

VÉDOLIZUMAB SOUS-CUTANÉ : ENTYVIO® 108 MG, SOLUTION INJECTABLE PAR VOIE SOUS-CUTANÉE : SERINGUE OU STYLO PRÉ REMPLIS

Cette fiche constitue un complément à la fiche légale présente dans chaque lot de médicament.

Elle peut être téléchargée gratuitement sur le site du GETAID (www.getaid.org).

Indications et efficacité

Le védolizumab (Entyvio®) agit en bloquant l'intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 7$ qui est une molécule-clé permettant le passage de cellules de l'immunité – les lymphocytes – des vaisseaux sanguins vers la muqueuse digestive au cours de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique. En condition normale, l'intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 7$ permet aux lymphocytes d'être dirigés spécifiquement vers l'intestin, afin de participer aux défenses naturelles de l'organisme. Au cours de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique, le recrutement de ces cellules est anormalement élevé ce qui amplifie et perpétue l'inflammation intestinale. Le mécanisme d'action du védolizumab est différent des anticorps anti-TNF α . Le védolizumab est un **anticorps monoclonal** de type IgG1, c'est-à-dire une molécule très ciblée pour neutraliser de façon spécifique l'intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 7$ humaine. Cet anticorps produit grâce à la biotechnologie est humanisé à 100 %. Après une injection de védolizumab, celui-ci reste présent dans l'organisme pendant 3 à 4 mois avant d'être éliminé.

Au cours de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique, l'efficacité du védolizumab par voie intra-veineuse a été démontrée chez l'adulte, par des études qui l'ont comparé à un placebo (médicament inerte). En 2014, le védolizumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) par voie intra-veineuse en France et en Europe pour ces deux maladies et il est désormais commercialisé.

Le védolizumab 108 mg (ENTYVIO®), en seringue et en stylo pré-remplis, permet l'administration de la molécule par voie sous-cutanée par un professionnel de santé ou le patient lui-même. Le védolizumab n'était jusqu'à présent disponible que sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion, réservée à l'usage hospitalier (ENTYVIO®).

L'ENTYVIO® pour une utilisation en sous-cutanée a obtenu une AMM le 18/03/2021 pour les mêmes indications que la forme intra-veineuse.

ENTYVIO® 108 mg est indiqué dans :

- Le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur et un anticorps anti-TNF α ; ou chez lesquels ce(s) traitement(s) est(sont) contre-indiqué(s) ou mal toléré(s).
- Le traitement de la rectocolite hémorragique active (RCH), modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et/ou la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

- Le védolizumab sous-cutané n'a pas encore été approuvé chez les enfants.

Modalités d'utilisation

Initiation du traitement

Le traitement par védolizumab sous cutané n'est indiqué que dans le cadre d'un traitement d'entretien. L'initiation du traitement par védolizumab se fait par des perfusions intraveineuses à la dose de 300 mg. Après au moins 2 perfusions par voie intraveineuse aux semaines 0, 2, le védolizumab peut être administré par voie sous-cutanée à la dose de 108 mg administrés 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.** La dose recommandée pour la formulation sous-cutanée de védolizumab ne dépend pas du poids, elle est de 108 mg une fois toutes les 2 semaines. Néanmoins, certains patients pourraient recevoir des doses plus importantes selon la réponse clinique et la décision de leur médecin.

Indication	Induction	Délai entre la dernière perfusion IV et le début de la SC	Entretien
Naïf de védolizumab	2 perfusions IV de védolizumab 300 mg aux semaines 0 et 2	4 semaines	108 mg toutes les 2 semaines en SC
Relais d'un traitement d'entretien par védolizumab IV	n/a	8 semaines	
		4 semaines	Aucune recommandation en l'absence de donnée opposable

Les perfusions sont réalisées en hospitalisation de jour. La durée de la perfusion intraveineuse est de 30 minutes avec une surveillance pendant 2 heures après la perfusion. La première injection sous-cutanée de védolizumab doit être réalisée dans une structure de soins adaptée afin de surveiller la bonne tolérance. Une réaction localisée au niveau du site d'injection sous-cutanée peut s'observer, elle disparaît généralement en 24 heures.

