

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

teduglutide

REVESTIVE 1,25 et 5 mg,**poudre et solvant pour solution injectable****Réévaluation****Adopté par la Commission de la transparence le 24 avril 2024**

- **Syndrome du grêle court**
- **Adolescent / Enfant (≥ 1 an)**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement des enfants âgés de 1 an et plus et des adolescents ayant un syndrome du grêle court après une phase d'adaptation de 6 à 12 mois en NP (nutrition parentérale) et pour lesquels les possibilités d'adaptation n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la NP.

Place dans la stratégie thérapeutique	REVESTIVE est un analogue du GLP-2 qui peut être utilisé chez enfants de plus de 1 an et les adolescents ayant un syndrome du grêle court, après une phase d'adaptation de 6 à 12 mois en NP (nutrition parentérale) et pour lesquels les possibilités d'adaptation n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la NP.
Service médical rendu (SMR)	Le SMR reste important dans l'indication AMM chez l'enfant âgé de 1 an et plus et chez l'adolescent.
Intérêt de santé publique (ISP)	Pas d'impact supplémentaire attendu sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des résultats d'efficacité issus de nouvelles études cliniques dont certaines réalisées en pratique clinique courante en France, de faible niveau de preuve, mais cohérents avec les données précédemment évaluées, avec une efficacité de REVESTIVE (teduglutide) sur la réduction du volume de nutrition parentérale nécessaire pouvant permettre de réduire d'une journée par semaine la nutrition parentérale, et donc un bénéfice sur leur qualité de vie, – d'un sevrage de la nutrition parentérale observé sous teduglutide chez quelques enfants, – de l'absence d'impact établi sur la morbi-mortalité, – du profil de tolérance du teduglutide (effets indésirables fréquents mais non sévères) et de la nécessité de surveillance des patients traités par teduglutide (pour la détection par endoscopie notamment de polypes), <p>la Commission considère que REVESTIVE 1,25 mg et 5 mg (teduglutide) apporte une amélioration du service médical rendu faible (de niveau IV) chez les enfants</p>

	âgés de plus de 1 an et les adolescents ayant un syndrome du grêle court, en nutrition parentérale depuis plusieurs mois, et pour lesquels les possibilités d'adaptation n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la nutrition parentérale.
Population cible	La population cible serait de l'ordre de 100 enfants et adolescents en France.
Recommandations particulières	<p>La Commission recommande le maintien de l'inscription de REVESTIVE sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et aux Collectivités.</p> <p>Conditionnements</p> <p>La Commission rappelle que, conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle a recommandé pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.</p> <p>Par conséquent, les boîtes de 28 flacons de 5 mg de poudre + 28 seringues pré-remplies de 0,5 mL de solvant présentées dans ce dossier ne sont pas adaptées aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement, et ne respectent donc pas ces recommandations.</p> <p>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission recommande que la prescription soit instaurée et renouvelée annuellement par les praticiens des centres agréés de nutrition parentérale et après que toutes les mesures nécessaires à l'obtention d'un sevrage en nutrition parentérale aient été mises en œuvre.</p>

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	9
2.4 Synthèse des données d'efficacité chez l'enfant (1 à 17 ans)	9
2.4.1 Rappel des données cliniques déjà examinées par la Commission	9
2.5 Nouvelles données disponibles	11
2.5.1 Nouvelles données d'efficacité	11
2.5.2 Autres données	15
2.6 Profil de tolérance	16
2.6.1 Données sur le profil de tolérance du teduglutide issues des nouvelles études chez l'enfant	16
2.6.2 Données issues du RCP actualisé	19
2.6.3 Données issues du PGR	20
2.6.4 Données issues des PSUR	21
2.7 Données d'utilisation	21
2.7.1 Données en conditions réelles d'utilisation	21
2.7.2 Autres données	23
2.8 Modification du parcours de soins	23
3. Discussion	23
4. Conclusions de la Commission de la Transparence	24
4.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	24
4.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	25
4.3 Service Médical Rendu	25
4.4 Amélioration du Service Médical Rendu	26
4.5 Population cible	26
4.6 Demande de données	27
4.7 Autres recommandations de la Commission	27

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – Avril 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande du laboratoire
Précisions	Il s'agit d'une demande de réévaluation par le laboratoire chez l'adulte et l'enfant âgé de 1 an et plus, suite à la mise à disposition de nouvelles données dont celles demandées par la Commission lors de son évaluation en 2014.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « REVESTIVE est indiqué dans le traitement des patients de 4 mois d'âge gestationnel corrigé et plus présentant un syndrome du grêle court (SGC). Les patients doivent être en état stable après la période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale. »
DCI (code ATC)	teduglutide (A16AX08)
Présentations concernées	<p>REVESTIVE 1,25 mg, poudre et solvant pour solution injectable</p> <ul style="list-style-type: none"> – 28 flacon(s) en verre de 1,25 mg - 28 seringue(s) préremplie(s) en verre de 0,5 ml avec piston(s) (CIP : 34009 301 150 5 3) <p>REVESTIVE 5 mg, poudre et solvant pour solution injectable</p> <ul style="list-style-type: none"> – 28 flacon(s) en verre - 28 seringue(s) préremplie(s) en verre de 0,5 ml avec 6 piston(s) (CIP : 34009 277 220 9 7)
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p> <p>Liste en sus SSR (CSP L. 162-23-6)</p>
Laboratoire	TAKEDA FRANCE SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 30 août 2012</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 29/06/2016 : extension chez l'enfant âgé de 1 an et plus et chez l'adolescent – 19/06/2023 : extension chez l'enfant de 4 à 12 mois d'âge gestationnel corrigé <p>Plan de Gestion des Risques et études additionnelles dans le cadre de l'AMM : registre international du syndrome du grêle court, étude non interventionnelle de sécurité.</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : gastro-entérologue, médecins compétents en nutrition – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge du SGC. Le traitement ne doit pas être instauré avant qu'il ne soit raisonnablement prévisible que le patient soit stable suite à la période d'adaptation intestinale. Les apports liquidiens et nutritionnels intraveineux doivent être optimisés et stabilisés avant le début du traitement. L'évaluation clinique par le médecin devra prendre en compte les objectifs du traitement et les choix individuels du patient. En l'absence d'amélioration de l'état général du patient, le traitement doit être arrêté. L'efficacité et la sécurité

doivent faire l'objet chez tous les patients d'une surveillance étroite régulière conformément aux recommandations thérapeutiques.

Population pédiatrique (âge \geq 4 mois)

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge du SGC chez les patients pédiatriques. La dose recommandée de REVESTIVE chez les enfants et les adolescents (âgés de 4 mois d'âge gestationnel corrigé jusqu'à 17 ans) est de 0,05 mg/kg de poids corporel une fois par jour. Le volume à injecter en fonction du poids corporel en cas d'utilisation du flacon du dosage à 1,25 mg est présenté dans le tableau 1 ci-dessous. Pour les patients ayant un poids $>$ 20 kg, le flacon du dosage à 5 mg doit être utilisé. En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être injectée dès que possible le même jour. Une durée de traitement de 6 mois est recommandée, après laquelle l'effet du traitement doit être évalué. Chez les enfants de moins de deux ans, le traitement doit être évalué après 12 semaines.

