

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

Pr**ENTYVIO**®

Vedolizumab

Poudre pour solution à diluer pour perfusion intraveineuse (IV) [fiole de 300 mg]

Solution pour injection sous-cutanée (SC) [108 mg / 0,68 mL seringue préremplie
ou stylo prérempli]

Norme reconnue

Agent biologique anti-inflammatoire sélectif de l'intestin

Entyvio® devrait être utilisé par des professionnels de la santé qui possèdent des connaissances suffisantes sur la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn et se sont familiarisés avec le profil d'efficacité et d'innocuité du médicament.



Takeda Canada Inc. 22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800 Toronto (Ontario) M5H 4E3 www.takedacanada.com	Date de l'autorisation initiale : 2015-01-29 Date de révision : 2023-11-17
--	---

Numéro de contrôle : 276382

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique (adultes 18 ans et plus) ..	5
4.3 Reconstitution (Entyvio® [pour administration IV])	7
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	9
5 SURDOSAGE.....	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	11
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	14
7.1.3 Enfants et adolescents	14
7.1.4 Personnes âgées.....	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	14
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	14
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	20
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	21
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	21
9.4 Interactions médicament-médicament	21
9.5 Interactions médicament-aliment	21
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	22
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire.....	22
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	22

10.1	Mode d'action.....	22
10.2	Pharmacodynamie	23
10.3	Pharmacocinétique	23
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		28
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
14	ÉTUDES CLINIQUES	28
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	28
14.2	Résultats de l'étude	30
15	MICROBIOLOGIE.....	43
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	43
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S		46

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ENTYVIO® (vedolizumab) est indiqué pour :

Colite ulcéreuse (adultes 18 ans et plus)

- le traitement des patients adultes atteints de colite ulcéreuse active modérée à grave qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement standard ou à l'infliximab (un antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha [TNF α]).

Maladie de Crohn (adultes 18 ans et plus)

- le traitement des patients adultes atteints de 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 antagoniste du TNF α ; ou qui ont présenté une réponse inadéquate, une intolérance ou une dépendance aux corticostéroïdes (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

1.1 Pédiatrie

- Enfants (moins de 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'Entyvio® dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (voir les sections [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

1.2 Gériatrie

- Comme trop peu de sujets de 65 ans et plus ont participé aux études cliniques sur Entyvio® (46 patients âgés de 65 ans et plus ont été traités par Entyvio® par voie intraveineuse dans le cadre d'essais cliniques de phase III), on ne peut pas déterminer si la réponse au traitement est différente dans cette population par rapport aux sujets plus jeunes. Les données sur l'efficacité et l'innocuité du vedolizumab chez les patients de 65 ans et plus devraient être interprétées avec prudence.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles au vedolizumab ou à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou des éléments de son contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Patients présentant une infection active grave ou une infection opportuniste.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Entyvio® (pour administration IV)

- Entyvio® est administré par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes.
- Entyvio® doit être reconstitué et dilué avant l'administration (voir la section [Directives de reconstitution, de dilution et de perfusion](#)). Ne pas administrer par voie intraveineuse rapide ni sous forme de bolus intraveineux. Entyvio® sous forme de poudre lyophilisée doit être reconstitué avec de l'eau stérile pour préparations injectables et dilué dans 250 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % ou 250 mL de solution stérile de lactate de Ringer avant l'administration. Après la perfusion, rincer avec 30 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % ou avec 30 mL de solution stérile de lactate de Ringer.
- Entyvio® devrait être administré par un professionnel de la santé capable de prendre en charge les réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, le cas échéant.

Entyvio® (pour administration SC) présenté sous forme de seringue préremplie / de stylo prérempli

- Tous les patients doivent d'abord être traités par Entyvio® par voie intraveineuse [voir la section Entyvio® (pour administration IV) ci-dessus]. Il est recommandé d'administrer la première injection sous-cutanée sous la supervision d'un professionnel de la santé, et d'assurer une surveillance après l'injection pour déceler l'apparition de signes de réactions graves au point d'injection ou d'anaphylaxie.
- Les patients doivent recevoir des directives adéquates sur la façon d'utiliser le dispositif d'injection sous-cutanée (seringue préremplie ou stylo prérempli) avant de tenter l'autoadministration. Après avoir reçu une formation adéquate sur la technique d'injection sous-cutanée appropriée, le patient ou le soignant peut administrer le vedolizumab par injection sous-cutanée si le fournisseur de soins de santé le juge approprié. Veuillez vous reporter aux directives complètes d'administration par voie sous-cutanée d'Entyvio®, à la section RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S.
- À l'heure actuelle, il n'existe pas de données sur le passage des patients de l'administration d'Entyvio® par voie sous-cutanée à l'administration par voie intraveineuse au cours du traitement d'entretien.

Le Programme d'aide aux patients OnePath^{MD} de Takeda a été mis sur pied pour faciliter l'administration intraveineuse (IV) ou sous-cutanée (SC) d'Entyvio®. Le Programme OnePath^{MD} est offert partout au Canada par l'intermédiaire d'un réseau de professionnels de la santé qualifiés mandatés pour administrer Entyvio® et/ou enseigner la bonne technique d'administration de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour vous inscrire à ce programme.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique (adultes 18 ans et plus)

Entyvio® (pour administration IV)

Colite ulcéreuse

- Le schéma posologique recommandé pour Entyvio® est 300 mg administrés par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les huit semaines par la suite.
- Le traitement doit être abandonné chez les patients qui ne retirent aucun bienfait thérapeutique après 10 semaines.
- Au cours du traitement d'entretien, la dose de corticostéroïdes peut être diminuée graduellement, conformément aux lignes directrices de pratique clinique.
- On ne dispose d'aucune donnée clinique sur Entyvio® chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par des agents biologiques autres que l'infliximab. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on envisage d'administrer Entyvio® à ces patients.
- Après avoir reçu au moins deux doses d'Entyvio® par voie intraveineuse, les patients atteints de colite ulcéreuse qui présentent une réponse clinique peuvent passer à une dose d'entretien sous-cutanée [voir la section Entyvio® (pour administration SC) présenté sous forme de seringue préremplie / de stylo prérempli ci-dessous].
- Une augmentation de la fréquence d'administration du vedolizumab à raison de 300 mg, par voie intraveineuse, toutes les 4 semaines, pourrait s'avérer bénéfique pour les patients chez qui on remarque une diminution de la réponse au traitement.

Maladie de Crohn

- Le schéma posologique recommandé pour Entyvio® est 300 mg administrés par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les huit semaines par la suite.
- Le traitement doit être abandonné chez les patients qui ne retirent aucun bienfait thérapeutique après 14 semaines.
- Au cours du traitement d'entretien, la dose de corticostéroïdes peut être diminuée graduellement, conformément aux lignes directrices de pratique clinique.
- Une augmentation de la fréquence d'administration du vedolizumab à raison de 300 mg, par voie intraveineuse, toutes les 4 semaines, pourrait s'avérer bénéfique pour les patients chez qui on remarque une diminution de la réponse au traitement.

Entyvio® (pour administration SC) présenté sous forme de seringue préremplie / de stylo prérempli

Colite ulcéreuse

- Le schéma posologique recommandé pour le traitement d'entretien par Entyvio® pour administration sous-cutanée, après au moins deux perfusions intraveineuses, est de 108 mg administrés par injection sous-cutanée toutes les deux semaines. La première dose par voie sous-cutanée doit être administrée à la place de la dose intraveineuse suivante prévue puis toutes les deux semaines par la suite. Voir la section Entyvio® (pour administration IV) ci-dessus pour connaître le schéma posologique pour l'administration intraveineuse.
- Au cours du traitement d'entretien, la dose de corticostéroïdes peut être diminuée graduellement, conformément aux lignes directrices de pratique clinique.
- La seringue préremplie Entyvio® et le stylo prérempli Entyvio® sont uniquement destinés à l'injection sous-cutanée.
- Les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si une augmentation de la fréquence d'administration serait bénéfique pour les patients qui présentent une diminution de leur réponse au traitement d'entretien par le vedolizumab administré par voie sous-cutanée.

Maladie de Crohn

- Le schéma posologique recommandé pour le traitement d'entretien par Entyvio® pour administration sous-cutanée, après au moins deux perfusions intraveineuses, est de 108 mg administrés par injection sous-cutanée toutes les deux semaines. La première dose par voie sous-cutanée doit être administrée à la place de la dose intraveineuse suivante prévue puis toutes les deux semaines par la suite. Voir la section Entyvio® (pour administration IV) ci-dessus pour connaître le schéma posologique pour l'administration intraveineuse.
 - Au cours du traitement d'entretien, la dose de corticostéroïdes peut être diminuée graduellement, conformément aux lignes directrices de pratique clinique.
 - La seringue préremplie Entyvio® et le stylo prérempli Entyvio® sont uniquement destinés à l'injection sous-cutanée.
 - Les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si une augmentation de la fréquence d'administration serait bénéfique pour les patients qui présentent une diminution de leur réponse au traitement d'entretien par le vedolizumab administré par voie sous-cutanée.
- *Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.*

4.3 Reconstitution (Entyvio® [pour administration IV])

Taille de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration par mL
300 mg de poudre lyophilisée	4,8 mL d'eau stérile pour préparations injectables, USP 5 mL du produit reconstitué (300 mg de vedolizumab) sont ajoutés à 250 mL d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou à 250 mL d'une solution injectable de lactate de Ringer	255 mL	1,2 mg/mL

Directives de reconstitution, de dilution et de perfusion

- Entyvio® (pour administration IV) ne contient aucun agent de conservation. Chaque fiole est destinée à un usage unique.
 1. La solution Entyvio® pour perfusion intraveineuse doit être préparée au moyen d'une technique aseptique. Retirer le capuchon amovible de la fiole, puis désinfecter à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool. Reconstituer Entyvio® avec 4,8 mL d'eau stérile pour préparations injectables à la température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) à l'aide d'une seringue dotée d'une aiguille de calibre 21 à 25, conformément au tableau ci-dessus.
 2. Insérer l'aiguille dans la fiole par le centre du bouchon et diriger le jet d'eau pour préparations injectables vers la paroi de la fiole pour éviter la formation excessive de mousse.

3. Agiter doucement la fiole pendant au moins 15 secondes. **Ne pas agiter ou retourner vigoureusement la fiole.**
 4. Laisser la fiole reposer pendant un maximum de 20 minutes à la température ambiante pour permettre la reconstitution et laisser retomber la mousse; pendant ce temps, la fiole peut être remuée et inspectée afin de vérifier la dissolution. Si la poudre n'est pas complètement dissoute après 20 minutes, attendre encore 10 minutes pour permettre la dissolution. Ne pas utiliser la solution si le produit n'est pas dissous après 30 minutes.
 5. Faire un examen visuel de la solution reconstituée pour déceler la présence de particules et une décoloration avant la dilution. La solution doit être claire ou opalescente, incolore ou jaune pâle et sans particules visibles. Ne pas administrer la solution reconstituée si la couleur n'est pas celle décrite ou si elle contient des particules.
 6. Une fois la poudre dissoute, retourner doucement la fiole trois fois.
 7. Retirer immédiatement 5 mL (300 mg) de la solution reconstituée Entyvio® au moyen d'une seringue dotée d'une aiguille de calibre 21 à 25.
 8. Ajouter 5 mL (300 mg) de la solution reconstituée Entyvio® à 250 mL de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 0,9 % ou à 250 mL de solution injectable stérile de lactate de Ringer, et mélanger doucement la solution dans le sac de perfusion (il n'est pas nécessaire de retirer 5 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou de solution injectable de lactate de Ringer du sac de perfusion avant d'ajouter Entyvio®). Ne pas ajouter d'autres médicaments à la solution pour perfusion préparée ou à la trousse de perfusion intraveineuse.
 9. Administrer la solution pour perfusion sur une période de 30 minutes aussitôt que possible après la reconstitution et la dilution. Les conditions d'entreposage et le délai de conservation de la solution reconstituée dans une fiole et de la solution diluée dans un sac de perfusion sont indiqués dans la section CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT. **Ne pas entreposer une quantité inutilisée de la solution reconstituée ou de la solution pour perfusion à des fins de réutilisation.**
 10. Après la perfusion, rincer avec 30 mL d'une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 0,9 % ou avec 30 mL de solution injectable stérile de lactate de Ringer.
- En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

4.4 Administration

Entyvio® (pour administration IV)

- Chez les patients qui ont présenté des réactions légères ou modérées à Entyvio®, on peut envisager l'administration d'un traitement prophylactique préalable pour prévenir les réactions à la perfusion et les réactions d'hypersensibilité (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Des mesures de surveillance et de soutien médical appropriées doivent être disponibles immédiatement lors de l'administration d'Entyvio®. Il faut observer les patients pendant la perfusion et jusqu'à ce que l'intervention soit terminée. En cas de réaction aiguë grave liée à la perfusion, il faut interrompre immédiatement l'administration d'Entyvio® et instaurer un traitement approprié (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Entyvio® (pour administration SC) présenté sous forme de seringue préremplie / de stylo prérempli

- Après avoir sorti la seringue préremplie ou le stylo prérempli du réfrigérateur, attendre 30 minutes avant d'injecter le produit; laisser la solution atteindre la température ambiante. Protéger la seringue préremplie ou le stylo prérempli des rayons directs du soleil.
- Ne pas congeler. Ne pas utiliser le produit s'il a été congelé.
- Avant l'administration, il faut examiner visuellement la solution pour s'assurer que le contenu est exempt de particules ou qu'il n'est pas décoloré. La solution devrait être incolore à jaune. Ne pas utiliser la seringue préremplie ou le stylo prérempli si la solution contient des particules visibles ou si elle est décolorée.
- Les seringues préremplies et les stylos préremplis sont réservés à un usage unique.
- Jeter tout médicament non utilisé ou tout déchet conformément aux règlements locaux.

4.5 Dose oubliée

Entyvio® (pour administration IV)

Les patients qui ne reçoivent pas leur perfusion prévue doivent communiquer avec leur professionnel de la santé pour prendre un autre rendez-vous aussitôt que possible.

Entyvio® (pour administration SC) présenté sous forme de seringue préremplie / de stylo prérempli

Si le traitement avec Entyvio® par voie sous-cutanée est interrompu ou si le patient oublie de prendre une ou plusieurs dose(s) prévue(s) de vedolizumab par voie sous-cutanée, il faut lui conseiller de s'injecter la prochaine dose par voie sous-cutanée dès que possible, puis de le faire toutes les deux semaines par la suite.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé dans le cadre des études cliniques. Des doses atteignant 10 mg/kg (environ 2,5 fois la dose recommandée) ont été administrées dans les essais cliniques. Aucune toxicité limitant la dose n'a été observée. En cas de surdosage, il est recommandé d'observer le patient pour déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables et, le cas échéant, d'amorcer aussitôt un traitement symptomatique approprié.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse (IV)	Poudre stérile pour solution pour perfusion / 300 mg par fiole	Chlorhydrate de L-arginine, L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine, polysorbate 80 et saccharose.
Sous-cutanée (SC)	Solution pour injection (seringue à usage unique préremplie ou stylo à usage unique prérempli avec 108 mg / 0,68 mL)	Acide citrique monohydraté, chlorhydrate de L-arginine, citrate de sodium dihydraté, eau stérile pour injection, L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine et polysorbate 80.

Entyvio® (pour administration IV)

Entyvio® est présenté dans une fiole en verre à usage unique stérile de 20 mL contenant 300 mg de vedolizumab sous forme d'un pain de couleur blanche à blanc cassé.

Chaque emballage individuel contient une fiole à usage unique.

Ingrédients non médicinaux : chlorhydrate de L-arginine, L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine, polysorbate 80 et saccharose.

Entyvio® (pour administration SC)

Entyvio® pour injection sous-cutanée est administré au moyen d'une seringue de verre de Type I à dose unique de 1 mL dotée d'une aiguille à paroi mince de calibre 27 de 1,25 cm (½ po) de longueur. La seringue est préremplie et assemblée dans une seringue préremplie ou un auto-injecteur prérempli doté d'un dispositif protecteur d'aiguille. La seringue a un embout protecteur d'aiguille protégé par une capsule en plastique ainsi qu'un bouchon de caoutchouc.

Seringue préremplie

La seringue préremplie Entyvio® (SPR Entyvio®) est un système jetable de libération de doses uniques du médicament, aussi dotée d'un système d'injection manuel. Chaque seringue préremplie Entyvio® est munie d'un capuchon d'aiguille de sécurité à verrouillage automatique qui s'active une fois l'injection terminée.

Chaque emballage contient une seringue préremplie d'une dose unique de 108 mg/0,68 mL. Entyvio® est offert en emballages de une, deux ou six seringues préremplies.

Stylo

Le stylo prérempli Entyvio® (stylo Entyvio®) est un système jetable de libération de doses uniques du médicament, aussi doté d'un système d'injection manuel. Chaque stylo prérempli Entyvio® est muni d'un capuchon d'aiguille de sécurité à verrouillage automatique qui s'active une fois l'injection terminée et que le dispositif est retiré du point d'injection.

Chaque emballage contient un stylo prérempli d'une dose unique de 108 mg/0,68 mL. Entyvio® est offert en emballages de un, deux ou six stylos préremplis.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Réactions à la perfusion et réactions d'hypersensibilité

Au cours des essais cliniques sur Entyvio®, des réactions liées à la perfusion et des réactions d'hypersensibilité ont été signalées, la plupart étant d'intensité légère à modérée (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Après la commercialisation, des cas d'anaphylaxie ont été signalés.

L'expérience acquise avec d'autres agents biologiques suggère que le moment de l'apparition des réactions d'hypersensibilité et d'anaphylaxie varie et que celles-ci peuvent survenir pendant ou immédiatement après l'administration ou plusieurs heures plus tard.

En cas de réaction grave liée à la perfusion, de réaction anaphylactique ou d'autre réaction grave, il faut cesser immédiatement l'administration d'Entyvio® et instaurer le traitement approprié (p. ex., adrénaline et antihistaminiques).

Information supplémentaire concernant la perfusion intraveineuse :

En cas de réaction légère ou modérée liée à la perfusion durant l'administration, on peut ralentir la vitesse de perfusion ou interrompre la perfusion et instaurer le traitement approprié. Une fois que la réaction légère ou modérée liée à la perfusion a disparu, le professionnel de la santé peut reprendre la perfusion sous surveillance. Un traitement préalable par un médicament standard (p. ex., antihistaminique, hydrocortisone ou acétaminophène) peut être envisagé avant la prochaine perfusion chez les patients ayant des antécédents de réaction légère ou modérée liée à la perfusion de vedolizumab afin de réduire le risque (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Infections

Les médecins doivent être conscients du risque accru d'infections ou d'infections opportunistes. Le vedolizumab est un antagoniste de l'intégrine sélectif de l'intestin (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)) pour lequel aucune activité immunosuppressive systémique n'a été déterminée.

