC</sup>), sont inscrits sur les listes des médicaments à la section des médicaments d'exception pour le traitement de la maladie de Crohn. Le vedolizumab est aussi indiqué dans le traitement de la colite ulcéreuse. Sa forme pour injection S.C. a également reçu l'approbation de Santé Canada pour cette indication et l'INESSS a recommandé son inscription sur les listes des médicaments pour la phase de maintien du traitement de la colite ulcéreuse. La décision du ministre est en sursis ([INESSS 2020](#)). Il s'agit de la première demande d'évaluation par l'INESSS pour Entyvio<sup>MC</sup> sous forme de solution injectable S.C. pour le traitement de la maladie de Crohn.

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Mise en contexte

#### Historique des recommandations pour le vedolizumab I.V. en maladie de Crohn

À sa première évaluation en octobre 2016, la valeur thérapeutique du vedolizumab n'a pas été reconnue pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée à grave ([INESSS 2016](#)). Cette recommandation était principalement basée sur les études GEMINI II (Sandborn 2013) et GEMINI III (Sands 2014), des essais de phase III multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlés par placebo. Les résultats étaient divergents entre les deux études pour la phase d'induction. Dans l'essai GEMINI II, le vedolizumab était supérieur au placebo pour la rémission clinique à six semaines dans la population totale de patients, incluant des patients naïfs et des patients ayant déjà reçu au moins un anti-TNF $\alpha$ . Cependant, l'ampleur était modeste et il ne s'était pas démarqué du placebo pour induire une réponse clinique. Pour ce qui est de l'étude GEMINI III, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le vedolizumab et le placebo quant à la rémission clinique à six semaines chez les patients ayant déjà reçu au moins un anti-TNF $\alpha$ . Des résultats exploratoires obtenus à la semaine 10 tendaient toutefois à montrer que le vedolizumab induirait une rémission clinique d'ampleur plus importante que celle observée à 6 semaines. Ainsi, une grande incertitude demeurait quant à l'efficacité réelle du vedolizumab à induire une réponse clinique et une rémission clinique. Concernant les résultats de la phase de maintien dans l'étude GEMINI II, ils sont en faveur du vedolizumab quant à la rémission clinique, la réponse clinique ainsi que la rémission sans corticostéroïde à 52 semaines. Cependant, en raison du pourcentage élevé d'abandons, une incertitude demeurait quant à la portée de ces résultats. En ce qui concerne l'innocuité, il y a peu de différence concernant l'incidence des effets indésirables chez les patients recevant le vedolizumab et ceux recevant le placebo.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

À la suite de sa réévaluation basée en partie sur des données de vie réelle, la valeur thérapeutique du vedolizumab sous forme de poudre pour perfusion I.V. a été reconnue pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée à grave; tout d’abord, chez des patients qui ont déjà fait l’essai d’au moins un anti-TNF $\alpha$  ([INESSS 2017](#)), puis également chez les patients naïfs aux anti-TNF $\alpha$  ([INESSS 2019](#)).

#### Historique des recommandations pour le vedolizumab (I.V. et S.C.) en colite ulcéreuse

La valeur thérapeutique du vedolizumab sous forme de poudre pour perfusion I.V. a déjà été reconnue par l’INESSS pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave ([INESSS 2015](#)). En effet, les résultats de l’étude GEMINI I (Feagan 2013) ont démontré que le vedolizumab I.V. était plus efficace que le placebo pour induire et maintenir une réponse clinique, une rémission clinique et une guérison de la muqueuse ainsi que pour permettre la diminution ou l’arrêt des glucocorticoïdes oraux. De plus, le profil d’innocuité était acceptable.

Récemment, la valeur thérapeutique du vedolizumab sous forme de solution pour injection S.C. a aussi été reconnue dans le traitement de maintien de la colite ulcéreuse après un traitement d’induction par la forme I.V. du vedolizumab ([INESSS 2020](#)). En effet, les résultats de l’étude VISIBLE 1 (Sandborn 2020) ont démontré que le vedolizumab S.C. était plus efficace qu’un placebo pour atteindre une rémission clinique, ainsi que pour maintenir une réponse clinique durable et une guérison de la muqueuse à 52 semaines, après un traitement d’induction au vedolizumab I.V. De plus, bien que l’étude n’ait pas été conçue pour tester une non-infériorité entre les formulations I.V. et S.C., elle montre que l’efficacité et l’innocuité du vedolizumab S.C. semblent comparables à celles du vedolizumab pour perfusion I.V. Finalement, des données pharmacocinétiques obtenues chez des patients atteints de colite ulcéreuse appuyaient la bioéquivalence de la dose recommandée pour la forme S.C. (108 mg toutes les deux semaines) avec celle de la forme I.V. (300 mg toutes les huit semaines) dans le traitement de la phase de maintien.