Pour les patients pédiatriques pesant plus de 20 kg, le flacon du dosage à 5 mg doit être utilisé. Consulter le résumé des caractéristiques du produit de REVESTIVE 5 mg poudre et solvant pour solution injectable pour les informations relatives à la posologie en fonction du poids.

Populations particulières

Insuffisance rénale : aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale légère. Chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min) ou au stade terminal, la dose quotidienne doit être réduite de 50 %.

Insuffisance hépatique : aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, sur la base d'une étude menée chez des sujets adultes au stade B de Child-Pugh. REVESTIVE n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit d'un analogue de synthèse du GLP-2 humain (glucagon-like peptide-2).

<p>Information au niveau international</p>	<p>REVESTIVE (teduglutide), commercialisé sous le nom de marque GATTEX aux Etats-Unis, dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication : « GATTEX is a glucagon-like peptide-2 (GLP-2) analog indicated for the treatment of adults and pediatric patients 1 year of age and older with Short Bowel Syndrome (SBS) who are dependent on parenteral support. ». (indication chez les adultes : décembre 2012 ; indication pédiatrique : mai 2019).</p> <p>→ Prise en charge dans l'Union européenne</p> <table border="1" data-bbox="416 454 1430 1048"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pays</th> <th colspan="2">Prise en charge</th> </tr> <tr> <th>Oui/Non/En cours Si non, pourquoi*</th> <th>Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Royaume-Uni</td> <td>Oui</td> <td>Population de l'AMM</td> </tr> <tr> <td>Allemagne</td> <td>Oui</td> <td>Population de l'AMM</td> </tr> <tr> <td>Pays-Bas</td> <td>Non (refus de prise en charge en lien avec le maintien d'une dépendance à la NP chez les patients et l'absence d'impact positif sur la qualité de vie démontré à la date de l'évaluation (31/08/2018))</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Belgique</td> <td>Oui</td> <td>Population de l'AMM</td> </tr> <tr> <td>Espagne</td> <td>Oui</td> <td>Population de l'AMM</td> </tr> <tr> <td>Italie</td> <td>Oui</td> <td>Population de l'AMM</td> </tr> </tbody> </table>	Pays	Prise en charge		Oui/Non/En cours Si non, pourquoi*	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte	Royaume-Uni	Oui	Population de l'AMM	Allemagne	Oui	Population de l'AMM	Pays-Bas	Non (refus de prise en charge en lien avec le maintien d'une dépendance à la NP chez les patients et l'absence d'impact positif sur la qualité de vie démontré à la date de l'évaluation (31/08/2018))		Belgique	Oui	Population de l'AMM	Espagne	Oui	Population de l'AMM	Italie	Oui	Population de l'AMM
Pays	Prise en charge																							
	Oui/Non/En cours Si non, pourquoi*	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte																						
Royaume-Uni	Oui	Population de l'AMM																						
Allemagne	Oui	Population de l'AMM																						
Pays-Bas	Non (refus de prise en charge en lien avec le maintien d'une dépendance à la NP chez les patients et l'absence d'impact positif sur la qualité de vie démontré à la date de l'évaluation (31/08/2018))																							
Belgique	Oui	Population de l'AMM																						
Espagne	Oui	Population de l'AMM																						
Italie	Oui	Population de l'AMM																						
<p>Rappel des évaluations précédentes</p>	<p>Chez l'enfant âgé de 1 an et plus, et chez l'adolescent, la CT a déjà évalué REVESTIVE (teduglutide) et lui a octroyé un SMR important et un ASMR III chez les enfants à partir d'un an et les adolescents, ayant un syndrome du grêle court, en nutrition parentérale depuis plusieurs mois et pour lesquels les possibilités d'adaptation n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la nutrition parentérale. (Avis du 08/03/2017).</p>																							
<p>Evaluation par la Commission</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 10 avril 2024. • Date d'adoption : 24 avril 2024. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : Oui 																							

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le syndrome du grêle court (SGC) est à l'origine d'une insuffisance intestinale définie par l'incapacité du tube digestif à assurer des apports protéino-énergétiques, hydro-électrolytiques et en micronutriments. Il est secondaire à une résection intestinale laissant en place moins de 150 à 200 cm d'intestin grêle post-duodéal. On distingue trois types de SGC en fonction du montage anatomique de l'intestin restant en place : entérostomie terminale (type I), anastomose jéjuno-colique (type II), anastomose jéjuno-iléo-colique (type III). Chez l'enfant, le SGC est secondaire à une résection majeure de l'intestin grêle consécutive à des anomalies congénitales (volvulus de l'intestin grêle, atrésie intestinale, laparochisis, maladie de Hirschsprung étendue à l'intestin grêle) ou à une maladie intestinale acquise comme

l'entérocolite ulcéro-nécrosante. La cause la plus fréquente de SGC en France chez l'enfant est le volvulus sur mésentère commun.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les conséquences fonctionnelles de cette résection dépendent de la longueur et de la nature (jéjunum ou iléon) de l'intestin réséqué, de la préservation de la valvule iléo-cæcale et surtout, du côlon ainsi que de la qualité motrice du grêle résiduel. Les manifestations cliniques secondaires à une malabsorption intestinale sont : une diarrhée, une stéatorrhée, des troubles hydroélectrolytiques et une malnutrition protéino-énergétique grave. Elles peuvent conduire à une incapacité chez l'enfant à maintenir une croissance et un développement normaux. La prise en charge de cette insuffisance intestinale repose sur la mise en place précoce d'une nutrition parentérale, afin d'éviter la dénutrition. Les semaines suivant la résection intestinale sont marquées par des pertes digestives importantes d'eau et d'électrolytes, majorées par une hypersécrétion gastrique. A ce stade, une nutrition parentérale précoce, adaptée à chaque patient, est nécessaire. Les antisécrétoires de type anti-H2 (ranitidine) peuvent être ajoutés au mélange de nutrition parentérale.

Après cette phase aiguë, le caractère chronique de la malabsorption intestinale nécessite que la nutrition parentérale soit poursuivie pendant des mois ou des années. Le sevrage en nutrition parentérale des patients est possible grâce au processus physiologique d'adaptation intestinale. La capacité d'adaptation dépend de la longueur et de l'état fonctionnel du grêle restant, ainsi que de l'âge du patient.

Bien que la NP soit le traitement de référence pour les patients ayant un SGC, cette dernière peut avoir un impact important sur leur qualité de vie et être à l'origine de complications. On distingue les complications liées à l'accès veineux central des complications dites métaboliques. L'infection liée au cathéter veineux central nécessaire à la NP représente l'une de ses principales complications. Les infections et thromboses sur cathéter augmentent significativement la mortalité des patients sous NP. Les multiples manipulations de la ligne veineuse, du cathéter et du pansement, sont autant de facteurs de risque de survenue d'une infection liée au cathéter veineux central. Plus la dépendance à la NP est élevée, plus le risque de complications augmente.