Le traitement par Entyvio® ne doit pas être instauré chez des patients qui présentent une infection active grave comme la tuberculose, la septicémie, le cytomégalovirus, la listériose ou une infection opportuniste tant que l'infection n'est pas maîtrisée. Le traitement par Entyvio® doit être interrompu en cas d'apparition d'une infection grave pendant le traitement chronique par ce médicament. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on envisage d'administrer Entyvio® à des patients qui présentent une infection chronique grave maîtrisée ou qui ont des antécédents d'infections graves récurrentes. Avant l'instauration du traitement, il faut envisager un dépistage de la tuberculose (TB) conformément à la pratique locale.

Leucoencéphalopathie multifocale évolutive (LME)

Certains antagonistes de l'intégrine et agents immunosuppresseurs systémiques ont été associés à une leucoencéphalopathie multifocale évolutive (LME), une infection opportuniste rare et souvent mortelle causée par le virus JC (John Cunningham), qui s'attaque au système nerveux central (SNC).

Entyvio® n'exerce aucune activité immunosuppressive systémique connue; toutefois, le risque de LME ne peut être écarté.

Les professionnels de la santé doivent surveiller les patients qui prennent Entyvio® afin de détecter toute apparition ou aggravation de signes et symptômes neurologiques et envisager de diriger le patient vers un neurologue si des signes et symptômes se manifestent. Si l'on soupçonne une LME, il faut retarder la perfusion d'Entyvio®; si les soupçons sont confirmés, le traitement doit être abandonné. Les signes et symptômes typiques associés à la LME sont diversifiés, peuvent évoluer sur une période de plusieurs jours à plusieurs semaines et comprennent notamment une faiblesse progressive d'un côté du corps, une maladresse des membres, des troubles de la vision et des changements touchant la pensée, la mémoire et l'orientation qui entraînent une confusion et des changements de la personnalité. La progression des déficits entraîne généralement le décès ou une invalidité grave au cours des semaines ou mois qui suivent.

Exposition antérieure ou concomitante à des médicaments

Les patients traités antérieurement par le natalizumab ou le rituximab ont été exclus des essais cliniques.

Il n'y a pas de données cliniques sur l'administration concomitante d'Entyvio® avec des immunosuppresseurs biologiques. L'administration d'Entyvio® à ces patients n'est pas recommandée.

Hépatique/biliaire

Aucune étude officielle n'a été menée pour déterminer les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du vedolizumab. Aucune recommandation posologique ne peut donc être formulée.

Lésion hépatique

Des cas d'élévations des taux de transaminases et de bilirubine ont été signalés chez des patients recevant Entyvio® (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Le traitement par Entyvio® doit être interrompu chez les patients présentant un ictère ou d'autres signes ou symptômes manifestes d'une lésion hépatique importante.

Immunitaire

Vaccins vivants et oraux

Avant d'amorcer le traitement par Entyvio®, il est recommandé de mettre à jour la vaccination des patients, conformément aux lignes directrices d'immunisation en cours. Les patients qui reçoivent Entyvio® peuvent continuer à recevoir des vaccins non vivants (vaccins sous-unitaires ou inactivés). Il n'existe aucune donnée sur la transmission secondaire de l'infection par des vaccins vivants chez les patients qui reçoivent Entyvio®. Des vaccins vivants ne doivent être administrés en concomitance avec Entyvio® que si les bienfaits l'emportent sur les risques. Le vaccin antigrippal doit être administré par injection conformément à la pratique clinique courante.

Dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo chez des volontaires en santé, une dose unique de 750 mg d'Entyvio® n'a pas abaissé les taux d'immunité protectrice contre le virus de l'hépatite B chez les volontaires qui ont reçu trois doses d'antigène de surface recombinant du virus de l'hépatite B administrées par voie intramusculaire. Les sujets exposés à Entyvio® ont présenté des taux de séroconversion inférieurs après avoir reçu deux doses d'un vaccin anticholérique inactivé administré par voie orale (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). On ne connaît pas les effets sur les autres vaccins administrés par voie orale et nasale.

Rénal

Aucune étude officielle n'a été menée pour déterminer les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du vedolizumab. Aucune recommandation posologique ne peut donc être formulée.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Le vedolizumab n'a pas été étudié chez la femme enceinte. On recommande fortement aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception adéquate pour éviter les grossesses et de continuer à utiliser cette méthode pendant au moins 18 semaines après le dernier traitement par Entyvio®.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Le vedolizumab a été détecté dans le lait maternel. Son effet sur les nourrissons allaités de même que sur la production de lait est inconnu.

Selon une étude portant sur le lait maternel réalisée auprès de neuf femmes dont la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn active était traitée avec Entyvio par voie intraveineuse toutes les huit semaines et qui nourrissaient leur enfant exclusivement au sein, la concentration moyenne de vedolizumab dans le lait maternel humain se situait entre 0,03 et 0,26 mcg/mL.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants (moins de 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'Entyvio® dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (voir les sections [1 INDICATIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Comme trop peu de sujets de 65 ans et plus ont participé aux études cliniques sur Entyvio® (46 patients âgés de 65 ans et plus ont reçu Entyvio® par voie intraveineuse dans le cadre d'essais cliniques de phase III), on ne peut pas déterminer si la réponse au traitement est différente dans cette population par rapport aux sujets plus jeunes. Les données sur l'efficacité et l'innocuité du vedolizumab chez les patients de 65 ans et plus devraient être interprétées avec prudence (voir les sections [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale et Insuffisance hépatique](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Chez les patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn, les effets indésirables les plus courants ont été la rhinopharyngite (13 %), l'arthralgie (12 %), les céphalées (12 %), les nausées (9 %), la pyrexie (9 %), les infections des voies respiratoires supérieures (7 %), la fatigue (6 %) et la toux (5 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables

provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Dans le cadre de deux essais cliniques contrôlés de phase III menés pendant 52 semaines (essais GEMINI I [CU] et GEMINI II [MC]), 1 434 patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn ont reçu Entyvio®, à raison de 300 mg aux semaines 0 et 2, puis toutes les huit ou quatre semaines à compter de la semaine 6 pendant une période maximale de 52 semaines, et 297 patients ont reçu un placebo pendant une période maximale de 52 semaines. De ce nombre, 769 patients étaient atteints de colite ulcéreuse (essai GEMINI I [CU]) et 962, de maladie Crohn (essai GEMINI II [MC]). Les patients ont été exposés pendant une période moyenne de 259 jours (essai GEMINI I [CU]) et de 247 jours (essai GEMINI II [MC]).

Dans le cadre des essais GEMINI de 52 semaines, des événements indésirables ont été signalés chez 84 % des patients traités par Entyvio® et chez 78 % des patients exposés au placebo (80 % et 77 %, respectivement, pour l'essai GEMINI I [CU]; 87 % et 80 %, respectivement, pour l'essai GEMINI II [MC]). Sur cette période de 52 semaines, dans le cadre des essais GEMINI de 52 semaines, 19 % des patients traités par Entyvio® ont connu des événements indésirables graves, comparativement à 13 % des patients ayant reçu le placebo (12 % et 11 %, respectivement, pour l'essai GEMINI I [CU]; 24 % et 16 %, respectivement, pour l'essai GEMINI II [MC]). La proportion de patients qui ont abandonné le traitement en raison d'événements indésirables a été de 9 % dans le groupe recevant Entyvio® et de 10 % dans le groupe recevant le placebo (6 % et 11 %, respectivement, pour l'essai GEMINI I [CU]; 11 % et 9 %, respectivement, pour l'essai GEMINI II [MC]).

Tableau 1 – Effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn traités par Entyvio® (et ≥ 1 % plus élevé que dans le groupe placebo) dans le cadre d'essais cliniques contrôlés de 52 semaines (essai GEMINI I [CU] et essai GEMINI II [MC])

Système ou organe Terme privilégié ³	Placebo ¹ (N = 297) n (%)	VDZ combiné ² (N = 1 434) n (%)
Troubles gastro-intestinaux	133 (45 %)	655 (46 %)
Nausées	23 (8 %)	128 (9 %)
Fissure anale	3 (1 %)	24 (2 %)
Distension abdominale	2 (< 1 %)	23 (2 %)
Constipation	1 (< 1 %)	23 (2 %)
Flatulences	3 (1 %)	22 (2 %)
Dyspepsie	1 (< 1 %)	19 (1 %)
Hémorroïdes	0 (0 %)	15 (1 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	63 (21 %)	340 (24 %)
Pyrexie	22 (7 %)	127 (9 %)
Fatigue	10 (3 %)	86 (6 %)
Infections et infestations	103 (35 %)	622 (43 %)
Rhinopharyngite	21 (7 %)	180 (13 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	19 (6 %)	106 (7 %)
Bronchite	10 (3 %)	57 (4 %)
Grippe	5 (2 %)	51 (4 %)
Sinusite	3 (1 %)	44 (3 %)

Système ou organe Terme privilégié³	Placebo¹ (N = 297) n (%)	VDZ combiné² (N = 1 434) n (%)
Gastroentérite	3 (0 %)	35 (2 %)
Abcès anal	4 (1 %)	30 (2 %)
Pharyngite	1 (< 1 %)	24 (2 %)
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	67 (23 %)	365 (25 %)
Arthralgie	29 (10 %)	166 (12 %)
Dorsalgie	10 (3 %)	62 (4 %)
Douleurs dans les extrémités	4 (< 1 %)	38 (3 %)
Spasmes musculaires	2 (< 1 %)	28 (2 %)
Faiblesse musculaire	3 (1 %)	23 (2 %)
Troubles du système nerveux	57 (19 %)	309 (22 %)
Céphalées	32 (11 %)	177 (12 %)
Paresthésie	2 (< 1 %)	29 (2 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	24 (8 %)	180 (13 %)
Toux	10 (3 %)	70 (5 %)
Douleur oropharyngée	4 (1 %)	42 (3 %)
Congestion nasale	0 (0 %)	17 (1 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	42 (14 %)	292 (20 %)
Éruptions cutanées	6 (2 %)	42 (3 %)
Prurit	4 (1 %)	39 (3 %)
Acné	1 (< 1 %)	20 (1 %)
Eczéma	1 (< 1 %)	18 (1 %)
Sueurs nocturnes	0 (0 %)	17 (1 %)
Érythème	0 (0 %)	15 (1 %)
Troubles vasculaires	12 (4 %)	60 (4 %)
Hypertension	3 (1 %)	27 (2 %)

¹ Patients qui ont reçu le placebo pendant toute la durée de l'essai.
² Patients qui ont reçu Entyvio® aux semaines 0 et 2, puis toutes les huit ou quatre semaines pendant une durée maximale de 52 semaines.
³ Le nombre de termes privilégiés individuels ne sera pas égal au nombre de termes privilégiés dans la classe de systèmes ou d'organes puisque les termes indiqués pour chaque classe sont limités à ceux survenus chez au moins 1 % des patients.

Les données sur l'innocuité chez les patients (n = 279) des essais GEMINI de 52 semaines qui ont reçu Entyvio® aux semaines 0 et 2 avant d'être répartis aléatoirement dans le groupe recevant le placebo à partir de la semaine 6 pendant une durée maximale de 52 semaines et chez les patients (n = 416) de l'essai GEMINI III [MC], une étude portant sur la maladie de Crohn d'une durée de 10 semaines, étaient comparables à celles figurant dans le Tableau 1.

Dans une étude ouverte à long terme portant sur l'innocuité, des patients ont reçu une dose de 300 mg par voie intraveineuse toutes les quatre semaines pendant une durée moyenne de 3,5 ans. L'étude a été menée chez des patients atteints de colite ulcéreuse (n = 894) et des patients atteints de la maladie de Crohn (n = 1 349) dont la durée du traitement pouvait aller jusqu'à 9,5 ans. Le profil d'innocuité concordait avec le profil d'innocuité établi pour Entyvio® administré par voie intraveineuse.

Réactions d'hypersensibilité et réactions à la perfusion

Dans les essais GEMINI de 52 semaines, 4 % des patients traités par Entyvio® par voie intraveineuse et 3 % des patients ayant reçu le placebo ont connu un événement indésirable défini par l'investigateur comme une réaction liée à la perfusion (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Aucun terme privilégié individuel signalé comme une réaction liée à la perfusion n'est survenu à une fréquence supérieure à 1 %. Les réactions les plus fréquentes observées et définies comme des réactions à la perfusion chez les patients traités par Entyvio® par voie intraveineuse (selon le terme privilégié et signalées plus de deux fois) ont été les nausées, les céphalées, le prurit, les étourdissements, la fatigue, une réaction liée à la perfusion, la pyrexie, l'urticaire et les vomissements. La plupart des réactions liées à la perfusion étaient légères ou modérées et moins de 1 % ont entraîné un abandon du traitement à l'étude. Les réactions à la perfusion observées se sont généralement résorbées sans aucune intervention ou après une intervention minimale suivant la perfusion. La plupart des réactions à la perfusion sont survenues moins de deux heures après la perfusion. Une réaction grave liée à la perfusion (sur les 1 434 patients traités par Entyvio® [0,7 %]) a été signalée chez un patient atteint de la maladie de Crohn au cours de la deuxième perfusion (les symptômes signalés ont été une dyspnée, un bronchospasme, une urticaire, des bouffées congestives, une éruption cutanée et une augmentation de la tension artérielle et du rythme cardiaque). Cette réaction a été maîtrisée efficacement par un abandon du traitement et un traitement par un antihistaminique et de l'hydrocortisone par voie intraveineuse. Chez les patients qui ont reçu Entyvio® par voie intraveineuse aux semaines 0 et 2 avant de recevoir le placebo, aucune augmentation du taux de réactions liées à la perfusion n'a été observée lors du traitement subséquent par Entyvio® administré par voie intraveineuse après une perte de réponse.

Infections

Dans les essais GEMINI de 52 semaines, des infections ont été signalées chez 43 % des patients traités par Entyvio® par voie intraveineuse et chez 35 % des patients exposés au placebo. Les infections étaient principalement des rhinopharyngites, des infections des voies respiratoires supérieures, des sinusites ou des infections des voies urinaires. Deux pour cent des patients exposés à Entyvio® ont abandonné le traitement en raison d'infections.

Dans les essais GEMINI de 52 semaines, des infections graves ont été signalées chez 4 % des patients traités par Entyvio® et chez 3 % des patients exposés au placebo. Les cas d'infections graves ont été plus fréquents chez les patients atteints de maladie de Crohn que chez ceux atteints de colite ulcéreuse. Au fil du temps, aucune augmentation significative du taux d'infections graves n'a été observée.

Dans le cadre d'études de prolongation contrôlées et ouvertes à long terme chez des adultes recevant Entyvio®, des infections graves ont été signalées, notamment des cas d'abcès anal, de septicémie (dont certains cas mortels), de tuberculose, de septicémie à salmonellose, de méningite à *Listeria*, de giardiase et de colite à cytomégalovirus. Les abcès anaux étaient les effets indésirables graves les plus fréquemment signalés chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Sur une période de 48 mois, aucune augmentation significative du taux d'infections graves n'a été observée.

Dans les essais GEMINI de 52 semaines, des cas de septicémie (dont une septicémie bactérienne et un choc septique) ont été signalés chez quatre des 1 434 (0,3 %) patients traités par Entyvio® et chez deux des 297 patients recevant le placebo (0,7 %). Dans le cadre des études contrôlées par placebo, deux patients atteints de la maladie de Crohn qui étaient traités par Entyvio® sont décédés en raison d'une septicémie ou d'un choc septique; ces deux patients présentaient des affections concomitantes importantes et des complications liées à l'hospitalisation qui ont contribué au décès. D'autres cas de septicémie (dont certains mortels), y compris de septicémie bactérienne et de choc septique, ont été signalés dans le cadre de l'étude de prolongation ouverte à long terme. La densité de l'incidence de la septicémie chez les patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn traités par Entyvio® était de 0,20 par 100 personnes-années.

Dans les études cliniques, tous les patients ont subi un dépistage de la tuberculose (TB). Un cas de TB pulmonaire latente a été diagnostiqué au cours des essais contrôlés sur l'administration d'Entyvio® par voie intraveineuse. D'autres cas de TB pulmonaire ont été diagnostiqués dans le cadre des études ouvertes. Aucun de ces patients ne présentait de manifestations extrapulmonaires.

Dans le cadre d'études cliniques ayant porté sur l'administration du vedolizumab par voies intraveineuse et sous-cutanée, le taux d'infections observé chez les patients traités par cet agent et dont l'indice de masse corporelle (IMC) était d'au moins 30 kg/m² était supérieur à celui observé chez les patients ayant un IMC inférieur à 30 kg/m².

Tumeurs malignes

Dans les essais GEMINI de 52 semaines, des tumeurs malignes (excluant la dysplasie et les carcinomes basocellulaires) ont été signalées chez six des 1 434 patients (0,4 %) traités par Entyvio® par voie intraveineuse, dont des cas de cancer du côlon (n = 2), de carcinome transitionnel (n = 1), de cancer du sein (n = 1), de tumeur carcinoïde de l'appendice (n = 1) et de carcinome spinocellulaire (n = 1). Des tumeurs malignes ont été signalées chez un des 297 patients (0,3 %) recevant le placebo (carcinome spinocellulaire).

Les tumeurs malignes (excluant la dysplasie et les carcinomes basocellulaires) observées au cours de l'étude de prolongation ouverte à long terme en cours comprenaient des cas de lymphome B, de cancer du sein, de cancer du côlon, de néoplasme hépatique malin, de néoplasme pulmonaire malin, de mélanome malin, de carcinome neuroendocrinien, de cancer du rein et de carcinome spinocellulaire. Dans l'ensemble, les résultats du programme non clinique et clinique mené à ce jour n'ont pas démontré d'augmentation du risque de tumeur maligne chez les patients recevant Entyvio® par voie intraveineuse; toutefois, le nombre de tumeurs malignes observées dans le cadre des études cliniques était faible et l'exposition à long terme était limitée (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Lésion hépatique

Des cas d'élévations des taux de transaminases et de bilirubine ont été signalés chez des patients recevant Entyvio® (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Dans le cadre des essais GEMINI d'une durée de 52 semaines, trois patients ont signalé des effets

indésirables graves d'hépatite, qui se présentaient sous la forme d'une augmentation du taux de transaminases, avec ou sans élévation du taux de bilirubine et de symptômes évocateurs d'une hépatite (p. ex., malaise, nausées, vomissements, douleur abdominale, anorexie). Ces effets indésirables se sont manifestés après l'administration de deux à cinq doses d'Entyvio®; toutefois, selon les informations provenant de rapports de cas, on ne sait pas exactement si les réactions indiquaient une étiologie auto-immune ou induite par le médicament. Tous les patients se sont rétablis après l'arrêt du traitement, certains d'entre eux ayant nécessité un traitement par des corticostéroïdes. Dans l'étude ouverte portant sur le traitement par Entyvio® administré par voie intraveineuse, un cas supplémentaire d'hépatite grave a été observé.