#### **Analyse des données**

Parmi les données analysées, l’étude VISIBLE 2 (manuscrit non publié) a été retenue pour l’évaluation de la valeur thérapeutique. Une méta-analyse en réseau non publiée comparant l’efficacité et l’innocuité du vedolizumab pour injection S.C. au vedolizumab pour injection I.V. a également été considérée. Les données non publiées soumises par le fabricant et portant sur l’analyse intermédiaire de la phase de prolongation de l’étude VISIBLE 2 n’ont pas été retenues pour l’évaluation, notamment en raison de leur nature préliminaire.

L’étude VISIBLE 2 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et à double insu. Il a pour but de comparer l’efficacité et l’innocuité du vedolizumab S.C. à celles d’un placebo pour le traitement de maintien des patients atteints de maladie de Crohn active modérée à grave depuis au moins trois mois. Pour être inclus, les patients devaient présenter un score au *Crohn’s Disease Activity Index* (CDAI) de 220 à 450 points et devaient également avoir présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à au moins un traitement antérieur de corticostéroïdes oraux, d’agents immunosuppresseurs ou d’anti-TNF $\alpha$ .

Lors de la période d’induction, 644 patients ont reçu à devis ouvert 300 mg de vedolizumab I.V. aux semaines 0 et 2. Les patients qui ont présenté une réponse clinique à la semaine 6 (n = 409) ont ensuite été répartis aléatoirement selon un ratio 2:1 pour recevoir à double insu 108 mg de vedolizumab S.C.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l’INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l’accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

toutes les 2 semaines ou le placebo. La réponse clinique permettant l'accès à la phase de maintien est définie par une diminution du score CDAI d'au moins 70 points par rapport au score initial. Il y a eu une stratification selon l'usage concomitant de corticostéroïdes oraux, la rémission clinique à la semaine 6, et l'emploi concomitant d'agents immunosuppresseurs ou un usage antérieur des anti-TNF $\alpha$ .

Le paramètre d'évaluation principal est la rémission clinique à la semaine 52, définie par un score CDAI inférieur ou égal à 150 points. Une analyse statistique selon une séquence hiérarchisée est réalisée pour tous les paramètres d'évaluation secondaires. Les principaux résultats d'efficacité obtenus après 52 semaines, selon une analyse sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude VISIBLE 2 (monographie de produit)

Paramètre d'évaluation <sup>a</sup>	Vedolizumab S.C. <sup>b</sup> (n = 275)	Placebo <sup>b</sup> (n = 134)	Valeur p	Différence (IC95 %)
Rémission clinique <sup>c</sup>	48 %	34,3 %	0,008	13,7 % (3,8 % à 23,7 %)
Réponse clinique durable <sup>d</sup>	52 %	44,8 %	0,167	7,3 % (-3,0 % à 17,5 %)
Rémission sans corticostéroïdes <sup>e</sup>	45,3 % (██████)	18,2 % (██████)	0,002 <sup>f</sup>	27,1 % (11,9 % à 42,3 %)
Rémission clinique <sup>c</sup> chez les patients naïfs aux anti-TNF $\alpha$	48,6 % (██████)	42,9 % (██████)	0,591 <sup>f</sup>	4,3 % (-11,6 % à 20,3 %)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; I.V. : Intraveineuse; S.C. : Sous-cutanée; anti-TNF $\alpha$  : Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (*Tumor Necrosis Factor  $\alpha$* ).

a Résultats à la semaine 52 exprimés en pourcentage de patients.

b Tous les patients ont préalablement reçu 300 mg de vedolizumab administré par voie I.V. aux semaines 0 et 2 comme traitement d'induction. Seuls les patients ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 6 sont répartis aléatoirement pour recevoir un traitement de maintien (vedolizumab S.C. ou placebo).

c Définie par un score CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) inférieur ou égal à 150 points.

d Définie comme une diminution d'au moins 100 points du score CDAI.

e Définie par une rémission sans prise de corticostéroïdes à la semaine 52 (celle-ci est évaluée chez des patients qui utilisaient initialement des corticostéroïdes et qui, après les avoir arrêtés, étaient en rémission).