Épidémiologie

Le syndrome de l'intestin court (SBS) est une maladie rare. Selon l'EPAR, les estimations de l'incidence et de la prévalence du SBS chez les enfants et les adultes sont difficiles à réaliser. La plupart des estimations sont basées sur des données décrivant des patients nécessitant une nutrition parentérale à domicile (NPD) à long terme pour le SBS. La NPD peut être utilisée comme un proxy en cas d'insuffisance intestinale grave. Des enquêtes sur la NPD en Europe ont indiqué une incidence de 2 à 3 patients par million et une prévalence d'environ 4 par million avec une large fourchette¹.

Si on considère que le SGC touche 35 % des patients sous nutrition parentérale à long terme, sa prévalence serait de 1,4 cas pour 1 million de personnes. Cette prévalence a tendance à augmenter et il existe une forte variabilité entre pays². La proportion de patients qui ont subi une résection intestinale et qui souffrent d'un SGC, est estimée à 15 %. Pour environ 75 % d'entre eux, il s'agit d'une résection de l'intestin grêle importante, mais unique. Les 25 % restants ont été opérés plusieurs fois³.

² JeppesenPB. Spectrum of short bowel syndrome in adults: intestinal insufficiency to intestinal failure. J Parenter Enter Nutr 2014 ; 38:S8-13.

³ JeppesenPB. Spectrum of short bowel syndrome in adults: intestinal insufficiency to intestinal failure. J Parenter Enter Nutr 2014 ; 38:S8-13.

⁴ Massironi S, Cavalcoli F, Rausa E, et al. Understanding short bowel syndrome: current status and future perspectives. Dig Liver Dis 2020;52:253-61.

L'incidence du SGC serait donc en Europe de deux cas par million d'habitants et par an⁴. Selon Orphanet, la prévalence en Europe du SGC, était, au 1er janvier 2020, de 20 cas par million d'habitants.

Chez l'enfant, des données canadiennes de 2005 rapportent une incidence globale de 22,1 pour 1 000 admissions en Unité de Néonatalogie et 24,5 pour 100 000 naissances⁵. Aux Etats-Unis, l'incidence annuelle estimée est de 3 à 5/ 100 000 naissances⁶. Rapporté au nombre de 726 000 naissances au 1er janvier 2023, en France⁷, ces estimations correspondraient à 22 à 36 nouveaux cas par an.

2.2 Prise en charge actuelle

L'utilisation précoce de l'axe digestif, de préférence par voie orale, est l'une des principales conditions pour stimuler l'adaptation intestinale. La régulation de l'absorption intestinale, de la vidange gastrique et de la prise alimentaire sont contrôlées en grande partie par des neurohormones gastro-intestinales ou entéro-peptides, elles-mêmes stimulées par la prise alimentaire : gastrine, ghréline, sécrétions pancréatiques, IGF-1, peptide YY, GLP-1 et GLP-2. Certains patients ayant une insuffisance intestinale sont capables de compenser leur malabsorption par une augmentation de la prise orale ou entérale. L'insuffisance intestinale est, dans 50 % des cas, transitoire. Dans les autres cas, elle est définitive. Ceci peut être identifié après la phase d'adaptation de 6 à 12 mois qui suit la résection du grêle. Trois facteurs permettent de prédire la survenue d'une insuffisance intestinale définitive : longueur du grêle restant (1 m pour le type I, 60 cm pour le type II et 30 cm pour le type III), durée de dépendance à la nutrition parentérale (> 2 ans) et taux plasmatique de citrulline (< 20 µmol/L).

L'alimentation orale doit donc être favorisée. Néanmoins, la nutrition parentérale doit être mise en place précocement et non après échec de l'autonomie orale. En entérostomie terminale, des débits de stomie > 2L/24h malgré la supplémentation sodée orale, le traitement antisécrétoire et les ralentisseurs sont généralement une indication à la nutrition parentérale. Elle constitue par ailleurs le traitement de première intention des patients en insuffisance intestinale permanente, et doit être adaptée à chaque patient selon son coefficient d'autonomie orale ainsi que comporter plus d'1 g/kg de protéides. L'administration de la nutrition parentérale s'effectue de façon discontinue sur 10 à 16h. Outre les risques infectieux et mécaniques, la nutrition parentérale prolongée est associée à des complications métaboliques et notamment une hépatopathie, dont le risque peut être limité par une adaptation de la perfusion (non hypercalorique et sans excès de lipides).

La prise en charge des enfants atteints de SGC doit être coordonnée en France par l'un des 7 centres agréés de NPAD (nutrition parentérale à domicile) en pédiatrie. Malgré une prise en charge nutritionnelle optimale, certains enfants peuvent rester dépendants d'une nutrition parentérale à long terme, voire définitivement.

Actuellement, la mortalité associée au SGC est la plupart du temps liée aux complications de la nutrition parentérale (infection sur cathéter et complications hépatiques). Les techniques d'allongement intestinal permettent un gain d'autonomie mais, la plupart du temps, ne permettent pas le sevrage de la nutrition parentérale. La transplantation intestinale n'est proposée qu'en cas de complications limitant ou empêchant la poursuite de la nutrition parentérale. La survie des patients sous nutrition parentérale a été estimée à 94 % à un an et 73 % à trois ans. Selon une étude récente, un haut degré de

⁴ Pironi L, Corcos O, Forbes A, et al. Intestinal failure in adults: recommendations from the ESPEN expert groups. Clin Nutr Edinb Scotl 2018;37:1798-1809.

⁵ Wales PW et al. Neonatal short bowel syndrome: a cohort study. J Pediatr Surg 2005;40(5):755-62.

⁶ Squires RH et al. Natural history of pediatric intestinal failure: initial report from the Pediatric Intestinal Failure Consortium. J Pediatr 2012;161(4):723-8.

⁷ INSEE - Démographie - Nombre de naissances vivantes - France - <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001641601#Telechargement>

dépendance à la nutrition parentérale serait un facteur péjoratif de la survie, notamment en cas d'occlusion chronique intestinale empêchant l'hyperphagie.

La prise en charge comporte également : une alimentation hypercalorique et hyperprotidique ; le traitement médico-chirurgical de la diarrhée : ralentisseurs du transit, IPP, cholestyramine, acide ursodésoxycholique, carbonate de calcium, antibiothérapie, octréotide, voire mise en place d'une anse jéjunale antipéristaltique en l'absence d'iléon et le traitement des complications spécifiques du SGC : l'encéphalopathie D-lactique et la lithiase rénale pourraient notamment être prévenues par un régime diététique limitant la fermentation, pauvre en oxalates et par une prise de calcium à forte doses.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Il n'existe aucun autre traitement médicamenteux pour les patients atteints de syndrome du grêle court dépendants de la nutrition parentérale après une période d'adaptation post-opératoire.

→ Traitements non-médicamenteux

Soins de support par nutrition parentérale : alimentation hypercalorique et hyperprotidique ; traitement médico-chirurgical de la diarrhée et le traitement des complications spécifiques du SGC.