Dans le cadre d'études contrôlées, la fréquence d'élévation des taux d'alanine aminotransférase (ALT) et d'aspartate aminotransférase (AST) ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) était $< 2\%$ chez les patients traités par Entyvio® par voies intraveineuse et sous-cutanée et chez les patients exposés au placebo.

Immunogénicité

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un potentiel d'immunogénicité avec Entyvio®. La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'essai. La comparaison de la fréquence de détection d'anticorps dans les études décrites ci-dessous avec celle observée dans d'autres études ou avec d'autres produits peut être trompeuse.

La fréquence de détection d'anticorps dirigés contre le vedolizumab intraveineux, évaluée au moyen de l'électrochimiluminescence (ECL), une méthode de dissociation d'un acide visant à déceler des anticorps contre le vedolizumab, était de 6% (86 patients sur 1 427) chez les patients qui ont reçu un traitement continu pendant 52 semaines dans le cadre des études GEMINI I et GEMINI II. Parmi les 86 patients ayant obtenu un résultat positif pour les anticorps dirigés contre le vedolizumab, 20 présentaient constamment des résultats positifs et 56 présentaient des anticorps neutralisants anti-vedolizumab.

Au cours des essais GEMINI d'une durée de 52 semaines, 5% des patients (trois patients sur 61) qui avaient connu un événement indésirable jugé par l'investigateur comme une réaction liée à la perfusion présentaient constamment des résultats positifs pour les anticorps dirigés contre le vedolizumab. Au cours de l'essai VISIBLE 1 de 52 semaines mené chez des patients atteints de colite ulcéreuse, aucun des 11 patients qui avaient eu une réaction au point d'injection pendant qu'ils recevaient du vedolizumab sous-cutané ne présentait constamment des résultats positifs pour les anticorps dirigés contre le vedolizumab.

La fréquence de détection d'anticorps dirigés contre le vedolizumab sous-cutané, déterminée à l'aide de la méthode ECL, était de $3,4\%$ (13 patients sur 381) chez les patients atteints de colite ulcéreuse et de maladie de Crohn qui ont été traités de façon continue durant 52 semaines dans le cadre des essais VISIBLE 1 et VISIBLE 2. Parmi les 13 patients ayant obtenu un résultat positif pour les anticorps dirigés contre le vedolizumab,

7 présentaient constamment des résultats positifs et 7 présentaient des anticorps neutralisants anti-vedolizumab.

Les concentrations d'Entyvio® étaient considérablement inférieures chez les patients qui ont développé des anticorps dirigés contre le vedolizumab pendant le traitement, en particulier des anticorps neutralisants (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Les patients qui ont présenté des anticorps dirigés contre le vedolizumab (dont la plupart étaient neutralisants) n'ont pas obtenu de rémission clinique ni de guérison de la muqueuse à la semaine 52.

Traitement d'entretien par voie sous-cutanée

L'efficacité d'Entyvio® a fait l'objet de deux essais cliniques à double insu et contrôlés par placebo de 52 semaines chez des patients adultes atteints de colite ulcéreuse (VISIBLE 1; n = 383) ou de maladie de Crohn (VISIBLE 2; n = 644) qui ont obtenu une réponse clinique à la semaine 6 après l'administration de deux perfusions intraveineuses d'Entyvio® à la semaine 0 et à la semaine 2 et qui ont reçu Entyvio® à 108 mg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines à titre de traitement d'entretien.

Une étude ouverte à long terme portant sur l'innocuité (N = 811) a été menée chez des patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn dans le cadre des études VISIBLE 1 et VISIBLE 2. La durée moyenne d'exposition était de 591,4 jours chez ces patients recevant le vedolizumab à 108 mg toutes les deux semaines par voie sous-cutanée.

Les résultats sur l'innocuité d'Entyvio® pour administration sous-cutanée pour le traitement d'entretien de la colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn provenant de l'étude contrôlée et de l'étude ouverte étaient conformes au profil d'innocuité d'Entyvio® pour administration intraveineuse, sauf pour les réactions au point d'injection. Des réactions au point d'injection ont été signalées chez 5,1 % des patients recevant Entyvio® par voie sous-cutanée (N = 811). Des réactions d'hypersensibilité considérées comme liées au traitement par les investigateurs ont été signalées chez 3,5 % des patients. Les manifestations d'hypersensibilité les plus fréquemment observées (par terme privilégié et signalées à plus de deux reprises) étaient l'érythème, l'éruption cutanée et le prurit au point d'injection. Les réactions au point d'injection étaient d'intensité légère ou modérée, et aucune réaction grave n'a été signalée ou n'a entraîné l'arrêt du traitement de l'étude ou des modifications du schéma posologique. La majorité des réactions au point d'injection se sont résolues en un à quatre jours. Les réactions d'hypersensibilité étaient d'intensité légère ou modérée, aucune réaction grave n'a été signalée et une seule réaction a entraîné l'arrêt du traitement de l'étude. Aucun cas d'anaphylaxie n'a été signalé après l'administration sous-cutanée d'Entyvio® dans l'analyse d'innocuité regroupée chez des patients atteints de colite ulcéreuse et de maladie de Crohn.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Effets liés au médicament signalés au cours des essais cliniques à une fréquence < 1 % (par terme privilégié, signalés à une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo et chez plus de deux patients) :

Analyses de laboratoire : diminution du potassium dans le sang

Blessures, empoisonnement et complications liées aux interventions : réaction liée à la perfusion

Infections et infestations : folliculite, zona, infection de l'oreille, cystite

Troubles cardiaques : palpitations, tachycardie

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : douleur auriculaire

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : urticaire, hyperhidrose, prurit généralisé, éruption maculopapuleuse, éruption érythémateuse

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : leucocytose, lymphadénopathie, leucopénie

Troubles du système nerveux : présyncope

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur thoracique

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : raideur musculo-squelettique

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : rhinorrhée, épistaxis, pleurésie

Troubles vasculaires : bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Après la commercialisation, en plus des effets indésirables énumérés ci-dessus, des cas d'anaphylaxie ont été signalés chez les patients traités par le vedolizumab.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Administration avec des immunomodulateurs et des aminosalicyles

Entyvio® a été étudié chez les patients adultes atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn qui recevaient en concomitance des corticostéroïdes, des immunomodulateurs (azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate) et des aminosalicyles. Selon les analyses pharmacocinétiques des populations, l'administration concomitante d'azathioprine, de 6-mercaptopurine, de méthotrexate ou d'aminosalicylates ne semble pas avoir d'effets sur la clairance d'Entyvio®. Les effets d'Entyvio® sur la pharmacocinétique des agents immunosuppresseurs couramment administrés en concomitance n'ont pas été étudiés.

Immunosuppresseurs biologiques

Il n'y a pas de données cliniques sur l'administration concomitante d'Entyvio® avec des immunosuppresseurs biologiques (p. ex., antagonistes du TNF α , natalizumab). En raison du risque accru d'infections, il faut éviter l'administration concomitante d'Entyvio® avec des antagonistes du TNF α et le natalizumab.

Vaccins vivants

Des vaccins vivants ne doivent être administrés en concomitance avec Entyvio® que si les bienfaits l'emportent sur les risques (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9.5 Interactions médicament-aliment

Comme Entyvio® est administré par perfusion intraveineuse, l'étude des interactions avec les aliments est sans objet.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

À ce jour, aucune donnée probante ne semble indiquer qu'Entyvio® ou ses métabolites entravent les épreuves de laboratoire de routine.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le vedolizumab est un agent biologique anti-inflammatoire sélectif de l'intestin. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui se lie exclusivement à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$, exprimée sur les lymphocytes pathogènes soumis à l'écotaxie intestinale et qui inhibe sélectivement l'adhésion de ces cellules à la molécule-1 d'adhésion 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 dans les vaisseaux sanguins de la muqueuse intestinale et des tissus lymphoïdes associés à l'intestin. Le vedolizumab ne se lie pas aux intégrines $\alpha_4\beta_1$ et $\alpha_E\beta_7$ ni n'en inhibe la fonction. Il n'exerce aucun effet immunosuppresseur systémique connu.

L'intégrine $\alpha_4\beta_7$ est exprimée à la surface d'un sous-groupe discret de lymphocytes T à mémoire qui migrent préférentiellement dans le tractus gastro-intestinal (GI) et causent l'inflammation caractéristique de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn. L'inhibition de l'interaction des intégrines $\alpha_4\beta_7$ et de la MAdCAM-1 avec le vedolizumab empêche les lymphocytes T de migrer de l'espace vasculaire vers les zones d'inflammation dans l'intestin. Chez les primates non humains, la transmigration de ces cellules à travers l'endothélium vers les tissus parenchymateux induit une multiplication par 2 à 3 réversible de ces lymphocytes T auxiliaires à mémoire soumis à l'écotaxie intestinale dans le sang périphérique, sans affecter les autres sous-types de leucocytes. Dans des études portant sur des patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn, le vedolizumab a atténué l'inflammation gastro-intestinale. Chez les sujets sains et les patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn, le vedolizumab n'augmente pas le taux de neutrophiles, de basophiles ou d'éosinophiles, de lymphocytes auxiliaires B et de lymphocytes T cytotoxiques, ni le nombre total de lymphocytes T auxiliaires à mémoire, de monocytes ou de cellules tueuses naturelles, aucune leucocytose n'étant observée.

L'inhibition spécifique de la voie $\alpha_4\beta_7$ /MAdCAM-1 produit des effets sélectifs sur l'intestin *in vivo*. Chez les singes, elle atténue l'inflammation gastro-intestinale sans affecter la réponse immunitaire aux tests de provocation antigénique cutanée ni la surveillance immunitaire du SNC. Le vedolizumab atténue également l'inflammation de l'intestin chez les patients atteints de colite ulcéreuse et inhibe la réponse immunitaire de l'intestin à une provocation antigénique gastro-intestinale, mais pas à une provocation antigénique intramusculaire chez les volontaires en bonne santé.

10.2 Pharmacodynamie

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

Des marqueurs de l'inflammation ont été évalués dans le cadre d'essais cliniques sur le vedolizumab. Une réduction des taux de calprotectine fécale a été observée chez certains patients atteints de colite ulcéreuse traités pendant 52 semaines.

Le vedolizumab n'a pas modifié la circulation des 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 du vedolizumab chez des primates non humains et des volontaires humains sains.

Une réduction significative de l'inflammation gastro-intestinale a été observée dans des spécimens prélevés par biopsie rectale chez des patients atteints de colite ulcéreuse de phase II exposés au vedolizumab pendant quatre à six semaines par rapport au placebo, selon l'évaluation histopathologique.

Parmi les études cliniques portant sur le mode d'action, l'étude contrôlée par placebo sur les vaccins menée auprès de 127 volontaires sains confirme le mode d'action sélectif de l'intestin du vedolizumab. Le vaccin contre le virus de l'hépatite B a été utilisé pour vérifier l'immunité adaptative suivant une exposition systémique à un antigène, alors que le vaccin anticholérique oral (DUKORAL[®]) a été utilisé pour déterminer la réponse immunitaire gastro-intestinale. Les résultats ont montré que le vedolizumab n'inhibe pas la réaction au vaccin contre le virus de l'hépatite B par rapport au placebo et inhibe de façon modeste, mais significative, la réaction au vaccin anticholérique oral. Le vedolizumab a également inhibé les réactions anticholériques des IgG et IgA sériques à des moments précis. Ces résultats soutiennent la conclusion que l'effet pharmacodynamique du vedolizumab inhibe la réaction immunitaire de la muqueuse de l'intestin, mais pas la réaction immunitaire adaptative systémique chez les humains.

Une étude exploratoire sur l'espace Q-T a été menée en raison du fait que l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ n'est pas exprimée dans le tissu cardiaque et qu'aucune toxicité cardiovasculaire n'a été observée dans les études non cliniques sur le vedolizumab ou dans les études de phases I et II chez l'humain. Le vedolizumab n'a pas modifié l'espace Q-T/Q-Tc après l'administration d'une dose unique de 600 mg chez des sujets en santé à une concentration maximale de vedolizumab de 383 mcg/mL.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de doses uniques et multiples de vedolizumab a été étudiée chez des sujets en santé et chez des patients atteints d'une colite ulcéreuse ou d'une maladie de Crohn active modérée à grave. Des analyses pharmacocinétiques dans la population ont été réalisées pour caractériser les sources de variation de la pharmacocinétique du vedolizumab et évaluer les effets des différentes covariables sur les paramètres pharmacocinétiques d'Entyvio[®].

Absorption

Administration par voie intraveineuse – Colite ulcéreuse et maladie de Crohn

Chez les patients à qui l'on a administré 300 mg du vedolizumab en perfusion intraveineuse de 30 minutes aux semaines 0 et 2, la concentration sérique minimale médiane à la semaine 6 était de 25,6 mcg/mL (variant entre 0,9 et 140,0) chez les sujets atteints de colite ulcéreuse et de 24,5 mcg/mL (variant entre 1,1 et 177,0) chez ceux atteints de maladie de Crohn. La concentration sérique minimale médiane à l'état d'équilibre était de 9,8 mcg/mL (variant entre 2,4 et 42,8) et de 11,2 mcg/mL (variant entre 0,4 et 54,5) chez les patients atteints de colite ulcéreuse et chez ceux atteints de maladie de Crohn, respectivement, lorsqu'une dose de 300 mg de vedolizumab a été administrée toutes les 8 semaines à partir de la semaine 6.

Le vedolizumab a présenté une pharmacocinétique linéaire à des concentrations sériques thérapeutiques (supérieures à 10 mcg/mL).

Administration par voie sous-cutanée – Colite ulcéreuse et maladie de Crohn

Après l'administration d'une dose unique par voie sous-cutanée chez des sujets en bonne santé, le temps médian écoulé avant l'atteinte de la concentration sérique maximale (t_{max}) était de 7 jours (intervalle de 3 à 14 jours), et la concentration sérique maximale moyenne (C_{max}) était d'environ 14 mcg/mL. La biodisponibilité absolue du vedolizumab était d'environ 75 %.

On a observé 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® par perfusion intraveineuse aux semaines 0 et 2. À la semaine 46, la concentration sérique minimale moyenne à l'état d'équilibre était de 35,8 mcg/mL (É.-T. \pm 15,2) et de 31,4 mcg/mL (É.-T. \pm 14,7) respectivement.

Distribution :

Les analyses pharmacocinétiques de populations (sujets en santé et patients) indiquent que le volume de distribution du vedolizumab est d'environ 5 litres. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques d'Entyvio® n'a pas été évalué dans le cadre des essais cliniques.

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 céphalorachidien de sujets sains.

Élimination :

La clairance du vedolizumab dépend à la fois de la voie d'élimination linéaire et de la voie non linéaire; la voie d'élimination linéaire prédomine à des concentrations égales ou supérieures aux concentrations minimales à l'état d'équilibre médianes et moyennes, suivant la posologie recommandée. Les analyses pharmacocinétiques de populations, réalisées à

partir de données sur l'administration par voies intraveineuse et sous-cutanée, indiquent que, chez les patients qui ne présentent pas d'anticorps anti-vedolizumab, la clairance linéaire de cet agent est d'environ 0,162 L/jour (coefficient de variation [CV] : 35,4 %) et que sa demi-vie sérique est de 26 jours. La voie d'élimination exacte du vedolizumab n'est pas connue. Les analyses pharmacocinétiques de populations suggèrent que si le taux d'albumine, le poids corporel, le taux de calprotectine fécale, un traitement antérieur avec des médicaments anti-TNF et la présence d'anticorps anti-vedolizumab augmentent la clairance du vedolizumab, l'ampleur de leurs effets est statistiquement significative, mais n'est pas considérée comme étant cliniquement pertinente. Toutefois, la pertinence clinique des covariables évaluées dans le cadre des analyses pharmacocinétiques de populations doit être évaluée conjointement aux données sur l'efficacité et l'innocuité cliniques.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Âge** : Selon les analyses pharmacocinétiques de populations, l'âge ne semble pas influencer sur la clairance du vedolizumab.
- **Insuffisance hépatique** : Aucune étude officielle n'a été menée pour déterminer les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du vedolizumab.
- **Insuffisance rénale** : Aucune étude officielle n'a été menée pour déterminer les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du vedolizumab.
- **Enfants** : L'innocuité et l'efficacité du vedolizumab chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies et son utilisation n'est pas indiquée chez ces patients (voir la section [1 INDICATIONS](#), 1.1 Pédiatrie). Dans une étude de détermination de la dose de phase II, la pharmacocinétique, l'innocuité et la tolérabilité du vedolizumab ont été évaluées dans une cohorte de 48 patients atteints de colite ulcéreuse (n = 25) ou de maladie de Crohn (n = 23) qui pesaient au moins 30 kg. Les patients ont reçu 150 mg ou 300 mg de vedolizumab en perfusion intraveineuse aux semaines 0, 2, 6 et 14. Les résultats pharmacocinétiques ont montré que le traitement par le vedolizumab à 150 mg et à 300 mg chez les enfants qui pèsent au moins 30 kg a entraîné une augmentation approximativement proportionnelle à la dose des taux sériques d'exposition au vedolizumab (mesurés principalement par la C_{min}).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Entyvio® (pour administration IV)

Conserver la fiole non ouverte au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver la fiole dans l'emballage d'origine pour la protéger de la lumière.

Stabilité de la solution reconstituée de vedolizumab dans la fiole :

La stabilité de la solution reconstituée dans la fiole a été démontrée pendant 8 heures entre 2 °C et 8 °C.