f Cette analyse statistique est exploratoire, en raison de la séquence hiérarchisée.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude VISIBLE 2 sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique; la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté dans la phase de maintien.
- Les caractéristiques de base des patients sont globalement comparables entre les groupes. À l'inclusion, 22 % des patients recevaient des corticostéroïdes et plus de la moitié des patients avaient déjà utilisé un anti-TNF $\alpha$  ou présenté un échec antérieur à un anti-TNF $\alpha$ . Cependant, la proportion de patients naïfs aux anti-TNF $\alpha$  était plus faible dans le groupe de patients recevant du vedolizumab (38,9 %) que dans celui recevant le placebo (47 %).
- Le choix d'un placebo comme comparateur est acceptable d'un point de vue méthodologique. Cette approche est toutefois discutable d'un point de vue éthique, puisque ████████ des patients inclus est atteinte de maladie de Crohn grave. Par ailleurs, une analyse de non-infériorité entre le vedolizumab S.C. et le vedolizumab I.V. aurait été souhaitable. L'absence d'un groupe de référence avec du vedolizumab I.V., comme réalisé dans l'essai VISIBLE 1 pour l'évaluation du

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

vedolizumab S.C. chez des patients atteints de colite ulcéreuse, est déplorée. Celui-ci aurait permis de faire une comparaison entre le vedolizumab S.C. et le vedolizumab I.V.

- La durée de la phase d'induction de six semaines avec le vedolizumab I.V. est considérée comme étant courte, car il est possible que la réponse clinique prenne plus de six semaines à se manifester chez certains patients. Une durée d'induction de huit semaines ou plus aurait été plus adéquate.
- Les paramètres d'évaluation de l'efficacité sont d'intérêt, puisque ce sont ceux qui sont couramment utilisés dans les études portant sur la maladie de Crohn modérée à grave.
- En phase de maintien, le taux d'abandon est élevé dans les deux groupes de patients, majoritairement en raison d'un manque d'efficacité. Des analyses de sensibilité ont toutefois été effectuées afin d'en évaluer les répercussions sur les résultats.

Les résultats démontrent que la différence sur le taux de rémission clinique à la semaine 52 est statistiquement significative, en faveur du vedolizumab. Son ampleur est toutefois jugée relativement modeste. Concernant la réponse clinique durable, la rémission sans corticostéroïdes et la rémission des patients naïfs aux anti-TNF $\alpha$ , les pourcentages de patients sont numériquement plus élevés avec le vedolizumab S.C. comparativement au placebo, mais aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les deux groupes. Afin de pallier la grande quantité d'abandons au cours de la phase de maintien, une analyse *per protocol* a permis d'observer que davantage de patients ont atteint une rémission clinique (■ % contre ■ %), une réponse clinique durable (■ % contre ■ %) ainsi qu'une rémission sans usage de corticostéroïdes (■ % contre ■ %) dans le groupe recevant du vedolizumab S.C., comparativement au groupe recevant le placebo. Ces différences sont statistiquement significatives. Cependant, comme la quantité d'abandons dans l'étude est élevée, le nombre de patients constituant certains sous-groupes, tel que le groupe de patients prenant des corticostéroïdes et recevant le placebo, est considéré comme faible. Pour ce qui est de la qualité de vie, elle a été mesurée à l'aide de l'*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ), outil reconnu et validé. Les résultats indiquent que, par rapport au placebo, le vedolizumab S.C. semble procurer une amélioration de la qualité de vie des patients, qui n'est cependant pas statistiquement significative.

### Innocuité

Les taux d'événements indésirables sont globalement similaires entre les groupes de patients ayant reçu le vedolizumab S.C. ou le placebo. Parmi les effets indésirables les plus fréquents figurent la nasopharyngite, les douleurs abdominales, les arthralgies, les infections des voies respiratoires supérieures, les céphalées et les vomissements. Par ailleurs, le pourcentage de patients chez qui des anticorps dirigés contre le vedolizumab S.C. ont été décelés est faible. Le vedolizumab S.C. semble globalement bien toléré.