Des techniques chirurgicales d'allongement du grêle peuvent aussi être proposées.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par la nutrition parentérale et les soins de support, et par la chirurgie, chez les enfants âgés de 1 an et plus et les adolescents ayant un syndrome du grêle court à l'origine d'une insuffisance intestinale chronique.

2.4 Synthèse des données d'efficacité chez l'enfant (1 à 17 ans)

2.4.1 Rappel des données cliniques déjà examinées par la Commission

Selon l'avis de la Commission du 8/03/2017

L'examen de la demande d'extension d'indication de REVESTIVE dans le traitement du syndrome du grêle court (SGC) chez les enfants âgés de 1 à 17 ans sous nutrition parentérale stable a reposé sur l'étude **TED-C13-003** de phase III, non randomisée, en ouvert. Les patients ont été traités sur une période de 12 semaines et ont été répartis en 4 groupes : traitement conventionnel (n=5), teduglutide 0,0125 mg/kg/j (n=8), teduglutide 0,025 mg/kg/j (n=14) et teduglutide 0,05 mg/kg/j (n=15). La médiane d'âge des patients inclus était de 2 ans dans le groupe recevant le traitement conventionnel et environ 4 ans dans les groupes traités par teduglutide. A la 12ème semaine, 10 patients sur les 14 du groupe 0,025 mg/kg/jour et 8 sur les 15 du groupe 0,05 mg/kg/jour ont réduit d'au moins 20 % leurs apports en nutrition parentérale. Cette réduction a été rapportée par un patient sur les huit du groupe 0,0125 mg/kg/jour et aucun du groupe de traitement conventionnel. Un patient du groupe teduglutide 0,025 mg/kg/jour (n=12) et 4 patients du groupe 0,05 mg/kg/jour (n=12) ont atteint une réduction hebdomadaire d'au moins 3 jours de nutrition parentérale. Trois patients du groupe teduglutide 0,05 mg/kg/jour (n=15) et un seul du groupe 0,025 mg/kg/jour (n=14) ont été sevrés de nutrition parentérale. Après une période de sevrage de 4 semaines, le support nutritionnel parentéral a été réinstauré chez deux de ces patients. Aucun événement indésirable inattendu n'a été observé chez les enfants inclus et traités par teduglutide pendant 12 semaines. Les données de sécurité à long terme ne sont pas disponibles pour la population pédiatrique.

Remarques : la demande de REVESTIVE s'appuie sur une étude, dont le niveau de preuve est faible, non randomisée, en ouvert, en l'absence de hiérarchisation de l'analyse des critères de jugement et d'analyse comparative : ces résultats ne peuvent donc être considérés qu'exploratoires. La période d'étude de 12 semaines ne permet pas d'évaluer les effets du teduglutide en termes d'efficacité et de tolérance à long terme. Au vu des résultats observés sur la réduction du volume de perfusions équivalent à la réduction d'une journée des besoins hebdomadaires en NP, et en l'absence de données sur la réduction des symptômes digestifs, sur la réduction des complications associées à la nutrition parentérale (infections et thromboses veineuses liées au cathéter, complications métaboliques et altération des fonctions hépatiques) et considérant le peu de données disponibles sur le sevrage en NP, il ne peut être attendu d'impact de REVESTIVE sur la morbidité des patients traités. En réduisant faiblement le degré de dépendance à la nutrition parentérale à domicile, un impact sur la qualité de vie pourrait être présumé. Cependant, en l'absence de données spécifiques sur la qualité de vie et au regard des événements indésirables rapportés, l'impact de REVESTIVE sur la qualité de vie ne peut être quantifié. Par ailleurs, la transposabilité des résultats des études cliniques à la pratique courante est limitée compte tenu de la durée de l'étude de phase III.

En conséquence, REVESTIVE n'apporte pas de réponse au besoin médical non couvert identifié.

De plus, le laboratoire a fourni le protocole d'une étude en ouvert monocentrique française visant à évaluer l'efficacité de REVESTIVE chez les enfants atteints de SGC et sous nutrition parentérale à domicile. Le recrutement des patients n'a pas encore commencé. Enfin, une étude observationnelle (TED-R13-002) des patients atteints du syndrome du grêle court est en cours. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le profil de sécurité à long terme des patients traités par teduglutide (pour les adultes et les enfants), notamment de suivre la survenue de cancer colorectal. Cette étude prévoit une période d'inclusion de 5 ans et une période de suivi de 10 ans.

Recommandations

Conditionnements : la Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement. Par conséquent, les boîtes de 28 flacons de 5 mg de poudre + 28 seringues préremplies de 0,5 mL de solvant présentées dans ce dossier, ne sont pas adaptées aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement, et ne respectent donc pas ces recommandations.

Demandes particulières inhérentes à la prise en charge : la Commission recommande que la prescription soit instaurée et renouvelée annuellement par les praticiens des centres agréés de nutrition parentérale et après que toutes les mesures nécessaires à l'obtention d'un sevrage en nutrition parentérale aient été mises en œuvre.

Demandes de données : la Commission demande à ce que les enfants et les adolescents traités par REVESTIVE soient inclus dans l'étude observationnelle **TED-R13-002**, comme prévu dans le protocole.

Compte tenu de l'absence de données sur l'effet à long terme de REVESTIVE dans cette population, la Commission souhaite être destinataire des données issues de cette étude, et notamment, la fréquence de sevrage de la nutrition parentérale, des complications liées à la nutrition parentérale, la survie, la tolérance du médicament, en particulier sur la survenue de cancers digestifs. La Commission souhaite de plus être informée du calendrier prévisionnel de soumission des données intermédiaires.

2.5 Nouvelles données disponibles

La demande de réévaluation de REVESTIVE (teduglutide) chez l'enfant âgé de 1 à 17 ans s'appuie sur :

des études interventionnelles :

- une étude de phase III de supériorité **TED-C14-006**, multicentrique, prospective, évaluant de façon non randomisée, en ouvert, l'efficacité, la tolérance et le profil pharmacodynamique et pharmacocinétique après 24 semaines du teduglutide versus traitement conventionnel chez des nourrissons et des enfants atteints de SGC et dépendants de NP ; seul le choix de la dose du teduglutide (0.025 vs 0.05 mg/kg) était randomisé, en double aveugle.
- une étude non comparative de phase IV **REVE**, monobras et monocentrique (française), prospective, évaluant l'efficacité du teduglutide après 48 semaines de traitement chez des patients pédiatriques, des enfants et des adolescents ayant un SGC dépendants de la NP (étude académique soutenue par Takeda).
- deux études de tolérance non comparatives :
 - l'étude de phase III **SHP633-303**, monobras, multicentrique, rétrospective et prospective dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme et la sécurité d'emploi jusqu'à 168 semaines supplémentaires chez les enfants ayant terminé l'étude TED-C13-003 ;
 - l'étude de phase III **SHP633-304** : **monobras**, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance et la sécurité d'emploi à long terme jusqu'à 46 mois supplémentaires de traitement chez les nourrissons et les enfants ayant terminé les études TED-C14-006 et SHP633-301.

des études non comparatives faites en conditions réelle d'utilisation :

- cohorte observationnelle française **MUSIC 1A (cohorte « enfants »)**, descriptive et analytique, rétrospective sur base des dossiers patients, monocentrique dans un des centres agréé NPAD pédiatrique en France (Hôpital Necker), évaluant l'efficacité et la tolérance du teduglutide chez des enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans atteints de SGC nécessitant le recours à la NP (étude académique soutenue par Takeda).
- registre international **TED-R13-002 (cohorte globale « enfants »)** : cohorte descriptive, prospective, multicentrique, évaluant la tolérance et l'efficacité long terme du teduglutide chez des patients adultes et des enfants atteints de SGC avec insuffisance intestinale, traités et suivis pendant 10 ans, et groupe de patients non traités. Compte tenu de la taille de la cohorte d'enfants incluse dans l'étude, une analyse spécifique a été réalisée dans ce groupe.