Le védolizumab peut être utilisé seul ou en association avec un traitement immunosuppresseur comme l'azathioprine (Imurel®), la 6-mercaptopurine (Purinethol®) ou le méthotrexate (Methotrexate®).

Précautions d'emploi

Avant de débiter le traitement par védolizumab, qu'il s'agisse de la forme sous-cutanée ou intraveineuse, votre médecin s'assurera qu'il n'y a pas de contre-indication au moment de l'administration du traitement.

Il faut donc s'assurer :

- de l'absence **d'infection active**. L'administration d'un immunomodulateur comme le védolizumab pourrait aggraver ou rendre plus difficile la guérison d'une infection évolutive ;
- de l'absence **d'abcès périnéal**. La maladie de Crohn peut occasionner une atteinte anale parfois responsable d'abcès. Il est important de vérifier l'absence d'une telle complication avant de débiter le védolizumab ;
- de l'absence **d'infection chronique latente**. Comme avant de débiter un traitement anti-TNF α , un bilan préalable (interrogatoire, analyses sanguines et radiographie pulmonaire) préalable est indispensable afin de rechercher une infection silencieuse par le virus de l'hépatite B et celui du SIDA ou par le bacille de la **tuberculose**. Pour ce faire :
 - on recherche des cas de tuberculose déjà connus dans l'entourage du malade (famille, travail) ou des facteurs de risque (voyage dans une région du monde à risque);
 - on vérifie que la vaccination par le BCG a été faite (si ce n'est pas le cas, il ne faut surtout pas la refaire car sinon, le traitement par védolizumab sera impossible pendant 3 semaines);
 - on réalise un test cutané (intra-dermo réaction à la tuberculine) ou un prélèvement sanguin (Quantiferon®) et une radiographie pulmonaire; d'autres examens sont parfois nécessaires en cas d'anomalies ou de doute ;
- de l'absence de cancer au cours des 5 dernières années (par précaution, car on craint qu'une baisse d'immunité induite par le traitement ne facilite la récurrence);
- de l'absence de leuco-encéphalite multifocale (maladie neurologique rare).

L'instauration d'un traitement par védolizumab est souvent l'occasion de vérifier que les vaccins sont à jour, et d'effectuer les rappels utiles. Comme avec tous les médicaments ayant un effet immunodépresseur, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle. Si ces vaccins sont nécessaires, ils doivent être faits au moins 3 semaines avant le début du traitement. En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe, peuvent être réalisés (pour toute vaccination, consultez votre médecin qui sera en mesure de vous conseiller).

Suivi médical et risques d'effets secondaires

Durant le traitement, vous serez suivi par votre médecin qui décidera, si besoin, de réaliser des examens de surveillance.

1. Réactions locales au site d'injection

Les réactions locales au site d'injection (e.g. éruption cutanée, démangeaison, rougeur ou gonflement) sont rares et sans gravité. Elles **disparaissent spontanément sans traitement en 24 heures**.

Dans l'étude princeps ayant permis d'obtenir l'AMM de la forme sous-cutanée, l'incidence des réactions localisées au niveau du site d'injection a été de 10,4 pour 100 années-patient dans le groupe védolizumab sous-cutané SC (à partir de la semaine 6) et de 1,9 pour 100 années-patient chez ceux qui ont reçu des injections sous-cutanées de placebo. Aucune de ces réactions n'a mené à un arrêt du traitement.