### Pharmacocinétique

La dose de vedolizumab pour administration par injection S.C. a été déterminée afin de présenter une biodisponibilité similaire à celle de la forme pour administration I.V. Comme mentionné dans la monographie de produit, « des paramètres pharmacocinétiques semblables chez les patients atteints de colite ulcéreuse et de maladie de Crohn à qui l'on a administré 108 mg de vedolizumab par voie sous-cutanée toutes les deux semaines à compter de la semaine 6 après l'administration d'une dose de 300 mg d'Entyvio<sup>MC</sup> par perfusion intraveineuse aux semaines 0 et 2 » ont été observés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

### Comparaison indirecte

À la demande de l'INESSS, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau non publiée qui a pour but de comparer exclusivement l'efficacité et l'innocuité du vedolizumab S.C. à celles du vedolizumab I.V. pour le traitement de maintien des patients atteints de maladie de Crohn modérée à grave. Elle inclut les résultats des études GEMINI II et VISIBLE 2, qui sont des essais contre placebo. Les paramètres d'efficacité analysés sont la rémission clinique, la réponse clinique et la rémission sans corticostéroïdes à la fin de la période de maintien.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de cette méta-analyse en réseau sont les suivants :

- Bien que le choix du comparateur soit pertinent, il est à noter que l'analyse est effectuée sur l'ensemble de la population de l'étude GEMINI II. En effet, cette étude avait pour but de comparer deux différentes posologies d'administration du vedolizumab I.V., à savoir une fois toutes les quatre ou huit semaines, par rapport au placebo. Seule l'administration toutes les huit semaines de vedolizumab I.V. correspond au dosage administré aux patients dans la pratique clinique. Cependant, l'efficacité du vedolizumab I.V. était comparable quelle que soit la posologie.
- La principale différence entre le devis des études réside au niveau de la phase d'induction. Dans l'étude GEMINI II, deux cohortes de patients existaient pour cette première phase. Les patients de l'une d'entre elles étaient répartis aléatoirement selon un ratio 2:1 pour recevoir du vedolizumab I.V. ou un placebo, alors que tous les patients de l'autre cohorte recevaient du vedolizumab I.V. comme traitement d'induction, tout comme ceux de l'étude VISIBLE 2.
- Le choix des paramètres d'efficacité ainsi que le moment de leur évaluation sont adéquats.
- Les populations sont globalement semblables.
- Les deux études incluait des patients recevant des corticostéroïdes ou des glucocorticoïdes. Bien que la stratification des patients effectuée notamment sur l'utilisation de corticostéroïdes ou glucocorticoïdes dans les deux études permettait de considérer ces sous-groupes, la quantité de patients dans ceux-ci était faible. Ainsi, le manque de puissance statistique pour certaines analyses génère des estimés imprécis, notamment pour l'analyse de la rémission clinique sans corticostéroïdes.
- Certains paramètres n'ont pas pu être évalués, car ils n'étaient pas inclus dans les études retenues pour cette méta-analyse en réseau.
- Concernant le plan statistique, un modèle à effet fixe a été retenu.

Les résultats suggèrent que l'injection de 108 mg de vedolizumab S.C. toutes les deux semaines procure un bénéfice et un profil d'innocuité comparables à ceux de l'injection de 300 mg de vedolizumab I.V. toutes les huit semaines, notamment quant à la rémission clinique. Malgré certaines limites méthodologiques soulevées, ces résultats sont jugés rassurants par rapport à l'efficacité et l'innocuité comparables des formes pour injection I.V. et S.C. de vedolizumab.

### Besoin de santé

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique qui évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Son traitement a pour objectif de réduire l'inflammation, d'induire et de maintenir une rémission clinique. Les patients atteints de maladie de Crohn active, d'intensité modérée à grave, peuvent être traités en première intention à l'aide de préparations d'acide 5-aminosalicylique (5-ASA), d'immunosuppresseurs ou de corticostéroïdes oraux. Actuellement, les patients qui ne répondent pas au traitement standard peuvent recevoir des agents biologiques tels que

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'infliximab par voie I.V. et l'adalimumab par voie S.C. Le choix de la voie d'administration peut être un facteur déterminant pour le patient, notamment dans une maladie chronique telle que la maladie de Crohn. Contrairement à la voie I.V., la voie S.C. peut être avantageuse pour les patients qui ont la capacité de s'injecter le produit, puisque cela permet d'éviter des déplacements dans une clinique de perfusion. Par conséquent, la solution injectable S.C. de vedolizumab représenterait une option en traitement de maintien pour les patients atteints de maladie de Crohn modérée à grave qui ont obtenu une réponse clinique avec vedolizumab I.V. en phase d'induction.