2.5.1 Nouvelles données d'efficacité

On ne dispose toujours pas d'essai contrôlé et randomisé chez l'enfant.

– Etude comparative randomisée mais sans groupe contrôle

2.5.1.1 Etude clinique TED-C14-006⁸

Objectifs et schéma de l'étude

L'objectif principal était d'évaluer la tolérance, l'efficacité et le profil pharmacodynamique et pharmacocinétique du teduglutide versus traitement conventionnel, chez des enfants et adolescents jusqu'à 17 ans atteints de syndrome de grêle court et dépendants de NP. Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III de supériorité, comparative, en 3 groupes parallèles : les groupes teduglutide et groupe

⁸ Kocoshis SA et al. Safety and Efficacy of Teduglutide in Pediatric Patients With Intestinal Failure due to Short Bowel Syndrome: A 24-Week, Phase III Study. JPEN 2020;44(4):621-631.

traitement conventionnel ont été constitués de façon non randomisée et en ouvert, seuls les groupes de dose de teduglutide ont été randomisés en double-aveugle.

Méthodologie

L'étude comporte une période de sélection de 2 semaines au minimum, de traitement de 24 semaines et un suivi de 4 semaines. Il y a deux bras de traitement : teduglutide, en association au traitement conventionnel, à l'une des deux doses (0,05 mg/kg/jour ou 0,025 mg/kg/jour (hors AMM) ou traitement conventionnel. Au cours de la période de sélection, les patients choisissaient dans quel bras ils souhaitaient être inclus (teduglutide ou traitement conventionnel). Les patients ayant choisi le teduglutide ont été ensuite randomisés (1:1) en double aveugle pour recevoir l'une des deux doses. La randomisation dans les deux groupes de doses de teduglutide a été stratifiée selon l'âge (<1 an, entre 1 et <12 ans, entre 12 et <17 ans et entre 17 et <18 ans). L'objectif était d'inclure au moins 1 patient de moins de 1 an et 2 sujets de 12 à 17 ans dans chaque groupe de traitement.

Population

Il était initialement prévu qu'environ 26 patients soient inclus dans chaque bras teduglutide et au moins 8 patients dans le bras traitement conventionnel. Au total, 59 patients ont été inclus : 26 dans le groupe teduglutide 0,05 mg/kg/jour, 24 dans le groupe teduglutide 0,025 mg/kg/jour et 9 dans le groupe traitement conventionnel. Les 59 enfants ont terminé l'étude jusqu'à la semaine 28. L'âge moyen des enfants à l'inclusion était de 6,2 ans dans le groupe teduglutide 0,05 mg/kg/jour et de 5,7 ans dans le groupe traitement conventionnel. La majorité étaient des garçons âgés entre 1 et 12 ans.

Résultats d'efficacité

Toutes les analyses sont descriptives. Aucune hypothèse statistique n'a été formulée.

Le critère de jugement principal a été la réduction d'au moins 20% du volume de NP pondéré par le poids corporel à la semaine 24 (ou à la fin du traitement) - analyse ITT. Les autres critères sont tous exploratoires. Sur la base des carnets patient, le pourcentage d'enfants ayant une réduction d'au moins 20% du volume de NP à la semaine 24/fin du traitement a été de 69,2% (18/26) dans le groupe teduglutide 0,05 mg/kg/jour et de 11,1% (1/9) dans le groupe traitement conventionnel. Il y a eu 3 enfants sur 26 sevrés à S24, aucun enfant n'étant sevré dans le groupe NP seule.

Dans le sous-groupe teduglutide 0,05 mg/kg/jour :

- le volume de NP moyen à l'inclusion était de $60,1 \pm 29,19$ mL/kg/jour. La réduction moyenne du volume de NP à la fin du traitement a été de $-23,3 \pm 17,50$ mL/kg/jour ($-41,6 \pm 28,90$ %). Dans le groupe traitement conventionnel, le volume de NP moyen à l'inclusion était de $79,6 \pm 31,12$ mL/kg/jour. La réduction moyenne du volume de NP à la fin du traitement était de $-6,0 \pm 4,55$ mL/kg/jour ($-10,2 \pm 13,59$ %).
- les apports énergétiques moyens à l'inclusion étaient de $433 \pm 16,52$ kcal/kg/jour. La réduction moyenne de ces apports à la fin du traitement a été $-19,0 \pm 14,28$ kcal/kg/jour ($-44,3 \pm 31,28$ %). Dans le groupe traitement conventionnel, les apports énergétiques moyens à l'inclusion étaient de $44,6 \pm 22,53$ kcal/kg/j. La réduction moyenne de ces apports à la fin du traitement était de $0,5 \pm 4,95$ kcal/kg/j ($-1,9 \pm 17,58$ %).
- le nombre moyen de jours de NP à l'inclusion était de $6,6 \pm 0,79$ jours/semaine. Une réduction moyenne à la fin du traitement de $-1,3 \pm 3,24$ jours/semaine a été observée ($-21,3 \pm 34,09$ %). Dans le groupe traitement conventionnel, le nombre moyen de jours de NP à l'inclusion était de $6,6 \pm 1,33$ jours/semaine. Aucune réduction du nombre moyen de jours de NP n'a été observé.

- la durée moyenne d'administration de la NP (les jours où la NP a été administrée), a également été réduite dans le groupe teduglutide 0,05 mg/kg/jour. En comparaison, une réduction minimale a été observée dans le groupe traitement conventionnel. La durée moyenne de la NP à l'inclusion était de $11,2 \pm 2,99$ heures/jour. La réduction moyenne de la durée de la NP à la fin du traitement a été de $-3,0 \pm 3,84$ heures/jour. Dans le groupe traitement conventionnel, la durée moyenne de la NP à l'inclusion était de $12,6 \pm 5,50$ heures/jour. La réduction moyenne de la durée de la NP à la fin du traitement a été de $-0,2 \pm 0,69$ heures/jour ($-1,8 \pm 5,89$ %).