Stabilité de la solution diluée de vedolizumab dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % :

La stabilité de la solution diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % dans un sac de perfusion a été démontrée pendant 12 heures entre 20 °C et 25 °C, ou pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

Au total, la stabilité combinée du vedolizumab (dans la fiole et dans un sac de perfusion avec la solution de chlorure de sodium à 0,9 %) est de 12 heures entre 20 °C et 25 °C, ou de 24 heures entre 2 °C et 8 °C. Ce délai peut inclure une conservation de 8 heures dans la fiole entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler la solution reconstituée dans la fiole ni la solution diluée dans un sac de perfusion.

Stabilité de la solution diluée de vedolizumab dans une solution de lactate de Ringer :

La stabilité de la solution diluée dans une solution de lactate de Ringer dans un sac de perfusion a été démontrée pendant 8 heures entre 2 °C et 8 °C.

Au total, la stabilité combinée du vedolizumab (dans la fiole et dans un sac de perfusion avec la solution de lactate de Ringer) est de 8 heures entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler la solution reconstituée dans la fiole ni la solution diluée dans un sac de perfusion.

Les conditions d'entreposage et le délai de conservation propres à la solution reconstituée dans une fiole et à la solution diluée dans un sac de perfusion sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

	Conditions d'entreposage	
	Réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)	Température ambiante (entre 20 °C et 25 °C)
Solution reconstituée (avec de l'eau stérile pour préparations injectables dans une fiole)	8 heures	Utiliser immédiatement après la reconstitution
Solution diluée (dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %)	24 heures*†	12 heures*
Solution diluée (dans une solution injectable de lactate de Ringer)	8 heures*	Utiliser immédiatement après la dilution

* On présume avec ce délai que la solution reconstituée est immédiatement diluée dans la solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou dans la solution injectable de lactate de Ringer, et qu'elle est uniquement conservée dans le sac de perfusion. Tout délai de conservation de la solution reconstituée dans la fiole doit être soustrait du délai de conservation de la solution dans le sac de perfusion.

† Cette période peut inclure une conservation maximale de 12 heures à la température ambiante (entre 20 °C et 25 °C).

Entyvio® (pour administration SC)

Conserver la fiole au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), dans l'emballage d'origine pour la protéger de la lumière. Au besoin, la seringue préremplie individuelle ou le stylo prérempli individuel peuvent être laissés hors du réfrigérateur dans leur emballage d'origine, à l'abri de la lumière, à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période maximale de

7 jours. Ne pas utiliser la seringue préremplie ou le stylo prérempli s'ils sont demeurés hors du réfrigérateur pendant plus de 7 jours.

Ne pas congeler.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Vedolizumab

Nom chimique : Anticorps monoclonal humanisé de type IgG₁

Masse moléculaire : 146 551 daltons

Formule de structure : Le vedolizumab est composé de deux chaînes légères de la sous-classe kappa et de deux chaînes lourdes réunies par deux ponts disulfures pour former une molécule en Y typique des immunoglobulines IgG₁.

Propriétés physicochimiques : Le vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG₁, produit à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois, qui se lie à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ humaine.

Caractéristiques du produit :

Entyvio® (vedolizumab) est présenté sous forme d'un pain de couleur blanche ou blanc cassé, stérile et lyophilisé, sans agent de conservation, pour perfusion intraveineuse. Le pH de la solution obtenue après reconstitution avec 4,8 mL d'eau stérile pour préparations injectables, USP, est d'environ 6,3.

Le vedolizumab, un anticorps monoclonal humanisé de type IgG₁, est produit à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant. Une fois la culture cellulaire produite, le vedolizumab est purifié à partir du surnageant de cette culture cellulaire au moyen de techniques de chromatographie et de filtration standard. Le vedolizumab est stérilisé par filtration dans des fioles et lyophilisé avant l'emballage final.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Un essai de phase III (GEMINI I [CU]) visant à étudier l'effet d'Entyvio® sur l'induction et le maintien d'une réponse clinique, d'une rémission clinique et d'une amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie a été mené chez des patients atteints de colite ulcéreuse. Le profil d'efficacité et d'innocuité d'Entyvio® chez les patients atteints de la maladie de Crohn a été étudié lors de deux essais de phase III (GEMINI II [MC] et GEMINI III [MC]). L'induction d'une réponse clinique et d'une rémission chez les patients atteints de la maladie de Crohn a été évaluée dans le cadre des essais GEMINI II (MC) et GEMINI III (MC); le maintien de la réponse au traitement et de la rémission a, quant à lui, été évalué dans le cadre de l'essai GEMINI II (MC). Les caractéristiques démographiques des patients et la méthodologie de l'étude sont résumées au tableau 2.

Tableau 2 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques de phase III sur le traitement de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (%)
Colite ulcéreuse (CU)					
C13006 Essai GEMINI I (CU)	Essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo Induction et maintien d'une réponse clinique et d'une rémission et amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie chez des patients atteints de colite ulcéreuse active modérée à grave. Durée : 52 semaines	Phase d'induction : Administration IV de 300 mg de vedolizumab ou d'un placebo aux semaines 0 et 2. Durée : 6 semaines	374	40,5 (18 à 76)	H : 60 F : 40
		Phase d'entretien : Administration IV de 300 mg de vedolizumab toutes les 4 ou 8 semaines ou d'un placebo de la semaine 6 à la semaine 50. Durée : 46 semaines	373	40,0 (18 à 78)	H : 55 F : 45
SC3027 Essai VISIBLE 1 (CU)	Essai à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo et contrôlé par placebo, visant à évaluer l'efficacité du traitement d'entretien par le vedolizumab SC chez les adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive qui ont obtenu une réponse clinique à la semaine 6 après l'administration de vedolizumab par voie IV aux semaines 0 et 2 (innocuité et efficacité) Durée : 52 semaines	Phase d'induction : Administration IV de 300 mg de vedolizumab aux semaines 0 et 2. Durée : 6 semaines Phase d'entretien : Administration IV de 300 mg de vedolizumab toutes les 8 semaines ou de 108 mg SC toutes les 2 semaines ou d'un placebo de la semaine 6 à la semaine 50. Durée : 46 semaines	216	39,3 (18 à 69)	H : 60 F : 40
Maladie de Crohn (MC)					
C13007 Essai GEMINI II (MC)	Essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo Induction et maintien d'une réponse clinique et d'une rémission chez	Phase d'induction : Perfusion IV de 300 mg de vedolizumab ou d'un placebo aux semaines 0 et 2. Durée : 6 semaines	368	37,2 (18 à 77)	H : 47 F : 53
		Phase d'entretien :	461	35,7 (18 à 77)	H : 48

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (%)
	des patients atteints de maladie de Crohn active modérée à grave Durée : 52 semaines	Perfusion IV de 300 mg de vedolizumab toutes les 4 ou 8 semaines ou d'un placebo de la semaine 6 à la semaine 50. Durée : 46 semaines			F : 52
C13011 Essai GEMINI III (MC)	Essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo Induction d'une réponse clinique et d'une rémission chez des patients atteints de maladie de Crohn modérée à grave	Perfusion IV de 300 mg de vedolizumab ou d'un placebo aux semaines 0, 2, et 6 Durée : 10 semaines	416	37,9 (19 à 77)	H : 43 F : 57
SC3031 Essai VISIBLE 2 (MC)	Essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo, visant à évaluer l'efficacité du traitement d'entretien par le vedolizumab SC chez les adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à grave qui ont obtenu une réponse clinique à la semaine 6 après l'administration IV de 300 mg de vedolizumab aux semaines 0 et 2 (innocuité et efficacité) Durée : 52 semaines	Phase d'induction : Perfusion IV de 300 mg de vedolizumab aux semaines 0 et 2. Durée : 6 semaines Phase d'entretien : Administration SC de 108 mg toutes les 2 semaines ou d'un placebo de la semaine 6 à la semaine 50. Durée : 46 semaines	409	37,5 (18 à 76)	H : 54 F : 46

CU = colite ulcéreuse, MC = maladie de Crohn, IV = intraveineuse, SC = sous-cutanée

14.2 Résultats de l'étude

Colite ulcéreuse

Entyvio® (pour administration IV)

Étude contrôlée par placebo

L'innocuité et l'efficacité d'Entyvio® administré par voie intraveineuse pour le traitement des patients adultes atteints de colite ulcéreuse active modérée à grave (score Mayo de 6 à 12 avec sous-score endoscopique d'au moins 2) ont été démontrées dans le cadre d'un essai

à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo, dont les critères d'évaluation de l'efficacité ont été évalués après 6 et 52 semaines (essai GEMINI I [CU]). Les patients admis à l'essai n'avaient pas répondu à au moins un traitement classique, y compris les corticostéroïdes, les immunomodulateurs et l'infliximab (antagoniste du TNF α). Les patients n'ayant pas répondu à l'infliximab (antagoniste du TNF α) comprenaient ceux ayant présenté une réponse inadéquate (non-réponse primaire) ou une perte de réponse (non-réponse secondaire) et ceux ayant présenté une intolérance à l'infliximab. Dans l'essai GEMINI I (CU), environ 40 % de la population globale avait connu un échec à un traitement antérieur par l'infliximab.

Aux États-Unis, les patients admis à l'essai ont présenté, au cours des cinq années précédentes, une réponse inadéquate ou une intolérance aux immunomodulateurs (azathioprine ou 6-mercaptopurine) ou une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un anti-TNF. À l'extérieur des États-Unis, un traitement antérieur par des corticostéroïdes était un critère d'admissibilité suffisant, à condition que les patients aient été dépendants des corticostéroïdes (c'est-à-dire incapables de réduire la dose de corticostéroïdes sans que des symptômes de la colite ulcéreuse réapparaissent) ou aient présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux corticostéroïdes au cours des cinq années précédentes.

En ce qui concerne l'évaluation des critères à la semaine 6 (phase d'induction), 374 patients ont été répartis aléatoirement à double insu (dans un rapport 3:2) pour recevoir Entyvio[®] par voie intraveineuse à 300 mg ou un placebo aux semaines 0 et 2. Les médicaments concomitants étaient permis et les patients ont reçu des corticostéroïdes (54 %), des immunomodulateurs (30 %) et des aminosalicylates (74 %). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité au cours de la phase d'induction était la proportion de patients présentant une réponse clinique à la semaine 6. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient la rémission clinique et l'amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie à la semaine 6.

Dans l'essai GEMINI I (CU), un pourcentage significativement supérieur de patients traités par Entyvio[®] a présenté une réponse clinique et une rémission clinique par rapport aux patients recevant le placebo. En outre, un pourcentage significativement plus élevé de patients recevant Entyvio[®] a présenté une amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie à la semaine 6 (Tableau 3).

Tableau 3 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité à la semaine 6 – Essai GEMINI I (CU)

Critère d'évaluation	Placebo N = 149	Entyvio® IV N = 225	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	Valeur p
Réponse clinique ¹	26 %	47 %	21,7 (11,6; 31,7)	p < 0,0001*
Rémission clinique ²	5 %	17 %	11,5 (4,7; 18,3)	p < 0,001*
Amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie ³	25 %	41 %	16,1 (6,4; 25,9)	p < 0,01*

¹ Réponse clinique : diminution du score Mayo total d'au moins 3 points et d'au moins 30 % + diminution du sous-score de saignement rectal d'au moins 1 point ou sous-score absolu du saignement rectal d'un point maximum.

² Rémission clinique : score Mayo total d'un maximum de 2 points et aucun sous-score individuel supérieur à 1 point.

³ Amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie : sous-score endoscopique Mayo d'un maximum de 1 point.

* Statistiquement significatif.

Le taux d'erreur de type I a été contrôlé au moyen de méthodes séquentielles fermées; pour maintenir le taux d'erreur global de type I à 5 %, l'évaluation des critères secondaires a été effectuée en séquence (c'est-à-dire que le premier critère d'évaluation secondaire n'a été évalué que si la comparaison du critère d'évaluation principal était significative, et que le deuxième critère d'évaluation secondaire n'a été évalué que si le premier critère d'évaluation secondaire était significatif pour Entyvio®).

Les effets bénéfiques d'Entyvio® sur la réponse clinique, la rémission et l'amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie ont été observés tant chez les patients n'ayant jamais reçu d'antagonistes du TNF α que chez ceux ayant connu un échec à un antagoniste du TNF α .

Dans l'essai GEMINI I (CU), deux cohortes de patients ont reçu Entyvio® aux semaines 0 et 2 : les patients de la cohorte 1 ont été répartis aléatoirement pour recevoir Entyvio® à 300 mg ou un placebo à double insu (phase d'induction), alors que les patients de la cohorte 2 ont reçu Entyvio® à 300 mg sans insu. Pour l'évaluation de l'efficacité à la semaine 52, les patients des cohortes 1 et 2 qui ont été traités par Entyvio® et présentaient une réponse clinique à la semaine 6 (373 patients) ont été répartis aléatoirement à double insu (dans un rapport 1:1:1) pour recevoir l'un des schémas suivants à partir de la semaine 6 : Entyvio® à 300 mg toutes les 8 semaines, Entyvio® à 300 mg toutes les 4 semaines ou un placebo toutes les 4 semaines.

Les médicaments concomitants étaient permis et les patients ont reçu des corticostéroïdes (61 %), des immunomodulateurs (32 %) et des aminosalicyles (75 %). La prise concomitante d'immunomodulateurs (azathioprine ou 6-mercaptopurine) était permise à l'extérieur des États-Unis, mais pas au-delà de la semaine 6 aux États-Unis. À partir de la semaine 6, les patients qui présentaient une réponse clinique et recevaient des corticostéroïdes ont dû commencer à réduire leur dose de corticostéroïdes. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients présentant une rémission clinique à la semaine 52, alors que les critères d'évaluation secondaires étaient la réponse clinique durable, la guérison de la muqueuse (amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie), la rémission clinique durable et la rémission clinique sans corticostéroïdes. La rémission sans corticostéroïdes a été évaluée dans le sous-ensemble de patients qui prenaient des corticostéroïdes au départ.

Un pourcentage plus élevé de patients dans le groupe traité avec Entyvio® a présenté une rémission clinique, une amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie et une rémission sans corticostéroïdes à la semaine 52, par rapport à ceux recevant le placebo (Tableau 4). En outre, une proportion plus élevée de patients dans les groupes traités par Entyvio® a présenté une réponse clinique durable et une rémission clinique durable (Tableau 4).

Tableau 4 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité à la semaine 52 – Essai GEMINI I (CU)

Critère d'évaluation	Placebo ¹ N = 126	Entyvio® Toutes les 8 semaines N = 122	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	Valeur p ⁵
Rémission clinique	16 %	42 %	26,1 (14,9; 37,2)	p < 0,0001 *
Réponse clinique durable ²	24 %	57 %	32,8 (20,8; 44,7)	p < 0,0001 *
Amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie	20 %	52 %	32,0 (20,3; 43,8)	p < 0,0001 *
Rémission clinique durable ³	9 %	20 %	11,8 (3,1; 20,5)	p < 0,01*
Rémission clinique sans corticostéroïdes ⁴	14 %	31 %	17,6 (3,9; 31,3)	p < 0,02*

¹ Le groupe placebo comprend les patients qui ont reçu Entyvio® aux semaines 0 et 2 et ont ensuite été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo de la semaine 6 à la semaine 52.

² Réponse clinique durable : réponse clinique aux semaines 6 et 52.

³ Rémission clinique durable : rémission clinique aux semaines 6 et 52.

⁴ Rémission clinique sans corticostéroïdes : patients prenant des corticostéroïdes au départ, qui ont arrêté de prendre des corticostéroïdes à la semaine 6 et qui présentaient une rémission clinique à la semaine 52. Nombre de patients : 72 dans le groupe placebo et 70 dans le groupe recevant Entyvio® toutes les 8 semaines.

⁵ Les valeurs p ont été obtenues pour comparer l'effet des schémas posologiques du vedolizumab à celui du placebo. La répartition aléatoire a été stratifiée à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel pour les critères principal et secondaires.

* Statistiquement significatif.

La méthode de Hochberg a été jumelée à une méthode d'analyse séquentielle pour contrôler le taux d'erreur global de type I. La méthode de Hochberg a été appliquée pour contrôler le taux d'erreur de type I et le maintenir à un seuil de signification de 5 % aux fins des comparaisons entre les deux schémas posologiques et le placebo. Pour maintenir le taux d'erreur global de type I à 5 % pour des critères d'évaluation multiples, l'évaluation des critères secondaires a été effectuée en séquence (c'est-à-dire que le premier critère d'évaluation secondaire n'a été évalué que si le critère d'évaluation principal était significatif pour au moins une dose, et que le deuxième critère d'évaluation secondaire n'a été évalué que si le premier critère d'évaluation secondaire était significatif pour au moins une dose).

Les patients dont les données étaient insuffisantes pour déterminer l'état des critères d'évaluation ont été considérés comme ayant connu un échec thérapeutique (absence de réponse/de rémission) dans le cadre de l'analyse.

Chez les patients participant à la phase d'entretien, 41 % avaient connu un échec à un traitement par un antagoniste du TNFα (infiximab) [Tableau 5].

Tableau 5 – Résultats à la semaine 52 chez les patients ayant connu un échec à un antagoniste du TNF α et les patients n’ayant jamais reçu d’antagonistes du TNF α

	Échec à un antagoniste du TNF α		Jamais traité par un antagoniste du TNF α	
	Placebo* N = 38	Entyvio® IV toutes les 8 semaines N = 43	Placebo* N = 79	Entyvio® IV toutes les 8 semaines N = 72
Rémission clinique	5 %	37 %	19 %	46 %
Réponse clinique durable	16 %	47 %	27 %	65 %
Amélioration de l’apparence de la muqueuse à l’endoscopie	8 %	42 %	24 %	60 %
Rémission clinique durable	3 %	21 %	13 %	22 %
Rémission clinique sans corticostéroïdes**	4 %	23 %	19 %	36 %

* Le groupe placebo comprend les patients qui ont reçu Entyvio® aux semaines 0 et 2 et ont ensuite été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo de la semaine 6 à la semaine 52.
** Nombre de patients ayant connu un échec à un antagoniste du TNF α : 23 dans le groupe placebo et 26 dans le groupe recevant Entyvio® toutes les 8 semaines. Nombre de patients n’ayant jamais reçu d’antagonistes du TNF α : 43 dans le groupe placebo et 39 dans le groupe recevant Entyvio® toutes les 8 semaines.
Remarque : Les résultats sont fondés sur des analyses exploratoires prédéfinies.

Parmi les patients qui ont présenté une perte de réponse au traitement par le vedolizumab lorsqu’il leur était administré toutes les 8 semaines dans le cadre de l’étude GEMINI I et qui ont reçu le vedolizumab toutes les 4 semaines dans le cadre de l’étude de prolongation en mode ouvert, 25 % et 28 % ont obtenu une rémission clinique aux semaines 28 et 52, respectivement.