### **Perspective du patient**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de la *Gastrointestinal Society*, association de patients souffrant de maladies inflammatoires intestinales, dont la maladie de Crohn. Celle-ci rapporte les expériences de leurs membres aux prises avec la maladie. Les informations transmises ont été recueillies à partir de rapports d'enquêtes sur l'impact de la maladie de Crohn dans les aspects quotidiens de la vie. Elles font état des conséquences néfastes de cette affection qui se traduisent, entre autres, par l'anxiété, la dépression, l'absentéisme au travail, l'isolement social et la stigmatisation des patients. Au-delà d'un soulagement adéquat des symptômes, les patients recherchent avant tout une rémission ou une réponse clinique durable ainsi qu'une amélioration de leur qualité de vie. Bien qu'il existe plusieurs options de traitement disponibles, les résultats d'un sondage auprès des patients ont fait ressortir que seulement 24 % des personnes atteintes de maladie inflammatoire intestinale considéraient que ces médicaments étaient adéquats pour contrôler leur maladie. Parmi les patients exposés aux agents biologiques, une réponse clinique a été rapportée chez 63 % des cas et 23 % de ces patients avaient eu une rémission clinique durable. Toutefois, puisque la réponse au traitement est très variable, ces agents biologiques ne sont pas efficaces, ou ont cessé de l'être chez certains patients. Il est donc nécessaire d'avoir plusieurs options de formulations différentes afin d'avoir une meilleure prise en charge de ces patients.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu la lettre d'un gastroentérologue. Les éléments mentionnés ci-après proviennent de cette correspondance, ainsi que des gastroentérologues que l'INESSS a consultés. Ces derniers mentionnent que le vedolizumab est le seul médicament dans la classe des anti-intégrines. Son efficacité et son profil d'innocuité sont bien documentés. Par conséquent, il constitue un médicament de choix dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin, notamment de la maladie de Crohn. Concernant les résultats d'efficacité du vedolizumab pour injection S.C. obtenus chez ces patients, les cliniciens consultés sont d'avis que les résultats obtenus dans l'étude *VISIBLE 2* sont acceptables, bien qu'ils soient de faible ampleur, et correspondent à ceux attendus avec le vedolizumab. De plus, ils mentionnent que le pourcentage de rémission clinique sans corticostéroïdes obtenu dans le groupe traité au vedolizumab S.C. est élevé et correspond au paramètre recherché en clinique. Ils considèrent ainsi que l'efficacité des formes pour injection I.V. et S.C. du vedolizumab semble comparable. Cependant, ils déplorent que l'utilisation du vedolizumab soit limitée par la seule formulation I.V. L'accès à une nouvelle formulation qui s'administre par voie S.C. permettrait de réduire le nombre d'heures de travail manquées et d'avoir un impact favorable sur la productivité des patients.

**En conclusion**, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de vedolizumab sous forme de solution injectable S.C. pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée à grave chez les adultes.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'un stylo ou d'une seringue contenant 108 mg de vedolizumab pour injection S.C. est de 822,50 \$. Son coût d'acquisition annuel pour le traitement de maintien, à raison d'une injection toutes les deux semaines, est de 21 385 \$. Il est identique à celui obtenu avec la forme I.V., qui est plutôt administrée à raison d'une perfusion toutes les 8 semaines.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer le coût de traitement du vedolizumab S.C. à celui du vedolizumab I.V. pour le traitement de maintien de la maladie de Crohn, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Sur un horizon temporel d'une année, les coûts considérés sont ceux d'acquisition des médicaments, des services professionnels du pharmacien, de la marge bénéficiaire du grossiste et, pour la formulation intraveineuse, d'administration du vedolizumab.

Pour le traitement de maintien, selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux, le fabricant estime que le coût de traitement annuel par le vedolizumab S.C. (■ \$) est ■ à celui du traitement par le vedolizumab I.V. (■ \$). Selon la perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts en pertes de productivité pour l'administration de la formulation I.V., le coût de traitement annuel par le vedolizumab S.C. reste le même, tandis que celui du vedolizumab I.V. augmente (■ \$).

Selon l'INESSS, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité jugées similaires entre le vedolizumab S.C. et le vedolizumab I.V., l'analyse de minimisation des coûts représente un devis adéquat. Étant donné que le vedolizumab I.V. est amorcé au préalable en traitement d'induction, il constitue le meilleur comparateur du vedolizumab S.C. en traitement de maintien. Toutefois, l'INESSS a apporté quelques modifications en lien avec l'administration des différentes formulations. Tout d'abord, sachant que l'administration du vedolizumab I.V. se fait dans les cliniques de perfusion mises sur pied par la compagnie et que les frais sont assumés par celle-ci, ces coûts ont été exclus de l'analyse. De plus, selon l'opinion d'experts consultés lors de l'évaluation du vedolizumab S.C. pour le traitement de la colite ulcéreuse, certains patients (5 %) nécessiteront l'aide d'un professionnel de la santé pour l'administration sous-cutanée toutes les deux semaines. Ainsi, l'INESSS retient également cette hypothèse pour la présente évaluation, notamment puisque l'âge moyen des patients, la chronicité de la maladie et la fréquence d'administration des traitements sont similaires entre les deux indications.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).