Ces résultats ont un niveau de preuve réduit : comparaisons de groupes non randomisés, analyse en sous-groupes, absence de gestion du risque de faux positifs malgré la multiplicité des analyses effectuées.

– Etudes non comparatives :

2.5.1.2 Etude clinique REVE⁹

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IV monocentrique faite à l'hôpital Necker Enfants Malades en France, prospective, monobras et d'une durée de 48 semaines. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du teduglutide 0,05 mg/kg/j sur la diminution de la NP, et l'augmentation de l'absorption intestinale via la réalisation de bilans d'absorption chez des patients pédiatriques âgés de 2 à 18 ans ayant un SGC et qui sont dépendants de la NP. Aucune hypothèse statistique n'a été postulée. Tous les résultats sont exploratoires.

Résultats d'efficacité (à titre d'information)

Le critère de jugement principal était le nombre et le pourcentage de patients ayant atteint une réduction d'au moins 20% du IDNP (Parental Nutrition Dépendance Index) entre l'inclusion et la semaine 24. Sur les 25 enfants âgés de 5 à 16 ans dépendants de la NP depuis au moins 2 ans inclus, 25 (96%) enfants ont eu une réduction du volume de NP d'au moins 20% à la semaine 24 se traduisant par une réduction du nombre de perfusions de 6 à 3 en médiane par semaine, soit 3 jours gagnés sans perfusion. Le nombre médian de calories apportées par voie entérale a augmenté de 45,6 à 69,5 kcal/kg/j. Au cours de l'étude, 8/26 enfants ont pu être sevrés dans un délai médian de 38 semaines. La méthodologie de cette étude ne permet pas de généraliser ces résultats et rend leur interprétation hasardeuse.

2.5.1.3 Etude de suivi SHP633-303 : phase d'extension de l'étude TED-C13-003 déjà examinée par la Commission¹⁰

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III de suivi à plus long terme, monobras, rétrospective et prospective, en ouvert, des patients inclus d'extension dans l'étude pivotale TED-C13-003. L'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme et la sécurité d'emploi du teduglutide 0,05 mg/kg par voie sous-cutanée une fois par jour pour une durée maximale de 168 semaines supplémentaires chez les enfants ayant terminé l'étude de phase III pivotale chez l'enfant (TED-C13-003). L'étude a été conduite dans 11 centres dans 2 pays (USA et Royaume-Uni).

⁹ Lambe C et al. Long-term treatment with teduglutide: a 48-week open-label single-center clinical trial in children with short bowel syndrome. Am J Clin Nutr 2023;117(6):1152-1163.

¹⁰ Non publiée

Population

Parmi les 40 patients ayant terminé l'étude principale TED-C13-003, 29 patients sont entrés dans la partie rétrospective de l'étude SHP633-303 (population RETRO TED). Parmi ces 29 patients, 24 patients ont constitué la population RETRO TED/NTT et 5 patients la population RETRO TED/TED (ont justifié de la réintroduction du teduglutide selon les critères de la pratique courante). Parmi ces 29 patients inclus et ayant des données rétrospectives, 24 patients ont participé à la phase prospective de cette étude (population TED) sur un maximum de 3 ans supplémentaires. Parmi eux, sur la base du schéma de l'étude, 5 patients ont constitué la population TED/NTT et 19 patients la population TED/TED (ont justifié de la réintroduction du teduglutide selon les critères de l'étude au cours du suivi).

Résultats d'efficacité (à titre d'information car exploratoires)

Les données sont analysées de manière descriptive. Aucune hypothèse statistique n'a été faite.

L'étude conduite chez les patients préalablement traités par teduglutide et après une période sans traitement (au moins 72 semaines) a suivi la prise en charge de 29 enfants jusqu'à l'inclusion (période rétrospective) puis de 24 enfants sur un maximum de 3 ans supplémentaires. L'étude prévoyait la réintroduction ou l'arrêt du teduglutide selon des critères prédéfinis.

Sur les 29 patients suivis rétrospectivement sur une durée maximum de 156 semaines après la fin de l'étude TED-C13-003, 5 (17,2%) ont réintroduit teduglutide entre 78 et 98 semaines après l'arrêt. Les patients traités par teduglutide ont eu une réduction du recours à la NP, avec une réduction moyenne du volume de NP de - 86%, confirmée sur l'apport calorique. Au cours de la période rétrospective, 40% des patients traités ont pu être sevrés (vs 12,5% dans le groupe non traité). La durée d'administration de la NP par jour a également été réduite de $3,0 \pm 3,8$ heures par jour en moyenne. Le volume et les apports énergétiques par nutrition entérale ont pu être augmentés. Compte tenu de la méthodologie de cette étude (étude monobras, multiplicité des critères évalués et des mesures notamment), ces données sont difficiles à interpréter.

2.5.1.4 Etude de suivi SHP633-304¹¹

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III de suivi à long terme, **monobras**, prospective, **en ouvert**, multicentrique, d'extension des études TED-C14-006 (1 à 17 ans) et SHP633-301 (nourrissons de 4 à 12 mois). **L'objectif principal était d'évaluer la tolérance et la sécurité d'emploi du teduglutide sur une durée maximale de 3 ans supplémentaires.**

Population

L'âge moyen était de 5,5 ans. La majorité des patients (67%) sont des garçons. Le suivi a concerné 61 enfants dont 55 âgés de 1 à 17 ans. A noter que 50/61 patients ont reçu du teduglutide à la fois au cours de l'étude principale et dans le cadre de cette étude (groupe TED/TED) ; 7 patients n'ont jamais été traités par teduglutide (groupe NTT/NTT) et 3 ont reçu du teduglutide au cours de l'étude principale mais n'ont pas été traités dans le cadre de cette étude (groupe TED/NTT).

¹¹ Non publiée

Résultats d'efficacité (à titre informatif car exploratoires)

Tous les critères ont été analysés de manière descriptive. Parmi les 61 enfants, 54 ont été traités par teduglutide pendant en moyenne 3 cycles de 28 jours, soit une durée d'exposition totale (étude principale + extension) de 101 semaines. Sur l'ensemble du suivi l'observance a été supérieure à 90%. A l'inclusion, les enfants traités par teduglutide (groupe TED/TED, n=50) recevaient 64mL/kg/jour de NP, en moyenne 6,2 jours par semaine à raison de 9 heures/jour en moyenne. Les enfants non traités (groupe NTT/NTT, n=7) recevaient 62 mL/kg/jour de NP, en moyenne 6,6 jours/semaine à raison de 11,5 heures/jour en moyenne.

Après 2 ans de traitement dans le groupe TED/TED, 74% des enfants atteignent au moins 20% de réduction de la NP, correspondant à une réduction relative moyenne de $51,3 \pm 36,4$ % (vs $28,4 \pm 41,9$ dans le groupe NTT/NTT). Le nombre d'heures moyen de NP a été réduit de $4,8 \pm 5,0$ heures/jour (vs $0,8 \pm 2,6$ dans le groupe NTT/NTT) et le nombre de jours moyen gagnés sans NP a atteint $2,4 \pm 2,9$ (vs $0,6 \pm 1,3$ dans le groupe NTT/NTT). Douze enfants (24,0%) ont pu être sevrés (vs 1, soit 14%, dans le groupe NTT/NTT).