Entyvio® (pour administration SC)

L’efficacité et l’innocuité du traitement d’entretien par Entyvio® administré par voie sous-cutanée aux adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive (score Mayo de 6 à 12 avec sous-score endoscopique d’au moins 2 points) ont été mises en évidence dans l’essai VISIBLE 1 (CU), un essai à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo visant à évaluer les paramètres d’efficacité à la semaine 52.

L’essai VISIBLE 1 (CU) regroupait des patients (n = 383) ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements classiques ou aux antagonistes du facteur de nécrose tumorale (TNF α), et qui avaient connu un échec avec au moins un traitement classique, y compris les corticostéroïdes, les immunomodulateurs ou les antagonistes du TNF α . La prise concomitante par voie orale de doses stables d’aminosalicylates, de corticostéroïdes et d’immunomodulateurs était autorisée.

Pour l’évaluation des paramètres à la semaine 52, 216 (56,4 %) patients ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 6 pendant la période de traitement ouverte par Entyvio® administré par voie intraveineuse à raison de 300 mg aux semaines 0 et 2 ont été répartis aléatoirement à double insu (dans un rapport 2:1:1) pour recevoir l’un des schémas suivants : vedolizumab SC à 108 mg toutes les 2 semaines, Entyvio® IV à 300 mg toutes les 8 semaines ou un placebo.

Les caractéristiques démographiques initiales des patients recevant le vedolizumab étaient comparables à celles des patients recevant le placebo. Au total, 33 % des patients répartis aléatoirement au départ avaient déjà reçu des corticostéroïdes en monothérapie, 4 %, des immunomodulateurs en monothérapie (azathioprine ou 6-mercaptopurine) et 62 % avaient déjà reçu des corticostéroïdes et des immunomodulateurs. Au début de l'étude, 84 (39 %) des patients avaient obtenu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou avaient présenté une intolérance à un traitement par un antagoniste du TNF α et 132 (61 %) des patients n'avaient jamais reçu d'antagonistes du TNF α . Le score Mayo initial se situait entre 9 et 12 (colite ulcéreuse grave) et entre 6 et 8 (colite ulcéreuse modérée) chez environ 62 % et 38 %, respectivement, dans l'ensemble de la population de l'étude.

Le schéma de réduction graduelle de la dose de corticostéroïdes et les définitions du paramètre d'évaluation principal et des principaux paramètres d'évaluation secondaires étaient les mêmes que ceux de l'essai GEMINI I (CU) sur l'administration intraveineuse. Le principal paramètre d'évaluation était le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique (score Mayo total d'un maximum de 1 point et aucun sous-score individuel supérieur à 1 point) à la semaine 52. Les paramètres d'évaluation secondaires étaient guérison de la muqueuse intestinale (sous-score endoscopique d'au plus 1 point) à la semaine 52, réponse clinique durable (réponse clinique aux semaines 6 et 52), rémission clinique durable (rémission clinique aux semaines 6 et 52) et rémission clinique sans corticostéroïdes (patients qui recevaient des corticostéroïdes oraux au départ, qui ont cessé leur traitement et qui ont connu une rémission clinique) à la semaine 52. Le [tableau 6](#) présente les résultats évalués concernant le paramètre d'efficacité principal et les paramètres d'efficacité secondaires.

Tableau 6 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité à la semaine 52 – Essai VISIBLE 1 (CU) contrôlé de 52 semaines mené chez des patients atteints de colite ulcéreuse et recevant un traitement d'entretien sous-cutané par Entyvio®

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

^a Les critères d'évaluation sont présentés selon la séquence dans laquelle l'évaluation a été effectuée pour contrôler le taux d'erreur de type I à un seuil de signification de 5 %.

^b Le groupe placebo inclut les sujets ayant reçu le vedolizumab par voie intraveineuse aux semaines 0 et 2, et qui ont été répartis aléatoirement pour recevoir le placebo de la semaine 6 à la semaine 52.

Critère d'évaluation ^a	Placebo ^b N = 56	Entyvio® SC 108 mg toutes les 2 semaines N = 106	Entyvio® IV 300 mg toutes les 8 semaines N = 54	Différence estimative ^c entre les traitements (IC à 95 %) Entyvio® SC vs placebo	Valeur p ^c
<p>^c Les valeurs p ont été obtenues pour comparer l'effet du vedolizumab SC à celui du placebo. La répartition aléatoire a été stratifiée à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel pour les paramètres principal et secondaires. Le test exact de Fisher a été utilisé pour les 3^e et 4^e paramètres secondaires, car le nombre de rémissions dans l'un et l'autre des groupes était d'au plus 5.</p> <p>^d Rémission clinique : score Mayo total d'un maximum de 2 points et aucun sous-score individuel supérieur à 1 point à la semaine 52.</p> <p>^e Guérison de la muqueuse : sous-score endoscopique Mayo d'un maximum de 1 point.</p> <p>^f Réponse clinique durable : réponse clinique aux semaines 6 et 52.</p> <p>^g Rémission clinique durable : rémission clinique aux semaines 6 et 52.</p> <p>^h Rémission clinique sans corticostéroïdes : patients prenant des corticostéroïdes oraux au départ, qui ont arrêté de prendre des corticostéroïdes et qui présentaient une rémission clinique à la semaine 52. Nombre de patients traités aux corticostéroïdes oraux au départ : groupe placebo (n = 24); groupe vedolizumab SC (n = 45) et groupe vedolizumab IV (n = 21).</p> <p>NS : non significatif (analyse bidimensionnelle, valeur p > 0,05).</p> <p>* Statistiquement significatif.</p> <p>Une méthode d'analyse séquentielle a été appliquée pour contrôler le taux d'erreur global de type I et le maintenir à un seuil de 5 %. L'évaluation des paramètres secondaires a été effectuée en séquence (c'est-à-dire que le premier paramètre d'évaluation secondaire n'a été évalué que si le paramètre d'évaluation principal était significatif, et que le deuxième paramètre d'évaluation secondaire n'a été évalué que si le premier paramètre d'évaluation secondaire était significatif).</p> <p>Les patients dont les données étaient insuffisantes pour déterminer l'état des critères d'évaluation ont été considérés comme ayant connu un échec thérapeutique (absence de réponse/de rémission) dans le cadre de l'analyse.</p>					

Les résultats des sous-groupes de patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur par un antagoniste du TNF α ou n'ayant jamais reçu un tel traitement correspondaient généralement à ceux observés dans l'essai GEMINI I.

Maladie de Crohn

Entyvio® (pour administration IV)

L'innocuité et l'efficacité d'Entyvio® administré par voie intraveineuse pour le traitement des patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à grave (score de 220 à 450 à l'indice d'activité de la maladie de Crohn [CDAI]) ont été évaluées dans le cadre de deux essais (GEMINI II [MC] et III [MC]). Les patients admis aux essais n'avaient pas répondu à au moins un traitement classique, y compris les corticostéroïdes, les immunomodulateurs et les antagonistes du TNF α . Les patients n'ayant pas répondu aux antagonistes du TNF α comprenaient ceux ayant présenté une réponse inadéquate (non-réponse primaire) ou une perte de réponse (non-réponse secondaire) et ceux ayant présenté une intolérance à un antagoniste du TNF α .

L'essai GEMINI II [MC] consistait en deux études à répartition aléatoire, à double insu, contrôlées par placebo, menées dans le cadre d'un protocole qui, sur le plan opérationnel, était composé d'une phase d'induction et d'une phase d'entretien et évaluait les critères d'efficacité à la semaine 6 et à la semaine 52, respectivement. Près de 50 % de la population

globale de l'essai GEMINI II [MC] avait connu un échec à un traitement antérieur par un antagoniste du TNF α et environ 30 % à deux traitements ou plus. Les patients présentaient un score CDAI médian de 321 (93, 584) au départ, 37 % avaient des antécédents de maladie fistulisante et 42 % avaient déjà subi au moins une chirurgie pour la maladie de Crohn.

La phase d'induction de l'essai GEMINI II [MC] évaluait les critères d'efficacité à la semaine 6. Les patients (n = 368) ont été répartis aléatoirement à double insu (dans un rapport 3:2) pour recevoir deux doses d'Entyvio® à 300 mg ou de placebo aux semaines 0 et 2. L'administration concomitante de doses stables d'aminosalicylates, de corticostéroïdes et d'immunomodulateurs (azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate) était autorisée pendant la phase d'induction. Au départ, les patients recevaient des corticostéroïdes (49 %), des immunomodulateurs (35 %) et des aminosalicylates (46 %). Quarante-huit pour cent des patients avaient connu un échec à un traitement antérieur par un antagoniste du TNF α et 27 % à deux traitements ou plus. Les patients présentaient un score CDAI médian (min., max.) de 322 (132, 584) au départ, 40 % avaient des antécédents de maladie fistulisante et 41 % avaient déjà subi au moins une chirurgie pour la maladie de Crohn. Les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient la proportion de patients qui présentaient une rémission clinique à la semaine 6 et la proportion de patients qui présentaient une réponse clinique améliorée à la semaine 6 ([Tableau 7](#)).

Tableau 7 – Principaux résultats de l'évaluation de l'efficacité à la semaine 6 – Essai GEMINI II (MC)

	Placebo N = 148	Entyvio® IV N = 220	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	Valeur p³
Rémission clinique ¹ % (n)	7 % (10)	15 % (32)	7,8 (1,2; 14,3)	0,021
Réponse clinique améliorée ² % (n)	26 % (38)	31 % (69)	5,7 (-3,6; 15,0)	NS ⁴
¹ Rémission clinique : score CDAI \leq 150 points. ² Réponse clinique améliorée : une diminution d'au moins 100 points du score CDAI par rapport au score de départ. ³ La valeur p est basée sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel et du chi-carré avec la stratification réalisée conformément à : 1) l'utilisation concomitante de corticostéroïdes oraux (oui/non); 2) une exposition antérieure à des antagonistes du TNF α ou à l'utilisation concomitante d'immunomodulateurs (oui/non). ⁴ NS : non statistiquement significative. La méthode de Hochberg prédéfinie a été utilisée pour préserver le seuil alpha des deux principaux critères d'évaluation. Abandons prématurés de l'étude (phase d'induction) pour quelque raison que ce soit : 7 % (11/148) dans le groupe sous placebo et 10 % (21/220) dans le groupe recevant Entyvio®. Tous les patients ayant abandonné de façon prématurée, pour quelque raison que ce soit, étaient considérés comme des échecs pour tous les critères d'évaluation selon la proportion.				

Comme le montre le [tableau 7](#), dans la phase d'induction de cet essai, un pourcentage statistiquement significatif de patients traités par Entyvio® présentait une rémission clinique comparativement aux patients sous placebo à la semaine 6. La différence du pourcentage de patients ayant présenté une réponse clinique améliorée n'était pas statistiquement significative à la semaine 8 ([Tableau 7](#)). Une rémission clinique à la semaine 6 a été atteinte dans la population de patients n'ayant jamais reçu d'antagonistes du TNF α chez 9 % (7/76) des sujets du groupe sous placebo et chez 17 % (19/109) des sujets du groupe recevant

Entyvio®. Dans la population de patients ayant connu un échec à un traitement antérieur par un antagoniste du TNF α , une rémission clinique a été atteinte par 4 % (3/70) des sujets du groupe sous placebo et par 10 % (11/105) des sujets du groupe recevant Entyvio®.

L'essai GEMINI II [MC] comportait deux cohortes de patients ayant reçu Entyvio® aux semaines 0 et 2 : la cohorte 1 de patients a été répartie aléatoirement pour recevoir Entyvio® à 300 mg, ou un placebo à double insu (phase d'induction) et la cohorte 2 de patients a été traitée sans insu par Entyvio® à 300 mg. Afin d'être répartis aléatoirement pour participer à la phase d'entretien de l'essai GEMINI II (MC), les patients devaient avoir reçu Entyvio® et présenter une réponse clinique (définie comme une diminution d'au moins 70 points du score CDAI par rapport au score de départ) à la semaine 6. Les patients pouvaient être issus de la cohorte 1 ou de la cohorte 2.

Pour l'évaluation de l'efficacité à la semaine 52 (phase d'entretien), les patients des cohortes 1 et 2, qui ont été traités par Entyvio® et présentaient une réponse clinique (diminution d'au moins 70 points du score CDAI par rapport au score de départ) à la semaine 6 (n = 461), ont été répartis aléatoirement à double insu (dans un rapport 1:1:1) pour recevoir l'un des schémas suivants à partir de la semaine 6 : Entyvio® à 300 mg toutes les 8 semaines, Entyvio® à 300 mg toutes les 4 semaines ou un placebo toutes les 4 semaines.

Lors de la phase d'entretien, l'utilisation concomitante d'aminosalicylates et de corticostéroïdes était autorisée. La prise concomitante d'immunomodulateurs (azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate) était permise à l'extérieur des États-Unis, mais pas au-delà de la semaine 6 aux États-Unis. À la semaine 6, les patients recevaient des corticostéroïdes (59 %), des immunomodulateurs (31 %) et des aminosalicylates (41 %). Cinquante et un pour cent des patients avaient connu un échec à un traitement antérieur par un antagoniste du TNF α et 32 % à deux traitements ou plus. À la semaine 6, les patients présentaient un score CDAI médian (min., max.) de 315 (166, 500) dans le groupe sous placebo, de 322 (149, 486) dans le groupe recevant Entyvio® toutes les 8 semaines et de 316 (132, 548) dans le groupe recevant Entyvio® toutes les 4 semaines; 33 % des patients avaient des antécédents de maladie fistulisante et 38 % avaient déjà subi au moins une chirurgie pour la maladie de Crohn. Les patients présentant une réponse clinique à la semaine 6 et qui ont été répartis aléatoirement pour participer à la phase d'entretien ont dû commencer à réduire graduellement leurs doses de corticostéroïdes. Le principal critère d'évaluation de la phase d'entretien était la proportion de patients qui présentaient une rémission clinique à la semaine 52 ([Tableau 8](#)).

À la semaine 52, un pourcentage plus important de patients traités par Entyvio® toutes les 8 semaines présentait une rémission clinique, une réponse clinique améliorée et une rémission clinique sans corticostéroïdes comparativement aux patients sous placebo ([Tableau 8](#)). La rémission sans corticostéroïdes a été évaluée dans le sous-ensemble de patients qui prenaient des corticostéroïdes au départ. Parmi les patients qui ont présenté une perte de réponse au traitement par le vedolizumab lorsqu'il leur était administré toutes les 8 semaines dans le cadre de l'étude GEMINI II et qui ont reçu le vedolizumab toutes les 4 semaines dans le cadre de l'étude de prolongation en mode ouvert, 23 % et 32 % ont obtenu une rémission clinique aux semaines 28 et 52, respectivement.

Tableau 8 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité à la semaine 52¹ – Essai GEMINI II (MC)

	Placebo ² N = 153	Entyvio® IV Toutes les 8 semaines N = 154	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	Valeur p
Rémission clinique % (n)	22 % (33)	39 % (60)	17,4 (7,3; 27,5)	p = 0,0007 ^a
Réponse clinique améliorée % (n)	30 % (46)	44 % (67)	13,4 (2,8; 24,0)	p = 0,0132 ^a
Rémission clinique sans corticostéroïdes ³ % (n)	16 % (13)	32 % (26)	15,9 (3,0; 28,7)	p = 0,0154 ^b

¹ Les patients répartis aléatoirement pour participer à la phase d'entretien de l'essai GEMINI II (MC) incluent les patients qui n'étaient pas en rémission clinique à la semaine 6. Les patients devaient présenter une réponse clinique (définie comme une diminution d'au moins 70 points du score CDAI par rapport au score de départ) à la semaine 6 pour pouvoir participer à la phase d'entretien de l'étude.

² Le groupe placebo comprend les sujets qui ont reçu Entyvio® aux semaines 0 et 2 et ont ensuite été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo de la semaine 6 à la semaine 52.

³ Rémission clinique sans corticostéroïdes : patients prenant des corticostéroïdes oraux au départ, qui ont arrêté de prendre des corticostéroïdes avant la semaine 52 et qui présentaient une rémission clinique à la semaine 52. Nombre de patients : 82 dans le groupe placebo et 82 dans le groupe recevant Entyvio® toutes les 8 semaines.

^a La valeur p est basée sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel et du chi-carré avec la stratification réalisée conformément à : 1) l'utilisation concomitante de corticostéroïdes oraux (oui/non); 2) une exposition antérieure à des antagonistes du TNFα ou l'utilisation concomitante d'immunomodulateurs (oui/non); 3) l'inscription à la cohorte 1 ou la cohorte 2 dans la phase d'induction.

^b La valeur p est basée sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel et du chi-carré avec la stratification réalisée conformément à : 1) l'exposition antérieure à des antagonistes du TNFα ou l'utilisation concomitante d'immunomodulateurs (oui/non); 2) l'inscription à la cohorte 1 ou la cohorte 2 dans la phase d'induction.

Abandons prématurés de l'étude (phase d'induction) pour quelque raison que ce soit : 58 % (89/153) dans le groupe sous placebo et 53 % (81/154) dans le groupe recevant Entyvio® toutes les 8 semaines. Tous les patients ayant abandonné de façon prématurée, pour quelque raison que ce soit, étaient considérés comme des échecs pour tous les critères d'évaluation selon la proportion.

La méthode de Hochberg a été appliquée pour contrôler le taux d'erreur de type I à un seuil de signification de 5 %; pour maintenir le taux d'erreur global de type I à 5 %, l'évaluation des critères secondaires a été effectuée en séquence.

Tableau 9 – Résultats à la semaine 52 chez les patients ayant connu un échec à un antagoniste du TNFα et les patients n'ayant jamais reçu d'antagonistes du TNFα

	Échec à un antagoniste du TNFα		Jamais traité par un antagoniste du TNFα	
	Placebo ¹ N = 82	Entyvio® IV toutes les 8 semaines N = 88	Placebo ¹ N = 71	Entyvio® IV toutes les 8 semaines N = 66
Rémission clinique	13 %	28 %	27 %	52 %
Réponse clinique améliorée	21 %	29 %	38 %	61 %
Rémission clinique sans corticostéroïdes ²	0 %	24 %	28 %	39 %

¹ Le groupe placebo comprend les patients qui ont reçu Entyvio® aux semaines 0 et 2 et ont ensuite été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo de la semaine 6 à la semaine 52.