**Résultat de l'analyse de minimisation des coûts comparant les formulations sous-cutanée et intraveineuse de vedolizumab pour le traitement de maintien de la maladie de Crohn (INESSS)**

MÉDICAMENT	Coût de traitement annuel <sup>a</sup>
Vedolizumab S.C.	
Acquisition du médicament	21 385 \$
Services professionnels du pharmacien et marge bénéficiaire du grossiste	628 \$
Pertes de productivité <sup>b</sup>	48 \$
Total (perspective MSSS)	22 013 \$
Total (perspective sociétale)	22 061 \$
Vedolizumab I.V.	
Acquisition du médicament	21 385 \$
Services professionnels du pharmacien et marge bénéficiaire du grossiste	314 \$
Pertes de productivité <sup>b</sup>	318 \$
Total (perspective MSSS)	21 699 \$
Total (perspective sociétale)	22 017 \$

I.V. : Intraveineux; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; S.C. : Sous-cutané.

- a Ce coût repose sur l'hypothèse voulant qu'il y a annuellement 13 ordonnances et 26 administrations pour la formulation sous-cutanée et 6,5 de chacune pour l'administration intraveineuse.
- b Le calcul se base sur le taux d'emploi et la rémunération moyenne de personnes âgées de 40 ans (étude VISIBLE 2), provenant de l'Institut de la statistique du Québec; 2 heures sont supposées pour chaque déplacement pour l'administration de la formulation I.V. et 1,5 heure pour celle de la formulation S.C. Pour cette dernière, sur la base de l'opinion d'experts, il est présumé que 5 % des personnes pourraient nécessiter l'aide d'un professionnel de la santé pour son administration. Ce pourcentage s'établit à 100 % pour la formulation I.V.

Il en ressort, selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux, que le coût annuel du traitement de maintien par le vedolizumab S.C. est plus élevé d'environ 300 \$ que celui du vedolizumab I.V., notamment en raison des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste. Notons que, bien que l'ampleur soit moindre, il demeure plus coûteux lorsque la perspective sociétale est considérée, avec la prise en compte des coûts indirects relatifs à la perte de productivité liée à l'administration du vedolizumab.

**CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

**Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du vedolizumab S.C. pour le traitement de maintien de la maladie de Crohn. Elle repose principalement sur des statistiques de facturation. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Nombre attendu d'ordonnances standardisées du vedolizumab I.V. (sur 3 ans)	■, ■ et ■	4 063, 5 043 et 6 022 <sup>a</sup>
Durée standardisée d'une ordonnance	28 jours	28 jours
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché du vedolizumab S.C. (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	30, 40 et 50 %
Provenance des parts de marché	Vedolizumab I.V.	Vedolizumab I.V.
<b>FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS</b>		
Nombre estimé d'unités par ordonnance de 28 jours de Vedolizumab S.C. Vedolizumab I.V.	■ ■	2 0,5
Coût de traitement par ordonnance de 28 jours de Vedolizumab S.C. Vedolizumab I.V.	■ \$ ■ \$	1 693 \$ <sup>b</sup> 1 669 \$ <sup>b</sup>

I.V. : Intraveineux; S.C. : Sous-cutané.

- a Nombre estimé à partir d'une extrapolation des données de facturation de la RAMQ du vedolizumab pour l'indication reconnue pour le paiement de la maladie de Crohn, du 1<sup>er</sup> janvier 2017 au 31 décembre 2020.
- b Ce coût inclut celui des services professionnels du pharmacien (9,28 \$) ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste (marge maximale de 39 \$).