Compte tenu de la méthodologie de cette étude (étude monobras, multiplicité des critères évalués et des mesures notamment), ces données sont difficiles à interpréter.

2.5.2 Autres données

Dans le cadre de cette réévaluation ont été fournies des études issues d'une revue de la littérature :

Etude (de la plus récente à la plus ancienne)	Type d'étude	Effectifs	Population	Principaux résultats
Guz-Mark A. et al. The Variable Response to Teduglutide in Pediatric Short Bowel Syndrome: A Single Country Real-Life Experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2022 1;75(3):293-298.	Analyse longitudinale en pratique clinique réalisée en Israël	N=13	Enfants âgés de 4 à 7 ans, atteints de SGC et dépendants de NP, traités depuis plus de 3 mois par teduglutide	<p>Une réponse au traitement (réduction du volume de NP ≥ 20 %) a été observée chez 8 patients (62 %), avec une durée de traitement moyenne de $5,9 \pm 3,2$ mois.</p> <p>Parmi les répondeurs, 2 patients ont été sevrés de NP et 4 autres ont diminué leurs besoins en NP de > 40%.</p> <p>Les auteurs ont conclu que la réponse au teduglutide est très variable parmi les enfants. Alors que la plupart ont atteint une réduction de 20 % du volume de NP, moins ont obtenu une réduction significative ou une autonomie entérale supplémentaire. Aucun facteur prédictif de réponse au traitement n'a été identifié et de grandes études multicentriques sont nécessaires pour élucider les facteurs prédictifs et les résultats à long terme.</p>
Boluda E R. et al. Experience With Teduglutide in Pediatric Short Bowel Syndrome: First Real-life Data. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;71(6):734-739.	Etude prospective, en pratique clinique, multicentrique (7 centres en Espagne)	N=17	Enfants âgés de 1 à 18 ans atteints de SGC et dépendants de NP	<p>Les enfants recevaient en moyenne 55 ml/kg/j et 33 kcal/kg/j de supplémentation parentérale à l'inclusion (2 patients n'avaient reçu qu'une solution hydroélectrolytique).</p> <p>Un total de 12/17 patients (70,6%) ont été sevrés totalement de NP : 3 patients après 3 mois de traitement, 4 patients à 6 mois et 5 après 12 mois. Un patient a arrêté le traitement 1 an après le début car aucun changement dans le soutien parentéral ou les pertes fécales n'a été obtenu. Tous les autres ont réduit leurs besoins intraveineux de 50 %. Un patient a souffert d'un épisode de cholécystite et un autre, atteint d'une maladie cardiaque préexistante, a développé une décompensation cardiaque.</p>

Compte tenu de la méthodologie de cette étude (étude monobras, multiplicité des critères évalués et des mesures notamment), ces données sont difficiles à interpréter.

La réponse au teduglutide apparaît imprévisible et très variable parmi les enfants. Bien que la plupart ont une réduction de 20 % de la NP, moins ont une réduction significative ou une autonomie entérale supplémentaire. Aucun facteur prédictif de réponse au traitement n'a été identifié. De grandes études multicentriques sont nécessaires pour élucider les facteurs prédictifs et les résultats à long terme.

2.6 Profil de tolérance

2.6.1 Données sur le profil de tolérance du teduglutide issues des nouvelles études chez l'enfant

2.6.1.1 Registre international TED-R13-002¹²

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique et multinationale dont l'objectif principal était d'évaluer le profil de tolérance à long-terme chez des patients traités par teduglutide en pratique clinique de routine comparé à des patients non traités par teduglutide. L'étude a débuté en juin 2014 et se terminera en juin 2033. Le critère de jugement principal était l'incidence du cancer colorectal. Les critères de jugement secondaires étaient des critères de tolérance et d'efficacité, incluant notamment les incidences d'évènements indésirables, de troubles gastro-intestinaux, de polypes, et d'infections.

Population

A l'inclusion, 398 patients pédiatriques ont été inclus dans le registre : 273 patients jamais et 124 patients déjà exposés au teduglutide. Parmi ces patients, 397 ont été inclus dans la population d'analyse de la tolérance (1 patient déjà exposé au teduglutide a été exclu).

Résultats

A l'inclusion, aucun patient pédiatrique ne présentait d'antécédent de cancer colorectal. Aucune apparition de cancer colorectal n'a été observée (critère principal).

Les autres critères de tolérance sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Evénements indésirables	Taux d'incidence (pour 1 000 personne-années)	
	Patients non exposés au teduglutide	Patients déjà exposés au teduglutide
Cancer colorectal confirmé (critère principal)	0	0
Néoplasie bénigne du tractus gastro-intestinal (autre que polypes colorectaux)	0	3,6
Néoplasie bénigne du système hépatobiliaire	0	0
Néoplasie bénigne du pancréas	0	0
Polypes colorectaux	0	0
Obstruction intestinale	16,0	25,1
Maladie pancréatique (autre que néoplasie)	5,8	36

¹² Clinicaltrials.gov N° d'enregistrement : NCT01990040 (EUPAS registry number : EUPAS7973). Pas de publication.

Evénements indésirables	Taux d'incidence (pour 1 000 personne-années)	
	Patients non exposés au teduglutide	Patients déjà exposés au teduglutide
Insuffisance cardiaque	0	3,6
Autres manifestations de surcharge liquidienne	4,4	3,6
Réactions allergiques ou d'hypersensibilité au teduglutide	0	0
Autres événements indésirables potentiellement liés au teduglutide	0	25,1
Troubles de la motilité / pseudo-obstruction insuffisance intestinale	10,2	7,2
Chirurgie gastrointestinale	26,2	28,6
Complications de la Nutrition parentérale :		
Maladie hépatobiliaire (autre que néoplasie)	10,2	3,6
Maladie hépatique associée à la nutrition parentérale	4,4	7,2
Infection de la voie centrale	380,9	311,4

Aucun décès n'a été rapporté dans le groupe de patients déjà exposés au teduglutide contre 4 décès (1,1%) en raison d'EIG dans le groupe non exposé ; 4 des 273 enfants jamais traités et aucun des 124 patients déjà traités sont décédés toutes causes confondues. Le taux de mortalité pour 1 000 personne-années était de 0 chez les patients déjà traités et de 5,9 chez les enfants jamais traités.

2.6.1.2 Etude MUSIC 1A (adultes et enfants âgés de 1 à 17 ans)

Un total de 17 enfants (56,7%) ont eu des événements indésirables au cours du traitement par teduglutide. Les plus fréquents (>10%) ont été les douleurs abdominales (46,7%), les réactions au site d'injection (13,3%) et les vomissements (10%). Un enfant de la cohorte de patients prévalents parmi les 137 enfants suivis au cours de l'étude est décédé. Aucun décès n'a été rapporté chez les patients traités par teduglutide.