	Échec à un antagoniste du TNF α		Jamais traité par un antagoniste du TNF α	
	Placebo ¹ N = 82	Entyvio® IV toutes les 8 semaines N = 88	Placebo ¹ N = 71	Entyvio® IV toutes les 8 semaines N = 66
² Nombre de patients ayant connu un échec à un antagoniste du TNF α : 38 dans le groupe placebo et 41 dans le groupe recevant Entyvio® toutes les 8 semaines Nombre de patients n'ayant jamais reçu d'antagonistes du TNF α : 40 dans le groupe placebo et 38 dans le groupe recevant Entyvio® toutes les 8 semaines.				

L'essai GEMINI III [MC] était une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo qui évaluait un traitement d'induction chez des patients atteints de maladie de Crohn ayant connu un échec à un ou plusieurs traitements antérieurs pouvant inclure un antagoniste du TNF α . Les évaluations de l'efficacité étaient réalisées aux semaines 6 et 10. Les patients (n = 416), qui incluaient environ 75 % de patients ayant connu un échec à un traitement par un antagoniste du TNF α , ont été répartis aléatoirement à double insu (dans un rapport 1:1) pour recevoir Entyvio® à 300 mg ou un placebo aux semaines 0, 2 et 6. L'utilisation concomitante d'aminosalicylates, de corticostéroïdes et d'immunomodulateurs (azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate) était autorisée. Les patients ont reçu des corticostéroïdes (54 %), des immunomodulateurs (34 %) et des aminosalicylates (31 %). Les patients ont présenté un score CDAI médian (min., max.) de 302 (166, 564) au départ, 36 % avaient des antécédents de maladie fistulisante et 44 % avaient déjà subi au moins une chirurgie pour la maladie de Crohn.

Pour le critère d'évaluation principal à la semaine 6 (rémission clinique dans la population des sujets ayant connu un échec à un antagoniste du TNF α), le traitement par Entyvio® n'a pas donné lieu à une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo ([Tableau 10](#)). Les critères d'évaluation secondaires (incluant les évaluations à la semaine 10) n'ont pas été testés sur le plan statistique étant donné que le critère d'évaluation principal n'était pas statistiquement significatif.

Tableau 10 – Principaux résultats de l'évaluation de l'efficacité à la semaine 6 – Essai GEMINI III (MC)

Critère d'évaluation	Placebo N = 157	Entyvio® N = 158	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	Valeur p ¹
Rémission clinique (score CDAI \leq 150 points) à la semaine 6				
Échec à un ou plusieurs antagonistes du TNF α ¹ % (n)	12 % (19)	15 % (24)	3 % (-4,5; 10,5)	NS ²

¹ La valeur p est basée sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel et du chi-carré avec la stratification réalisée conformément à : 1) une exposition antérieure à des antagonistes du TNF α (oui/non); 2) l'utilisation concomitante d'immunomodulateurs (oui/non).

² NS : non statistiquement significatif (le critère d'évaluation principal n'était pas statistiquement significatif).

Abandons prématurés de l'étude : 7 % (15/207) dans le groupe placebo et 6 % (13/209) dans le groupe recevant Entyvio®. Tous les patients ayant abandonné de façon prématurée, pour quelque raison que ce soit, étaient considérés comme des échecs pour tous les critères d'évaluation selon la proportion.

Entyvio® (pour administration SC)

L'efficacité et l'innocuité du vedolizumab administré par voie sous-cutanée pour le traitement d'entretien des adultes atteints de maladie de Crohn évolutive modérée ou grave (score de 220 à 450 à l'indice d'activité de la maladie de Crohn [CDAI]) ont été évaluées dans le cadre d'un essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo visant à évaluer les paramètres d'efficacité à la semaine 52 (essai VISIBLE 2).

Dans le cadre de l'essai VISIBLE 2, les patients qui ont obtenu une réponse clinique pendant la période de traitement ouverte par Entyvio® administré par voie intraveineuse aux semaines 0 et 2 ont été répartis aléatoirement à double insu (dans un rapport 2:1) pour recevoir du vedolizumab par voie sous-cutanée à 108 mg (n = 275) ou un placebo (n = 134) toutes les 2 semaines.

Les patients admis à l'essai VISIBLE 2 (n = 644) ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à au moins un traitement classique, y compris les corticostéroïdes, les immunomodulateurs et les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (y compris les non-répondants primaires). La prise concomitante par voie orale de doses stables d'aminosalicylates, de corticostéroïdes et d'immunomodulateurs était autorisée.

Parmi les patients répartis aléatoirement au départ, 22 % ont seulement reçu un traitement antérieur par des corticostéroïdes, 5 % ont seulement reçu un traitement antérieur par des immunomodulateurs (azathioprine ou 6-mercaptopurine), 71 % ont reçu un traitement antérieur par des corticostéroïdes et des immunomodulateurs, et 42 % (39 % dans le groupe vedolizumab; 47 % dans le groupe placebo) n'avait jamais reçu de traitement par un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF α). L'indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI) au départ était supérieur à 330 (maladie de Crohn grave) chez environ 41 % des patients et d'au plus 330 (maladie de Crohn modérée) chez environ 59 % de l'ensemble de la population de l'étude.

À partir de la semaine 6, les patients qui ont obtenu une réponse clinique (définie comme une diminution d'au moins 70 points du score CDAI par rapport au score initial) et qui recevaient des corticostéroïdes ont dû commencer à réduire graduellement leurs doses. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant obtenu une rémission clinique (score CDAI \leq 150) à la semaine 52. Les critères d'évaluation secondaires étaient une réponse clinique améliorée, une rémission sans corticostéroïdes et une rémission clinique chez les patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteurs du TNF α , à la semaine 52. Le [tableau 11](#) montre les résultats évalués concernant le critère d'évaluation principal et les critères d'évaluation secondaires.

Tableau 11 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité à la semaine 52 – Essai VISIBLE 2 contrôlé de 52 semaines mené chez des patients atteints de maladie de Crohn et recevant un traitement d'entretien sous-cutané par le vedolizumab

Critère d'évaluation*	Placebo [†] N = 134	Vedolizumab à 108 mg par injection sous- cutanée Toutes les 2 semaines N = 275	Estimation [‡] de la différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	Valeur p [†]
Rémission clinique [§]	34,3 %	48,0 %	13,7 (3,8 à 23,7)	p = 0,008
Réponse clinique améliorée [#]	44,8 %	52,0 %	7,3 (-3,0 à 17,5)	p = 0,167 (NS)
Rémission sans corticostéroïdes**	18,2 %	45,3 %	27,1 (11,9 à 42,3)	p = 0,002 ^{††}
Rémission clinique chez les patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du TNFα ^{††}	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6 à 20,3)	p = 0,591 ^{††}

* Les critères d'évaluation sont présentés dans l'ordre dans lequel le test à séquence fixe a été réalisé afin de contrôler le risque d'erreur de type 1 à 5 %.

† Le groupe placebo comprend les sujets qui ont reçu le vedolizumab par voie intraveineuse aux semaines 0 et 2, et ont été répartis aléatoirement pour recevoir le placebo de la semaine 6 à la semaine 52.

‡ L'estimation de la différence par rapport au placebo et la valeur p sont basées sur le test de Cochrane-Mantel-Haenszel.

§ Rémission clinique : score CDAI ≤ 150, à la semaine 52.

Réponse clinique améliorée : une diminution d'au moins 100 points du score CDAI par rapport au score de départ (semaine 0), à la semaine 52.

** Rémission sans corticostéroïdes : patients recevant des corticostéroïdes par voie orale au départ (semaine 0) qui ont arrêté les corticostéroïdes et étaient en rémission clinique à la semaine 52. Nombre de patients prenant des corticostéroïdes par voie orale au départ : 44 pour le groupe placebo et 95 pour le groupe recevant le vedolizumab par voie sous-cutanée.

†† Rémission clinique (score CDAI ≤ 150, à la semaine 52) chez les patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du TNFα (63 pour le groupe placebo; 107 pour le groupe recevant le vedolizumab par voie sous-cutanée).

‡‡ Valeur p nominale.

NS : non statistiquement significative (valeur p bilatérale > 0,05).

Les critères d'évaluation principal et secondaires étaient analysés chez des sous-groupes de patients qui n'avaient jamais reçu de traitement par un inhibiteur du TNFα (42 %; n = 170), de patients ayant connu un échec à un traitement par un inhibiteur du TNFα (51 %; n = 210), et de patients ayant déjà reçu un antagoniste du TNFα, mais n'ayant pas connu d'échec au traitement (7 %; n = 29) [Tableau 12].

Tableau 12 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité à la semaine 52 – Essai VISIBLE 2 contrôlé mené chez des patients atteints de maladie de Crohn et recevant un traitement d'entretien sous-cutané par le vedolizumab ayant connu un échec à un traitement par un inhibiteur du TNFα ou n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du TNFα

	Échec à un traitement par un inhibiteur du TNF α			Jamais reçu d'inhibiteur du TNF α		
	Placebo N = 59	Vedolizumab à 108 mg par injection sous- cutanée Toutes les 2 semaines N = 151	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	Placebo N = 63	Vedolizumab à 108 mg par injection sous- cutanée Toutes les 2 semaines N = 107	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)
Rémission clinique	28,8 %	46,4 %	17,6 (3,8 à 31,4)	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6 à 20,3)
Réponse clinique améliorée	45,8 %	49,0 %	3,2 (-11,8 à 18,2)	47,6 %	54,2 %	4,4 (-11,6 à 20,3)
Rémission sans corticostéroïdes ^{1,2}	15,0 %	46,2 %	31,2 (5,2 à 54,5)	18,2 %	41,0 %	22,8 (-3,2 à 46,8)
¹ Nombre de patients ayant connu un échec antérieur à un traitement par un antagoniste du TNF α et prenant des corticostéroïdes par voie orale au départ : 20 pour le groupe placebo et 52 pour le groupe recevant le vedolizumab par voie sous-cutanée. ² Nombre de patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du TNF α et prenant des corticostéroïdes par voie orale au départ : 22 pour le groupe placebo et 39 pour le groupe recevant le vedolizumab par voie sous-cutanée.						

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Pharmacologie non clinique

Le profil pharmacologique du vedolizumab a été caractérisé dans le cadre d'un certain nombre d'études *in vitro* et *in vivo*. Dans les études *in vitro*, des tissus, des cellules et des lignées cellulaires isolés chez des humains et des singes ont été utilisés pour caractériser la spécificité de liaison et l'antagonisme sélectif de la fonction de l'intégrine $\alpha_4\beta_1$. L'activité pharmacodynamique *in vivo* a été évaluée chez des singes rhésus atteints d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE).

L'évaluation pharmacodynamique primaire visait à déterminer le mode d'action sur le plan biochimique et cellulaire, afin de démontrer la sélectivité et la spécificité de liaison du vedolizumab comme agent thérapeutique ciblé et d'évaluer sa capacité à inhiber la fonction de l'intégrine $\alpha_4\beta_7$. Les résultats de ces évaluations pharmacodynamiques primaires sont présentés ci-dessous.

Les études pharmacodynamiques ont montré que le vedolizumab est un antagoniste hautement sélectif qui se lie exclusivement à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ ayant une affinité pour l'intestin et qu'il ne se lie pas aux intégrines $\alpha_4\beta_1$ et $\alpha_E\beta_7$. Le vedolizumab inhibe l'activité

fonctionnelle de l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ en exerçant une activité antagoniste sélective sur la liaison et l'adhérence à la MADCAM-1 et à la fibronectine, une glycoprotéine de la matrice extracellulaire, mais il n'antagonise pas la liaison à la molécule-1 d'adhésion des cellules vasculaires (VCAM-1).

Le vedolizumab n'est pas un agoniste et ne déclenche pas la libération de cytokines. Il n'inhibe pas non plus la production de cytokines (p. ex., par les lymphocytes T régulateurs qui expriment l'intégrine $\alpha_4\beta_7$). Puisque le vedolizumab ne lyse pas les cellules cibles, la fonction de l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ des cellules ciblées par le vedolizumab peut être partiellement rétablie moins de 24 heures après l'arrêt complet du vedolizumab.

Les effets potentiels du vedolizumab sur la surveillance immunitaire du système nerveux central (SNC) ont été évalués chez des singes rhésus atteints d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE). Il a été démontré que le vedolizumab n'a pas d'effets sur l'inflammation du SNC, ni sur les réactions immunitaires aux tests de provocation cutanée.

Dans des études sur l'administration de doses multiples et des études pharmacologiques sur l'innocuité cardiovasculaire, le vedolizumab n'a pas exercé d'effets indésirables sur la fonction ou la structure des appareils gastro-intestinal, urinaire, pulmonaire, nerveux central et cardiovasculaire à une dose de 100 mg/kg, qui a été associée à une concentration maximale moyenne (C_{max}) [5 260 mcg/mL] environ 46 fois supérieure à la moyenne géométrique C_{max} (115 mcg/mL) chez les humains après une dose unique de 300 mg administrée par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes.

Toxicologie générale :

Les données non cliniques ne révèlent pas de risque spécial pour l'humain d'après les études conventionnelles de pharmaco-innocuité, de toxicité à doses répétées et de toxicité pour la reproduction et le développement. La dose à laquelle aucun effet indésirable n'était observé chez les lapins et les singes cynomolgus dans le cadre des études de toxicité générale était de 100 mg/kg, soit la dose la plus élevée administrée. L'exposition systémique (ASC) dans ces études était jusqu'à 18 fois plus élevée et 26 fois plus élevée chez les singes et chez les lapins, respectivement, que chez les humains à une dose de 300 mg.

Cancérogénicité : On n'a pas mené d'études à long terme chez l'animal pour évaluer le pouvoir carcinogène du vedolizumab puisque les espèces standard utilisées pour déterminer la carcinogenèse ne sont pas des modèles réactifs sur le plan pharmacologique. Toutefois, chez une espèce réactive sur le plan pharmacologique (singe cynomolgus), il n'y a eu aucun signe d'hyperplasie cellulaire ou d'immunomodulation systémique pouvant être associé à une oncogenèse dans le cadre d'études de toxicologie d'une durée de 13 et de 26 semaines. En outre, chez l'humain, le vedolizumab n'a exercé aucun effet sur le taux de prolifération ou la cytotoxicité d'une lignée cellulaire tumorale exprimant l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ *in vitro*.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Aucune étude non clinique sur la fertilité n'a été menée pour le vedolizumab. Dans le cadre d'une étude de toxicologie d'une durée de 3 mois portant sur des doses multiples chez des

lapins blancs de Nouvelle-Zélande et d'une étude de toxicologie d'une durée de 26 semaines portant sur des doses multiples chez des singes cynomolgus, l'examen microscopique n'a révélé aucun effet sur les organes reproducteurs.

Dans le cadre de l'étude de toxicologie d'une durée de 26 semaines portant sur des doses multiples chez des singes cynomolgus, à la dose à laquelle aucun effet indésirable n'était observé, soit 100 mg/kg, la C_{max} et l'ASC étaient approximativement 46 et 18 fois supérieures, respectivement, qu'à la dose clinique de 300 mg chez les humains.

Dans des études où le vedolizumab a été administré à des lapines blanches de Nouvelle-Zélande et à des guenons cynomolgus gestantes, aucune différence significative n'a été observée par rapport aux animaux témoins quant aux effets sur le fœtus et les petits.

Toxicité juvénile : Dans le cadre d'études chez les primates, l'exposition fœtale a entraîné des taux sériques détectables persistants du médicament dans le sérum des nouveau-nés. De faibles concentrations (< 300 µg/L) de vedolizumab ont été détectées 28 jours après la naissance dans le lait de 3 des 11 guenons cynomolgus ayant reçu 100 mg/kg de vedolizumab toutes les 2 semaines, mais pas chez les animaux ayant reçu la dose de 10 mg/kg.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT ENTYVIO® (en ti' vi oh) vedolizumab pour perfusion intraveineuse (IV)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Entyvio®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'Entyvio®.

Pourquoi utilise-t-on Entyvio®?

Entyvio® est employé chez les adultes pour le traitement des signes et des symptômes de la :

- colite ulcéreuse active modérée à grave
- maladie de Crohn active modérée à grave

La colite ulcéreuse est une maladie inflammatoire touchant le gros intestin. La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire touchant le tractus gastro-intestinal. Si vous souffrez de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas assez bien à ces médicaments, votre médecin pourrait vous prescrire Entyvio® pour atténuer les signes et les symptômes de la maladie.

Comment Entyvio® agit-il?

La substance active d'Entyvio®, le vedolizumab, est un anticorps monoclonal. Entyvio® est un agent biologique sélectif de l'intestin qui se lie spécifiquement à une protéine appelée intégrine $\alpha_4\beta_7$, qui est présente sur certains globules blancs. L'intégrine $\alpha_4\beta_7$ peut accroître l'inflammation observée chez les patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn. Entyvio® agit en bloquant les intégrines $\alpha_4\beta_7$, ce qui réduit l'inflammation.

Quels sont les ingrédients d'Entyvio®?

Ingrédients médicinaux : vedolizumab

Ingrédients non médicinaux d'Entyvio® (pour administration IV) : chlorhydrate de L-arginine, L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine, polysorbate 80 et saccharose.

Entyvio® se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Entyvio® (pour administration IV) 300 mg/flacon pour perfusion intraveineuse

Entyvio® (pour administration SC) 108 mg/0,68 mL pour injection sous-cutanée (seringue préremplie ou stylo prérempli)

N'utilisez pas Entyvio® dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au vedolizumab ou à l'un des autres composants d'Entyvio® (voir la section « Quels sont les ingrédients d'Entyvio®? »).
- vous présentez une infection active grave.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Entyvio®, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous présentez des signes de réaction allergique ou d'autre réaction à la perfusion, comme une respiration sifflante, de la difficulté à respirer, de l'urticaire, une enflure ou des

étourdissements. Ces symptômes peuvent se manifester pendant ou plusieurs heures après la perfusion;

- si vous présentez une vision brouillée ou double, une perte de vision, de la difficulté à parler, une faiblesse dans un bras ou une jambe, un changement dans votre démarche ou des problèmes d'équilibre, un engourdissement persistant, une diminution de la sensation ou une perte de sensation, une perte de mémoire ou de la confusion. Tous ces cas peuvent être des symptômes d'une **maladie cérébrale grave et pouvant mettre la vie en danger** connue sous le nom de leucoencéphalopathie multifocale évolutive (**LME**);
- si vous présentez de nouveaux symptômes d'infection ou vos symptômes d'infection s'aggravent (frissons, tremblements ou fièvre élevée), vous êtes actuellement traité pour une infection ou vous présentez de nombreuses infections ou des infections récurrentes;
- si vous êtes atteint de tuberculose (TB) ou avez été en contact étroit avec une personne atteinte de TB. Votre médecin pourrait envisager de vous soumettre à un dépistage de la TB;
- si vous devez recevoir ou avez reçu récemment un vaccin. Entyvio® peut modifier la façon dont vous répondez à la vaccination;
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir. On ignore si Entyvio® est nocif pour l'enfant à naître. Parlez à votre médecin si vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. On ignore si Entyvio® est nocif pour votre enfant. Parlez à votre médecin pour savoir quelle est la meilleure façon de nourrir votre enfant pendant que vous recevez Entyvio®;
- si vous avez déjà pris ou vous prenez Tysabri® (natalizumab) ou Rituxan® (rituximab).