Selon le fabricant, pour permettre le remboursement de ■ ordonnances, un impact budgétaire net de ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription du vedolizumab S.C.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, les données sont spécifiques au contexte québécois et ont été présentées de manière standardisée afin de permettre une meilleure transposabilité entre les traitements. Cependant, quelques modifications ont été apportées et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre attendu d'ordonnances du vedolizumab I.V. : Le fabricant a réalisé ses estimations à partir des données historiques extraites de la base de données d'IQVIA<sup>MC</sup> PharmaStat, de tous les traitements biologiques disponibles et inscrits sur les listes des médicaments pour la maladie de Crohn, dont le vedolizumab I.V., sur la période de 2015 à 2019. Les données historiques ont ensuite été ajustées afin de considérer une durée de traitement de 28 jours, puis des tendances de croissance annuelle ont été réalisées afin de déterminer le nombre d'ordonnances des années subséquentes. Bien que cette approche soit adéquate, car elle permet de prendre en compte la fréquence d'administration qui diffère entre les deux formulations de vedolizumab, l'INESSS se base plutôt sur les statistiques de facturation de la RAMQ du vedolizumab I.V. de janvier 2017 à décembre 2020, qu'il extrapole afin d'en obtenir les tendances d'utilisation. Par ailleurs, il convient de noter que le fabricant, tout comme l'INESSS, considère que les nouveaux patients et ceux expérimentés pourraient passer de la forme I.V. du vedolizumab à la forme S.C. Ces modifications ont pour effet d'augmenter le nombre d'ordonnances admissibles.
- Parts de marché du vedolizumab S.C. : Le fabricant estime des parts de marché de l'ordre de ■, ■ et ■ % suivant l'inscription de la forme S.C. sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Crohn. Or, l'INESSS se base plutôt sur les parts de marché retenues lors de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'évaluation du vedolizumab S.C. pour le traitement de la colite ulcéreuse, soit 30, 40 et 50 %. Selon l'opinion d'experts, rien ne justifie une prise de parts de marché plus rapide en maladie de Crohn par rapport à la colite ulcéreuse. Cette modification a pour effet de diminuer l'impact budgétaire.

- Coût de traitement par ordonnance de 28 jours : Dans son analyse de base, le fabricant n'a pas pris en compte les coûts relatifs aux activités administratives liées à la distribution du médicament, à savoir le coût moyen en services professionnels du pharmacien (9,28 \$) et la marge bénéficiaire du grossiste (marge maximale de 39 \$). L'INESSS quant à lui considère ces coûts, soit la distribution d'une boîte de 2 unités du stylo ou de la seringue préremplie pour administration S.C. tous les 28 jours et la distribution d'une fiole tous les 56 jours pour l'administration I.V. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

### Impacts budgétaires de l'inscription de la solution injectable sous-cutanée d'Entyvio<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement des patients atteints de la maladie de Crohn modérée à grave (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a</sup>	2 005 255 \$	3 317 965 \$	4 953 095 \$	10 276 315 \$
Nombre d'ordonnances	1 219	2 017	3 011	6 247
<b>IMPACT NET<sup>b</sup></b>				
RAMQ	29 425 \$	48 694 \$	72 691 \$	150 810 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles <sup>c</sup>			114 290 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés <sup>d</sup>			187 330 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 10 %, en points de pourcentage, des parts de marché du vedolizumab sous forme de solution injectable sous-cutanée (20, 30 et 40 %) au cours des trois premières années.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 10 %, en points de pourcentage, des parts de marché de la formulation sous-cutanée (40, 50 et 60 %) au cours des trois premières années

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'inscription du vedolizumab pour administration par voie S.C. engendrerait des coûts additionnels d'environ 151 000 \$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

### CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire le vedolizumab en solution pour injection S.C. sur les listes des médicaments. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- Le vedolizumab S.C. est plus efficace qu'un placebo pour atteindre une rémission clinique, après un traitement d'induction au vedolizumab I.V.
- L'efficacité relative du vedolizumab S.C. semble comparable à celle du vedolizumab I.V.
- Une dose de 108 mg de vedolizumab S.C. toutes les deux semaines libère à l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques moyennes similaires à celles d'une dose de 300 mg de vedolizumab I.V. toutes les huit semaines.
- Le vedolizumab S.C. est généralement bien toléré; son innocuité serait similaire à celle de la formulation pour administration par voie I.V.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- L'inscription de la solution injectable S.C. de vedolizumab représenterait une option additionnelle pour le traitement de maintien chez les patients atteints de maladie de Crohn modérée à grave qui ont obtenu une réponse clinique avec le vedolizumab I.V.
- Sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, le coût annuel du traitement de maintien par le vedolizumab S.C. est plus élevé que celui du vedolizumab I.V., ce qui en fait une stratégie non efficiente.
- L'inscription de la formulation pour administration par voie S.C. engendrerait des coûts additionnels d'environ 151 000 \$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti de la formulation I.V. de vedolizumab et ne tiennent pas compte de l'entente d'inscription confidentielle. Sa considération aurait eu pour effet de rendre la formulation S.C. davantage inefficente et d'augmenter l'impact budgétaire net.
- Dans un souci de concordance, il est recommandé de modifier l'indication reconnue pour le paiement du vedolizumab S.C. proposée antérieurement lors de son évaluation pour le traitement de la colite ulcéreuse ([INESSS 2020](#)). L'indication du vedolizumab S.C. pour cette indication deviendrait la suivante :
  - ◆ pour le traitement des adultes atteints de la maladie de colite ulcéreuse modérée ou grave. ~~toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosupprimeurs, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication :~~
    - ~~en présence d'un score Mayo de 6 à 12 points;~~  
et
    - ~~en présence d'un sous-score endoscopique (du score Mayo) d'au moins 2 points.~~