2. Infections

Le védolizumab agit en empêchant les lymphocytes d'arriver au niveau des organes ciblés par l'intégrine $\alpha 4$ - $\beta 7$. Dans le tube digestif, cette intégrine est la seule présente mais elle est également exprimée au niveau ORL, bronchique et dans les voies biliaires. Comme l'intégrine $\alpha 4$ - $\beta 7$ est mise en jeu dans les défenses de l'organisme contre les infections, il existe un risque théorique d'augmentation de la fréquence des infections dans ces organes cibles.

Des infections respiratoires hautes (pharyngites, angines, laryngites) ont été un peu plus souvent observées sous védolizumab que sous placebo. Il s'agissait d'infections sans gravité.

Bien que son mécanisme d'action soit différent de celui des anti-TNF α et qu'il n'y ait pas de preuve scientifique en ce sens à l'heure actuelle, il est possible que le védolizumab comporte le risque de réactiver une infection latente telle que la tuberculose ou bien de favoriser d'autres infections. D'autres facteurs associés tels que la maladie elle-même ou les traitements administrés en association – corticoïdes et immunosuppresseurs (azathioprine, mercaptopurine, méthotrexate) – peuvent aussi favoriser la survenue d'infections.

Par analogie avec les anti-TNF α , des mesures de dépistage systématique (voir précautions d'emploi) sont appliquées avant de débiter le védolizumab et un suivi régulier sous traitement est mis en place.

Certains autres anticorps anti-intégrine ont été associés à une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) qui est une maladie du cerveau d'origine infectieuse grave qui peut être mortelle. A notre connaissance et à ce jour, aucun cas de LEMP n'a été observé sous védolizumab.

3. Immunisation au védolizumab

Le védolizumab est une protéine qui est étrangère à l'organisme. Il est donc théoriquement possible de développer avec le temps, des **anticorps dirigés contre ce médicament** (immunisation). Cela peut n'avoir aucune conséquence, mais peut aussi être à l'origine d'une baisse de son efficacité. On ne sait pas si la prise de médicaments immunosuppresseurs (azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate) en association avec le védolizumab peut atténuer ce phénomène d'immunisation.

4. Autres effets indésirables

- Des céphalées (maux de tête) et des douleurs articulaires peuvent survenir après les perfusions. Ils sont passagers et peuvent nécessiter la prise ponctuelle de traitements antalgiques.
- Des cas de cancers ont été observés chez des patients traités par le védolizumab mais le nombre de cas ne paraît pas augmenté par comparaison à ceux survenus chez des patients ayant une MICI et n'ayant pas reçu ce traitement.

- D'autres effets indésirables ont été signalés avec le védolizumab, mais ils sont beaucoup plus rares et la responsabilité du médicament dans leur survenue est très incertaine. Le développement du védolizumab est très surveillé et tous les incidents observés dans les pays où il est utilisé sont signalés, sans qu'on ait toujours la preuve formelle que le médicament en soit responsable.

5. Précautions pour la grossesse

Les données scientifiques concernant l'usage du védolizumab en période de procréation ou chez la femme enceinte sont encore limitées. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement. Il n'existe pas de données spécifiques à l'usage du védolizumab par voie sous-cutanée au cours de la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets néfastes sur la reproduction ou sur le développement fœtal. Par précaution, compte-tenu du nombre limité de cas rapportés de grossesse sous védolizumab, il faut éviter d'utiliser le védolizumab pendant la grossesse.

POST-SCRIPTUM

Pour toute information complémentaire, n'hésitez pas à consulter votre médecin traitant.

Le tabac aggrave la maladie de Crohn et tout doit être fait pour en arrêter la consommation.

La prise régulière et scrupuleuse de tout traitement est nécessaire à son efficacité. Si vous éprouvez des difficultés dans ce domaine, n'hésitez pas à en parler à votre médecin.

Déclarer les effets indésirables : Les effets indésirables liés au traitement – et même s'ils sont mentionnés dans cette fiche ou sur votre notice – doivent être déclarés à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) directement sur le site www.ansm.sante.fr.

En signalant les effets indésirables (EI), vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament et permettez une veille permanente.