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Entyvio® ne doit pas être administré avec d'autres agents biologiques qui suppriment l'activité de votre système immunitaire, puisque ces agents n'ont pas été étudiés dans le cadre d'essais cliniques.

Comment utiliser Entyvio®?

L'utilisation d'Entyvio® (IV et SC) n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans).

Entyvio® (pour administration IV) :

- Entyvio® sera préparé et injecté par un professionnel de la santé.
- Entyvio® vous sera administré au moyen d'une aiguille insérée dans une veine (perfusion intraveineuse ou IV) de votre bras.
- Entyvio® sera perfusé pendant une période d'environ 30 minutes.
- Pendant la perfusion, votre médecin ou votre infirmier/ère vous surveillera étroitement.

Le Programme d'aide aux patients ONEPath^{MD} de Takeda a été mis sur pied pour faciliter l'administration intraveineuse (IV) ou sous-cutanée (SC) d'Entyvio®. Le Programme OnePath^{MD} est offert partout au Canada par l'intermédiaire d'un réseau de professionnels de la santé qualifiés mandatés pour administrer Entyvio® et/ou enseigner la bonne technique d'administration de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour vous inscrire à ce programme.

Dose habituelle

Entyvio® (pour administration IV) :

La dose recommandée chez l'adulte est de 300 mg administrés par voie intraveineuse de la façon suivante :

Nombre de traitements (perfusions)	Calendrier de traitement (perfusion)
Traitement 1	Semaine 0
Traitement 2	2 semaines après le traitement 1
Traitement 3	6 semaines après le traitement 1
Autres traitements	Toutes les 8 semaines

Entyvio® (pour administration SC) présenté sous forme de stylo prérempli ou de seringue préremplie :

La dose recommandée chez l'adulte est de 108 mg administrés par injection sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines.

Surdose

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'Entyvio®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Entyvio® (pour administration IV) :

Si vous oubliez ou manquez un rendez-vous de perfusion pour recevoir Entyvio®, fixez un autre rendez-vous dès que possible.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Entyvio®?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Entyvio®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Avisez votre professionnel de la santé immédiatement en cas de symptôme de réaction allergique. En cas de réaction allergique, il est possible que vous ayez besoin d'un traitement.

Les effets secondaires les plus fréquents d'Entyvio® sont les suivants : rhinopharyngite, arthralgie, maux de tête, nausées, fièvre, infection des voies respiratoires supérieures, fatigue, toux et réactions au point d'injection (avec Entyvio® pour administration SC).

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Réactions à la perfusion et réactions allergiques, symptômes tels qu'éruptions cutanées, démangeaisons, enflure des lèvres, de la langue, de la gorge ou du visage, essoufflement ou difficulté à respirer, respiration sifflante, étourdissements, sensation de chaleur ou palpitations (sensation de battements cardiaques rapides).			✓
Infection, symptômes d'infection, notamment fièvre, frissons, douleurs musculaires, toux, essoufflement,	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
écoulement nasal, mal de gorge, présence de zones rouges ou douloureuses sur la peau ou de plaies sur le corps, fatigue ou douleur à la miction.			
RARE			
Problèmes de foie. Les symptômes comprennent : fatigue, perte d'appétit, douleur du côté droit de l'estomac, urine foncée, jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse).		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Entyvio® (pour administration IV)

Conserver la fiole non ouverte au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver la fiole dans l'emballage d'origine pour la protéger de la lumière.

Entyvio® pour administration IV est administré dans un hôpital ou une clinique, et les patients n'ont pas à entreposer ou à manipuler le médicament.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Entyvio® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.

Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du

fabricant (www.takeda.com/fr-ca/), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-268-2772.

Entyvio® est une marque déposée de Millennium Pharmaceuticals, Inc.

ONEPATH^{MD} et le logo de ONEPATH^{MD} sont des marques de commerce de Shire Human Genetic Therapies, Inc.

TAKEDA^{MD} et le logo de TAKEDA^{MD} sont des marques déposées de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

Le présent dépliant a été rédigé par Takeda Canada Inc.

Dernière révision : 2023-11-17

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT ENTYVIO® (en ti' vi oh) vedolizumab pour injection sous-cutanée (SC) présenté sous forme de stylo prérempli à usage unique

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Entyvio®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'Entyvio®.

Pourquoi utilise-t-on Entyvio®?

Entyvio® est employé chez les adultes pour le traitement des signes et des symptômes de la :

- colite ulcéreuse active modérée à grave
- maladie de Crohn active modérée à grave

La colite ulcéreuse est une maladie inflammatoire touchant le gros intestin. La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire touchant le tractus gastro-intestinal. Si vous souffrez de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas assez bien à ces médicaments, votre médecin pourrait vous prescrire Entyvio® pour atténuer les signes et les symptômes de la maladie.

Comment Entyvio® agit-il?

La substance active d'Entyvio®, le vedolizumab, est un anticorps monoclonal. Entyvio® est un agent biologique sélectif de l'intestin qui se lie spécifiquement à une protéine appelée intégrine $\alpha_4\beta_7$, qui est présente sur certains globules blancs. L'intégrine $\alpha_4\beta_7$ peut accroître l'inflammation observée chez les patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn. Entyvio® agit en bloquant les intégrines $\alpha_4\beta_7$, ce qui réduit l'inflammation.

Quels sont les ingrédients d'Entyvio®?

Ingrédients médicinaux : vedolizumab

Ingrédients non médicinaux d'Entyvio® (pour administration SC) présenté sous forme de stylo prérempli / de seringue préremplie : acide citrique monohydraté, chlorhydrate de L-arginine, citrate de sodium dihydraté, eau stérile pour injection, L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine et polysorbate 80.

Entyvio® se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Entyvio® (pour administration IV) 300 mg/flacon pour perfusion intraveineuse

Entyvio® (pour administration SC) 108 mg/0,68 mL pour injection sous-cutanée (seringue préremplie ou stylo prérempli)

N'utilisez pas Entyvio® dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au vedolizumab ou à l'un des autres composants d'Entyvio® (voir la section « **Quels sont les ingrédients d'Entyvio®?** »).
- vous présentez une infection active grave.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Entyvio®, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous présentez des signes de réaction allergique ou d'autre réaction à la perfusion, comme une respiration sifflante, de la difficulté à respirer, de l'urticaire, une enflure ou des étourdissements. Ces symptômes peuvent se manifester pendant ou plusieurs heures après la perfusion;
- si vous présentez une vision brouillée ou double, une perte de vision, de la difficulté à parler, une faiblesse dans un bras ou une jambe, un changement dans votre démarche ou des problèmes d'équilibre, un engourdissement persistant, une diminution de la sensation ou une perte de sensation, une perte de mémoire ou de la confusion. Tous ces cas peuvent être des symptômes d'une **maladie cérébrale grave et pouvant mettre la vie en danger** connue sous le nom de leucoencéphalopathie multifocale évolutive (LME);
- si vous présentez de nouveaux symptômes d'infection ou vos symptômes d'infection s'aggravent (frissons, tremblements ou fièvre élevée), vous êtes actuellement traité pour une infection ou vous présentez de nombreuses infections ou des infections récidivantes;
- si vous êtes atteint de tuberculose (TB) ou avez été en contact étroit avec une personne atteinte de TB. Votre médecin pourrait envisager de vous soumettre à un dépistage de la TB;
- si vous devez recevoir ou avez reçu récemment un vaccin. Entyvio® peut modifier la façon dont vous répondez à la vaccination;
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir. On ignore si Entyvio® est nocif pour l'enfant à naître. Parlez à votre médecin si vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. On ignore si Entyvio® est nocif pour votre enfant. Parlez à votre médecin pour savoir quelle est la meilleure façon de nourrir votre enfant pendant que vous recevez Entyvio®;
- si vous avez déjà pris ou vous prenez Tysabri® (natalizumab) ou Rituxan® (rituximab).

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Entyvio® ne doit pas être administré avec d'autres agents biologiques qui suppriment l'activité de votre système immunitaire, puisque ces agents n'ont pas été étudiés dans le cadre d'essais cliniques.

Comment utiliser Entyvio®?

L'utilisation d'Entyvio® n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans).

Au début du traitement, les doses initiales d'Entyvio® seront administrées par votre professionnel de la santé au moyen d'un goutte-à-goutte dans une veine de votre bras (perfusion intraveineuse) pendant environ 30 minutes. Après au moins 2 perfusions intraveineuses, vous pourrez commencer à recevoir Entyvio® au moyen d'une injection sous la peau (injection sous-cutanée).

La première dose sous-cutanée est administrée au moment de la prochaine perfusion intraveineuse prévue, puis la dose est administrée toutes les 2 semaines par la suite.

Le Programme d'aide aux patients ONEPath^{MD} de Takeda a été mis sur pied pour faciliter l'administration intraveineuse (IV) ou sous-cutanée (SC) d'Entyvio®. Le Programme OnePath^{MD} est offert partout au Canada par l'intermédiaire d'un réseau de professionnels de la santé qualifiés mandatés pour administrer Entyvio® et/ou enseigner la bonne technique d'administration de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour vous inscrire à ce programme.

Entyvio® (pour administration SC) présenté sous forme de stylo prérempli :

La dose recommandée chez l'adulte est de 108 mg administrés par injection sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines.

Surdose

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'Entyvio®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

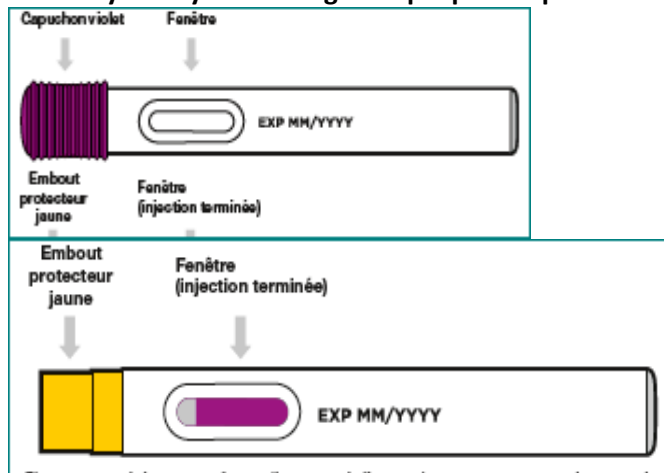
Entyvio® (pour administration SC) présenté sous forme de stylo prérempli :

Si vous oubliez ou manquez une injection d'Entyvio®, la prochaine dose doit être injectée aussitôt que possible, puis toutes les 2 semaines par la suite.

Mode d'emploi – Stylo prérempli Entyvio® pour injection sous-cutanée

Lisez et suivez les directives ci-dessous avant d'injecter le produit. Votre médecin ou votre professionnel de la santé vous expliquera la technique d'auto-injection. Ne tentez pas de vous injecter ce médicament vous-même si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la méthode de préparation et d'injection d'Entyvio®.

Votre stylo Entyvio® à usage unique prérempli



Chaque stylo prérempli est muni d'un embout protecteur, qui recouvrira automatiquement l'aiguille après que vous aurez appuyé sur le piston, aussi loin que possible, puis que vous l'aurez relâché.

1) Sur une surface plane et propre, rassemblez le matériel dont vous avez besoin en vue de l'injection.

- Sortez du réfrigérateur l'emballage contenant un ou plusieurs stylos préremplis.
 - Si vous ouvrez l'emballage pour la première fois, assurez-vous qu'il est scellé correctement.
 - **N'utilisez pas** le ou les stylos préremplis si l'emballage que vous avez reçu est déchiré ou a été ouvert.
 - Vérifiez la date de péremption indiquée sur l'emballage. **N'utilisez pas** le ou les stylos préremplis si la date est échue.

- Retirez un stylo prérempli de l'emballage. Si l'emballage contient un ou plusieurs autres stylos préremplis, remettez-le au réfrigérateur.

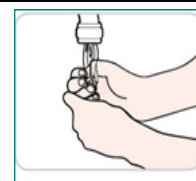


- Attendez **30 minutes** afin que le stylo prérempli atteigne la température ambiante avant de l'utiliser.
 - **N'essayez pas** de réchauffer le stylo prérempli d'une autre manière.
 - **Ne placez pas** le stylo prérempli sous la lumière directe du soleil.
 - **Ne retirez pas** le stylo prérempli du plateau avant d'être prêt à l'utiliser.



- Vous aurez également besoin du matériel suivant :
 - 1 tampon imbibé d'alcool
 - 1 compresse de gaze ou boule d'ouate
 - 1 contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants

2) Lavez-vous les mains.



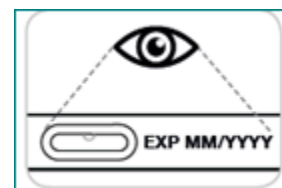
3) Examinez le stylo prérempli.

- Retirez l'opercule du plateau et sortez le stylo en le tenant par le corps.
 - **Ne touchez pas** au piston violet ou ne sortez **pas** le stylo du plateau en saisissant le piston violet.
 - **Ne retirez pas** le capuchon protecteur avant d'être prêt à injecter le médicament.

- Examinez le stylo prérempli pour déceler toute anomalie.
 - **N'utilisez pas** le stylo prérempli si l'une ou l'autre de ses composantes est endommagée.
- Vérifiez la solution; elle doit être incolore ou jaune.
 - **N'utilisez pas** le stylo prérempli si la solution est trouble ou contient des particules.
- Il est possible que vous voyiez des bulles d'air dans le stylo prérempli. Cela est normal.
 - **N'essayez pas** de les expulser du stylo prérempli.
 - **N'agitez pas** le stylo prérempli.

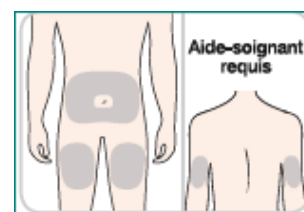


- Vérifiez la date de péremption indiquée sur la seringue préremplie.
 - **N'utilisez pas** le stylo prérempli si la date est échue.

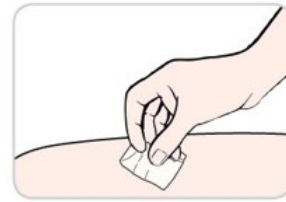


4) Préparez le point d'injection.

- **Choisissez une zone** sur votre corps parmi les suivantes :
 - devant des cuisses; ou
 - l'abdomen, à l'exception d'un périmètre de 5 cm (2 po) autour du nombril; ou
 - la face arrière du haut des bras (vous aurez besoin de l'aide d'une autre personne si vous choisissez d'injecter le médicament à l'arrière d'un bras).

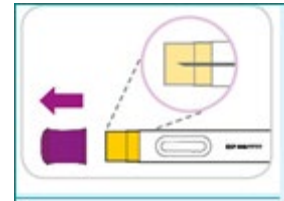


- Changez de point d'injection d'une fois à l'autre.
 - **N'injectez pas** le médicament dans les grains de beauté, les cicatrices, les ecchymoses (des « bleus ») ni dans des endroits où la peau est sensible, rouge, dure ou contusionnée.
 - Nettoyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. Laissez la peau sécher avant de procéder à l'injection.
 - **Ne touchez plus** au site d'injection avant d'effectuer l'injection.

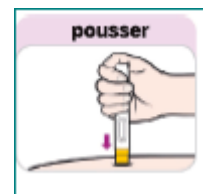


5) Procédez à l'injection d'Entyvio®.

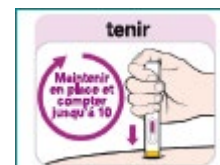
- Tirez en ligne droite sur le capuchon violet qui recouvre l'aiguille pour l'enlever, puis jetez-le à la poubelle.
 - **Ne touchez pas** à l'embout protecteur jaune de l'aiguille avec votre pouce, vos doigts ou votre main; ou n'appuyez pas sur cette partie.
 - **Ne remettez pas** le capuchon sur le stylo prérempli.
 - **N'utilisez pas** le stylo prérempli si vous l'avez laissé tomber par mégarde.



- Tenez le stylo prérempli de manière à voir la fenêtre de visualisation.
- Positionnez le stylo prérempli à un angle de **90°** par rapport au point d'injection.
- Assurez-vous que **l'extrémité jaune est orientée vers le point d'injection**.
- **N'appuyez pas** avant d'être prêt à injecter le médicament.
- Puis, **appuyez sur le stylo prérempli contre la peau, aussi loin que possible**, afin que l'injection commence.



- **Maintenez une pression constante sur la peau en comptant jusqu'à 10.** Cela assurera l'administration du médicament.
 - Vous pourriez entendre 2 déclics. Le premier signalera le début de l'injection, le second, la fin.



Attendre de voir apparaître du violet dans la fenêtre de visualisation avant d'arrêter d'appuyer sur le point d'injection.

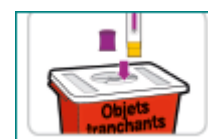
Vous verrez également un peu de gris dans la fenêtre de visualisation. Cela est normal.

- Retirez le stylo prérempli du point d'injection.
- L'embout protecteur jaune de l'aiguille recouvrera l'aiguille et se verrouillera.
- Si la fenêtre de visualisation n'est pas totalement remplie, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien. Vous pourriez ne pas avoir reçu la dose complète de votre médicament.
- Un léger saignement peut survenir au point d'injection. Si c'est le cas, vous pouvez presser un tampon d'ouate ou une gaze sur le point d'injection.



6) Mettez votre matériel usagé au rebut.

- Placez votre stylo prérempli usagé dans un contenant résistant aux perforations approuvé pour l'élimination des objets pointus tout de suite après l'avoir utilisé.
- Respectez les règlements de votre municipalité régissant l'élimination des objets pointus.
- Le reste du matériel peut être jeté avec vos ordures ménagères.



Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Entyvio®?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Entyvio®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Avisez votre professionnel de la santé immédiatement en cas de symptôme de réaction allergique. En cas de réaction allergique, il est possible que vous ayez besoin d'un traitement.