**Les autorisations de vedolizumab en solution injectable pour administration sous-cutanée sont données pour les patients qui ont reçu au préalable au moins deux doses de vedolizumab sous forme de poudre pour perfusion intraveineuse comme traitement d'induction, selon l'indication donnant droit au remboursement du vedolizumab sous forme intraveineuse pour la colite ulcéreuse.**

L'autorisation initiale est donnée pour une période de **46** mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir ~~les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement~~ **l'évidence d'un effet clinique bénéfique**, soit :

- une diminution du score Mayo d'au moins 3 points et d'au moins 30 %, ou une diminution du score Mayo partiel d'au moins 2 points;  
et
- un sous-score de rectorragie (du score Mayo) de 0 ou 1 point, ou une diminution de celui-ci d'au moins 1 point.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

La demande pour le vedolizumab sous-cutanée sera autorisée à raison de 108 mg toutes les deux semaines.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, et coll.** Endoscopic, radiologic, and histologic healing with vedolizumab in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2019. Disponible à [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(19\)41080-9/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(19)41080-9/pdf) (consulté le 4 février 2021).
- **Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et coll.** Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369(8):669-71.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Avsola<sup>MC</sup> - Polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante, maladie de Crohn, colite ulcéreuse, psoriasis en plaques et arthrite psoriasique. Québec, Qc INESSS; 2020: disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juillet\\_2020/Avsola\\_2020\\_06.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2020/Avsola_2020_06.pdf).
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Entyvio<sup>MC</sup> - Colite ulcéreuse. Québec, Qc INESSS; 2015: disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Aout\\_2016/Entyvio\\_2015\\_10.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Entyvio_2015_10.pdf).
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Entyvio<sup>MC</sup> - Colite ulcéreuse. Québec, Qc INESSS; 2020: disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Septembre\\_2020/Entyvio\\_2020\\_08.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2020/Entyvio_2020_08.pdf).
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Entyvio<sup>MC</sup> - Maladie de Crohn. Québec, Qc INESSS; 2016: disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Octobre\\_2016/Entyvio\\_2016\\_10.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2016/Entyvio_2016_10.pdf).
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Entyvio<sup>MC</sup> - Maladie de Crohn. Québec, Qc INESSS; 2017: disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Avril\\_2017/Entyvio\\_2017\\_04.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Avril_2017/Entyvio_2017_04.pdf).
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Entyvio<sup>MC</sup> - Maladie de Crohn. Québec, Qc INESSS; 2019: disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Aout\\_2019/Entyvio\\_Crohn\\_2019\\_07.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2019/Entyvio_Crohn_2019_07.pdf).
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Humira<sup>MC</sup> - Maladie de Crohn. Québec, Qc INESSS; 2008 : disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/humira-678.html>.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Inflectra<sup>MC</sup> - Colite ulcéreuse et Maladie de Crohn. Québec, Qc INESSS; 2017: disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Fevrier\\_2017/Inflectra\\_Crohn\\_et\\_CU\\_2017\\_02.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2017/Inflectra_Crohn_et_CU_2017_02.pdf).
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Renflexis<sup>MC</sup> - Polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante, arthrite psoriasique, psoriasis en plaques, colite ulcéreuse et maladie de Crohn. Québec, Qc INESSS; 2018: disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juin\\_2018/Renflexis\\_2018\\_05.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2018/Renflexis_2018_05.pdf).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Sandborn WJ, Baert F, Danese S, et coll.** Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158(3):562-72.
- **Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, et coll.** Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naive to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(1):97-106.
- **Takeda Canada Inc.** Entyvio<sup>MC</sup>. Monographie de produit. 2020/11/19. [En ligne. Page consultée le 12 mars 2021] [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00059213.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00059213.PDF).

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).