Les effets secondaires les plus fréquents d'Entyvio® sont les suivants : rhinopharyngite, arthralgie, maux de tête, nausées, fièvre, infection des voies respiratoires supérieures, fatigue, toux et réactions au point d'injection (avec Entyvio® pour administration SC).

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Réactions à la perfusion et réactions allergiques, symptômes tels qu'éruptions cutanées, démangeaisons, enflure des lèvres, de la langue, de la gorge ou du visage, essoufflement ou difficulté à respirer, respiration sifflante, étourdissements, sensation de chaleur ou palpitations (sensation de battements cardiaques rapides).			✓
Infection, symptômes d'infection, notamment fièvre, frissons, douleurs musculaires, toux, essoufflement, écoulement nasal, mal de gorge, présence de zones rouges ou douloureuses sur la peau ou de plaies sur le corps, fatigue ou douleur à la miction.	✓		
RARE			
Problèmes de foie. Les symptômes comprennent : fatigue, perte d'appétit, douleur du côté droit de l'estomac, urine foncée, jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse).		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Entyvio® (pour administration SC) présenté sous forme de stylo prérempli

Conserver le stylo prérempli Entyvio® au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver le ou les stylos dans leur emballage pour les protéger de la lumière.

Au besoin, le stylo prérempli peut rester hors du réfrigérateur, à l'abri de la lumière, à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période maximale de 7 jours. Ne pas utiliser le stylo prérempli s'il est demeuré hors du réfrigérateur pendant plus de 7 jours.

- Ne pas congeler Entyvio®.
- Ne pas utiliser ce médicament après sa date d'expiration qui est indiquée sur l'emballage après EXP.
- Ne pas administrer le médicament s'il contient des particules visibles ou s'il est décoloré (la solution doit être incolore ou jaune).
- Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées, et il faut éviter de les mettre aux ordures ménagères. Demandez à votre professionnel de la santé de vous expliquer la marche à suivre pour mettre au rebut les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Entyvio® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.

Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.takeda.com/fr-ca/), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-268-2772.

Entyvio® est une marque déposée de Millennium Pharmaceuticals, Inc.

ONEPATH^{MD} et le logo de ONEPATH^{MD} sont des marques de commerce de Shire Human Genetic Therapies, Inc.

TAKEDA^{MD} et le logo de TAKEDA^{MD} sont des marques déposées de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

Le présent dépliant a été rédigé par Takeda Canada Inc.

Dernière révision : 2023-11-17

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT ENTYVIO® (en ti' vi oh)

vedolizumab pour injection sous-cutanée (SC) présenté sous forme de seringue préremplie à usage unique

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Entyvio®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'Entyvio®.

Pourquoi utilise-t-on Entyvio®?

Entyvio® est employé chez les adultes pour le traitement des signes et des symptômes de la :

- colite ulcéreuse active modérée à grave
- maladie de Crohn active modérée à grave

La colite ulcéreuse est une maladie inflammatoire touchant le gros intestin. La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire touchant le tractus gastro-intestinal. Si vous souffrez de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas assez bien à ces médicaments, votre médecin pourrait vous prescrire Entyvio® pour atténuer les signes et les symptômes de la maladie.

Comment Entyvio® agit-il?

La substance active d'Entyvio®, le vedolizumab, est un anticorps monoclonal. Entyvio® est un agent biologique sélectif de l'intestin qui se lie spécifiquement à une protéine appelée intégrine $\alpha_4\beta_7$, qui est présente sur certains globules blancs. L'intégrine $\alpha_4\beta_7$ peut accroître l'inflammation observée chez les patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn. Entyvio® agit en bloquant les intégrines $\alpha_4\beta_7$, ce qui réduit l'inflammation.

Quels sont les ingrédients d'Entyvio®?

Ingrédients médicinaux : vedolizumab

Ingrédients non médicinaux d'Entyvio® (pour administration SC) présenté sous forme de stylo prérempli / de seringue préremplie : acide citrique monohydraté, chlorhydrate de L-arginine, citrate de sodium dihydraté, eau stérile pour injection, L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine et polysorbate 80.

Entyvio® se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Entyvio® (pour administration IV) 300 mg/flacon pour perfusion intraveineuse

Entyvio® (pour administration SC) 108 mg/0,68 mL pour injection sous-cutanée (seringue préremplie ou stylo prérempli)

N'utilisez pas Entyvio® dans les cas suivant :

- vous êtes allergique au vedolizumab ou à l'un des autres composants d'Entyvio® (voir la section « Quels sont les ingrédients d'Entyvio®? »).
- vous présentez une infection active grave.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Entyvio®, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous présentez des signes de réaction allergique ou d'autre réaction à la perfusion, comme une respiration sifflante, de la difficulté à respirer, de l'urticaire, une enflure ou des étourdissements. Ces symptômes peuvent se manifester pendant ou plusieurs heures après la perfusion;
- si vous présentez une vision brouillée ou double, une perte de vision, de la difficulté à parler, une faiblesse dans un bras ou une jambe, un changement dans votre démarche ou des problèmes d'équilibre, un engourdissement persistant, une diminution de la sensation ou une perte de sensation, une perte de mémoire ou de la confusion. Tous ces cas peuvent être des symptômes d'une **maladie cérébrale grave et pouvant mettre la vie en danger** connue sous le nom de leucoencéphalopathie multifocale évolutive (LME);
- si vous présentez de nouveaux symptômes d'infection ou vos symptômes d'infection s'aggravent (frissons, tremblements ou fièvre élevée), vous êtes actuellement traité pour une infection ou vous présentez de nombreuses infections ou des infections récurrentes;
- si vous êtes atteint de tuberculose (TB) ou avez été en contact étroit avec une personne atteinte de TB. Votre médecin pourrait envisager de vous soumettre à un dépistage de la TB;
- si vous devez recevoir ou avez reçu récemment un vaccin. Entyvio® peut modifier la façon dont vous répondez à la vaccination;
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir. On ignore si Entyvio® est nocif pour l'enfant à naître. Parlez à votre médecin si vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. On ignore si Entyvio® est nocif pour votre enfant. Parlez à votre médecin pour savoir quelle est la meilleure façon de nourrir votre enfant pendant que vous recevez Entyvio®;
- si vous avez déjà pris ou vous prenez Tysabri® (natalizumab) ou Rituxan® (rituximab).

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Entyvio® ne doit pas être administré avec d'autres agents biologiques qui suppriment l'activité de votre système immunitaire, puisque ces agents n'ont pas été étudiés dans le cadre d'essais cliniques.

Comment utiliser Entyvio®?

L'utilisation d'Entyvio® n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans).

Au début du traitement, les doses initiales d'Entyvio® seront administrées par votre professionnel de la santé au moyen d'un goutte-à-goutte dans une veine de votre bras (perfusion intraveineuse) pendant environ 30 minutes. Après au moins 2 perfusions intraveineuses, vous pourrez commencer à recevoir Entyvio® au moyen d'une injection sous la peau (injection sous-cutanée).

La première dose sous-cutanée est administrée au moment de la prochaine perfusion intraveineuse prévue, puis la dose est administrée toutes les 2 semaines par la suite.

Le Programme d'aide aux patients ONEPath^{MD} de Takeda a été mis sur pied pour faciliter l'administration intraveineuse (IV) ou sous-cutanée (SC) d'Entyvio®. Le Programme OnePath^{MD} est offert partout au Canada par l'intermédiaire d'un réseau de professionnels de la santé qualifiés mandatés pour administrer Entyvio® et/ou enseigner la bonne technique d'administration de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour vous inscrire à ce programme.

Entyvio® (pour administration SC) :

La dose recommandée chez l'adulte est de 108 mg administrés par injection sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines.

Surdose

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'Entyvio®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

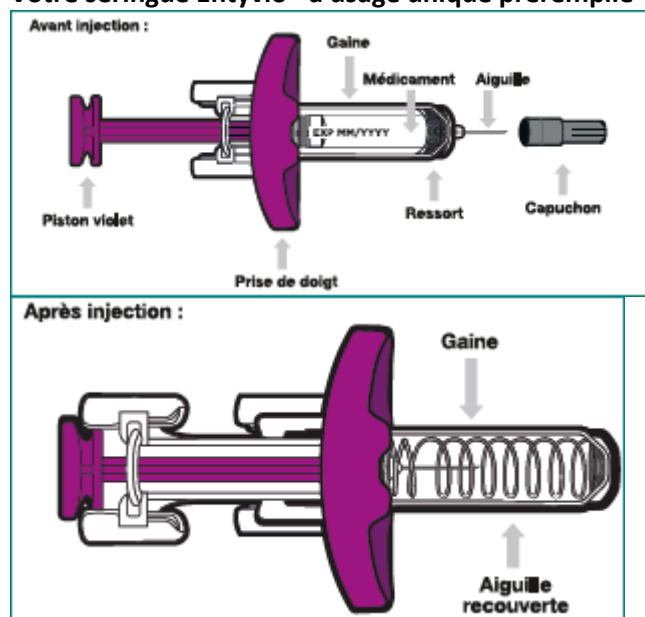
Entyvio® (pour administration SC) présenté sous forme de seringue préremplie :

Si vous oubliez ou manquez une injection d'Entyvio®, la prochaine dose doit être injectée aussitôt que possible, puis toutes les 2 semaines par la suite.

Mode d'emploi – Seringue préremplie Entyvio® pour injection sous-cutanée

Lisez et suivez les directives ci-dessous avant d'injecter le produit. Votre médecin ou votre professionnel de la santé vous expliquera la technique d'auto-injection. Ne tentez pas de vous injecter ce médicament vous-même si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la méthode de préparation et d'injection d'Entyvio®.

Votre seringue Entyvio® à usage unique préremplie



Chaque seringue préremplie est munie d'un embout protecteur, qui recouvrira automatiquement l'aiguille après que vous aurez appuyé sur le piston, aussi loin que possible, puis que vous l'aurez relâché.

1) Sur une surface plane et propre, rassemblez le matériel dont vous avez besoin en vue de l'injection.

- Sortez du réfrigérateur l'emballage contenant une ou plusieurs seringues préremplies.
 - Si vous ouvrez l'emballage pour la première fois, assurez-vous qu'il est scellé correctement.

- **N'utilisez pas** la ou les seringues préremplies si l'emballage que vous avez reçu est déchiré ou a été ouvert.
- Vérifiez la date de péremption indiquée sur l'emballage. **N'utilisez pas** la ou les seringues préremplies si la date est échue.
- Retirez une seringue préremplie de l'emballage. Si l'emballage contient une ou plusieurs autres seringues préremplies, remettez-le au réfrigérateur.



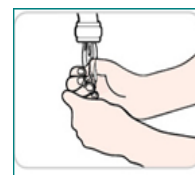
- Attendez **30 minutes** afin que la seringue préremplie atteigne la température ambiante avant de l'utiliser.
 - **N'essayez pas** de réchauffer la seringue préremplie d'une autre manière.
 - **Ne placez pas** la seringue préremplie sous la lumière directe du soleil.
 - **Ne retirez pas** la seringue préremplie du plateau avant d'être prêt à l'utiliser.

- Vous aurez également besoin du matériel suivant :

- 1 tampon imbibé d'alcool
- 1 compresse de gaze ou boule d'ouate
- 1 contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants

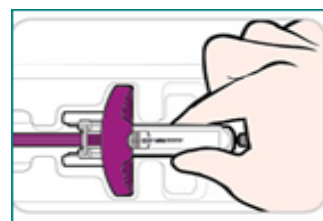


2) Lavez-vous les mains.

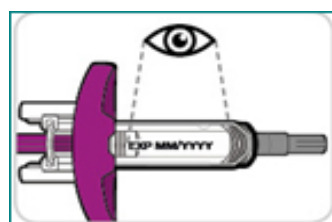


3) Examinez la seringue préremplie.

- Retirez l'opercule du plateau et sortez la seringue en la tenant par le corps.
 - **Ne touchez pas** au piston violet ou **ne sortez pas** la seringue du plateau en saisissant le piston violet.
 - **Ne retirez pas** le capuchon protecteur avant d'être prêt à injecter le médicament.
- Examinez la seringue préremplie pour déceler toute anomalie.
 - **N'utilisez pas** la seringue préremplie si l'une ou l'autre de ses composantes est endommagée.
- Vérifiez la solution; elle doit être incolore ou jaune.
 - **N'utilisez pas** la seringue préremplie si la solution est trouble ou contient des particules.
- Il est possible que vous voyiez des bulles d'air dans la seringue préremplie. Cela est normal.
 - **N'essayez pas** de les expulser de la seringue préremplie.
 - **N'agitez pas** la seringue préremplie.

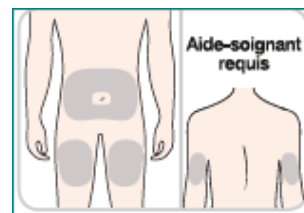


- Vérifiez la date de péremption indiquée sur la seringue préremplie.
 - **Ne l'utilisez pas** si la date est échue.

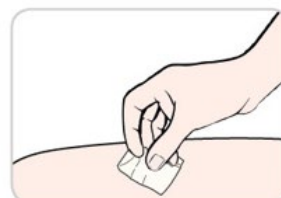


4) Préparez le point d'injection.

- **Choisissez une zone** sur votre corps parmi les suivantes :
- devant des cuisses; ou
- l'abdomen, à l'exception d'un périmètre de 5 cm (2 po) autour du nombril; ou
- la face arrière du haut des bras (vous aurez besoin de l'aide d'une autre personne si vous choisissez d'injecter le médicament à l'arrière d'un bras).



- Changez de point d'injection d'une fois à l'autre.
 - **N'injectez pas** le médicament dans les grains de beauté, les cicatrices, les ecchymoses (des « bleus ») ni dans des endroits où la peau est sensible, rouge, dure ou contusionnée.
- Nettoyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. Laissez la peau sécher avant de procéder à l'injection.
 - **Ne touchez plus** au site d'injection avant d'effectuer l'injection.



5) Procédez à l'injection d'Entyvio®.

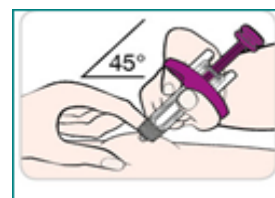
- Tirez en ligne droite sur l'embout protecteur de l'aiguille.
 - **Ne touchez pas** au piston violet ou **n'essayez pas** de tirer dessus.
 - Vous pourriez voir une goutte de liquide au bout de l'aiguille. Cela est normal.
 - **Ne touchez pas** à l'aiguille ou ne tentez pas de remettre le capuchon dessus.
 - **N'utilisez pas** une seringue préremplie que vous avez laissé tomber par mégarde.
 - **N'utilisez pas** une seringue préremplie dont l'aiguille est courbée ou cassée.
- Jetez le capuchon.



- Tenez la seringue préremplie d'une main, et de l'autre, pincez la peau autour du point d'injection.
- Maintenez le petit bourrelet de peau ainsi formé jusqu'à ce que l'injection soit terminée.



- Piquez l'aiguille dans la peau pincée, selon un angle de **45°** jusqu'à ce que l'aiguille soit entièrement sous la peau.



- **Enfoncez le piston le plus loin possible** de manière à injecter tout le médicament.
- Continuez d'exercer une pression sur le piston et retirez l'aiguille de la peau.



- **Retirez votre pouce du piston**, cela permet l'activation du dispositif de protection de l'aiguille.
- Un léger saignement peut survenir au point d'injection. Si c'est le cas, vous pouvez presser un tampon d'ouate ou une gaze sur le point d'injection.



6) Mettez votre matériel usagé au rebut.

- Placez la seringue préremplie usagée dans un contenant résistant aux perforations approuvé pour l'élimination des objets pointus tout de suite après l'avoir utilisée.
 - Respectez les règlements de votre municipalité régissant l'élimination des objets pointus.

Le reste du matériel peut être jeté avec vos ordures ménagères.



Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Entyvio®?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Entyvio®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Avisez votre professionnel de la santé immédiatement en cas de symptôme de réaction allergique.

En cas de réaction allergique, il est possible que vous ayez besoin d'un traitement.

Les effets secondaires les plus fréquents d'Entyvio® sont les suivants : rhinopharyngite, arthralgie, maux de tête, nausées, fièvre, infection des voies respiratoires supérieures, fatigue, toux et réactions au point d'injection (avec Entyvio® pour administration SC).

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Réactions à la perfusion et réactions allergiques, symptômes tels qu'éruptions cutanées, démangeaisons, enflure des lèvres, de la langue, de la gorge ou du visage, essoufflement ou difficulté à respirer, respiration sifflante, étourdissements, sensation de chaleur ou palpitations (sensation de battements cardiaques rapides).			✓
Infection, symptômes d'infection, notamment fièvre, frissons, douleurs musculaires, toux, essoufflement, écoulement nasal, mal de gorge, présence de zones rouges ou douloureuses sur la peau ou de plaies sur le corps, fatigue ou douleur à la miction.	✓		
RARE			
Problèmes de foie. Les symptômes comprennent : fatigue, perte d'appétit,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
douleur du côté droit de l'estomac, urine foncée, jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse).			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Entyvio® (pour administration SC) présenté sous forme de seringue préremplie

Conserver la seringue préremplie Entyvio® au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver la ou les seringues dans leur emballage pour les protéger de la lumière.

Au besoin, la seringue préremplie peut rester hors du réfrigérateur, à l'abri de la lumière, à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période maximale de 7 jours. Ne pas utiliser la seringue préremplie si elle est demeurée hors du réfrigérateur pendant plus de 7 jours.

- Ne pas congeler Entyvio®.
- Ne pas utiliser ce médicament après sa date d'expiration qui est indiquée sur l'emballage après EXP.
- Ne pas administrer le médicament s'il contient des particules visibles ou s'il est décoloré (la solution doit être incolore ou jaune).
- Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées, et il faut éviter de les mettre aux ordures ménagères. Demandez à votre professionnel de la santé de vous expliquer la marche à suivre pour mettre au rebut les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Entyvio® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.

Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.takeda.com/fr-ca/), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-268-2772.

Entyvio® est une marque déposée de Millennium Pharmaceuticals, Inc.

ONEPATH^{MD} et le logo de ONEPATH^{MD} sont des marques de commerce de Shire Human Genetic Therapies, Inc.

TAKEDA^{MD} et le logo de TAKEDA^{MD} sont des marques déposées de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

Le présent dépliant a été rédigé par Takeda Canada Inc.

Dernière révision : 2023-11-17