2.6.1.3 Etude TED-C14-006 (enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans)

Un total de 25 des 26 enfants du groupe teduglutide ont eu un total de 228 événements indésirables ; 73 événements indésirables ont été rapportés chez les patients du groupe traitement conventionnel. Des EI sévères ont été rapportés chez 9 patients (34,6%) du groupe teduglutide 0,05 mg/kg/jour versus aucun patient dans le groupe traitement conventionnel. La grande majorité (96,2%) des EI rapportés chez les patients du groupe teduglutide ont été considérés comme non liés au traitement ; 10 rapportés chez 7 patients (26,9%) du groupe teduglutide ont été considérés comme liés au traitement par les investigateurs. Aucun décès n'a été rapporté dans cette étude.

Dans le groupe teduglutide, les EI les plus fréquents ont été la pyrexie, le vomissement, l'infection du tractus respiratoire supérieur, le rhume, la diarrhée, la rhinopharyngite, la douleur abdominale, la déshydratation, l'élévation des ALAT et la céphalée. Il a été rapporté un EI de faible intensité chez 7 patients (26,9%), d'intensité modérée chez 9 patients (34,6%) et d'intensité sévère chez 9 patients (34,6%). Parmi les patients avec un EI d'intensité sévère, 3 ont rapporté une pyrexie, 7 ont rapporté un EI appartenant au système-organe des infections et infestations et 2 ont rapporté des EI appartenant aux affections gastrointestinales (diarrhée [1 patient], hématomèse [1 patient]).

Aucun des EI d'intensité sévère n'a été considéré comme lié au traitement par teduglutide.

Aucun événement d'intérêt spécifique (polypes colorectaux, néoplasie bénigne du tractus gastro-intestinal ou capacité à promouvoir une tumeur) n'a été rapporté dans cette étude.

2.6.1.4 Etude REVE (enfants âgés de 2 à 17 ans)

Les effets indésirables les plus fréquents ont été des douleurs abdominales d'intensité faible, notamment en début de traitement (n=16), les modifications de l'aspect de la stomie (n=3), une rougeur au site d'injection (n=7) et une douleur musculaire de la jambe (n=2).

Les EIG rapportés ont été principalement dus à la nécessité d'une admission à l'hôpital pour fièvre (n=2) et pour événements tels que la déshydratation (n=2) (dont l'une causée par *Campylobacter jejuni*) et deux infections du cathéter.

Une endoscopie a été réalisée sur les 6 patients âgés de plus de 12 ans à l'inclusion puis à la semaine 48. Aucun n'avait d'inflammation intestinale avant/après 48 semaines de traitement et aucun n'a développé de polypes. Deux patients avaient des ulcérations digestives péri-anastomotiques asymptomatiques, restées stables après 48 semaines.

Aucun décès n'est rapporté.

2.6.1.5 Etude SHP633-303

La collecte des données rétrospectives a été réalisée sur une période comprise entre 2,4 et 3,3 ans après la sortie des patients de l'étude principale. Seuls les EI non graves liés au teduglutide, les EI d'intérêt spécifique et les EIG ont été rapportés pour la collecte de données rétrospectives.

Données au cours de la période rétrospective : un total de 174 événements indésirables (EI) ont été rapportés : 151 EI chez 23 (95,8%) patients du groupe RETRO TED/NTT et 23 EI chez 4 (80,0 %) patients du groupe RETRO TED/TED. La majorité (58,6%) ont été d'intensité modérée. Un total de 127 EIG ont été rapportés chez 20 (83,3 %) patients du groupe RETRO TED/NTT et 21 EIG chez 4 (80,0 %) patients du groupe RETRO TED/TED. Aucun EI sévère n'a été considéré comme lié au traitement. Aucun décès n'a été rapporté.

Données au cours de la période prospective : 120 événements indésirables ont été rapportés, dont 18 chez 6 (75,0 %) patients du groupe TED/NTT et 102 chez 15 (93,8 %) patients du groupe TED/TED. Les EI les plus fréquents dans le groupe TED/TED ont été les vomissements (37,5%), l'augmentation de la protéine C réactive (25%) et l'infection du tractus respiratoire (37,5%). Dans le groupe TED/NTT, il s'agissait de l'anémie (25%) et de l'infection virale (22,2%). La majorité ont été d'intensité faible ou modérée.

Trois EIG ont été rapportés chez 3 (37,5 %) patients du groupe TED/NTT et 14 EIG ont été rapportés chez 7 (43,8 %) patients du groupe TED/TED. Aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

Aucun EI n'a conduit à l'arrêt du traitement par teduglutide. Aucun décès ni événement indésirable d'intérêt spécifique n'a été rapporté.

2.6.1.6 Etude SHP633-304 (inclut des enfants et des nourrissons)

Des EIG ont été rapportés chez 44 patients traités par teduglutide (81,5%) dont 5 événements indésirables rapportés chez 4 patients (7,4%) considérés comme liés au traitement.

Trois patients (6%) du groupe TED/TED ont eu un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement et 3 patients (6%) ont rapporté un EI ayant entraîné la sortie de l'étude.

Chez les patients traités par teduglutide, les EI les plus fréquents ont été la pyrexie (57,4%), les vomissements (55,6%), la douleur abdominale, le rhume et l'infection du tractus respiratoire supérieur (33,3% chacun).

La proportion de patients ayant un EIG a été plus importante chez les patients traités par teduglutide (81,5%) comparativement aux patients n'ayant pas été traités par teduglutide (57,1%). Parmi les patients traités par teduglutide, la majorité des EIG ont été des événements uniques rapportés chez

un seul patient. Ceux rapportés plus de 3 fois ont été la pyrexie (n=32), l'infection liée au dispositif (n=25), l'acidose métabolique (n=8), la déshydratation (n=7), la grippe et la casse du dispositif (n=6 chacun), les vomissements (n=5), le sepsis associé au dispositif (n=4) et la douleur abdominale, l'infection du tractus urinaire, la fracture du fémur, l'occlusion du dispositif et la dislocation du dispositif (n=3 chacun).

Cinq patients du groupe TED/TED ont eu 5 EIG considérés comme liés au traitement : lléus d'intensité modéré, acidose lactique d'intensité sévère, acidose métabolique d'intensité modérée, acidose rénale tubulaire d'intensité modérée et une néphrite tubulo-interstitielle

Décès/survie : 2 décès dans le groupe TED/TED (4%) ont été rapportés au cours de cette étude ; ils n'ont pas été considéré comme liés au traitement.

2.6.2 Données issues du RCP actualisé

Selon le RCP dans la population pédiatrique : « Dans deux études cliniques achevées, 87 enfants et adolescents (âgés de 1 à 17 ans) ont été inclus et traités par le teduglutide pendant une durée allant jusqu'à 6 mois. Aucun patient n'est sorti des études en raison d'un événement indésirable. Globalement, le profil de sécurité du teduglutide (y compris le type et la fréquence des effets indésirables et l'immunogénicité) chez les enfants et les adolescents (âgés de 1 à 17 ans) a été comparable à celui observé chez les adultes. **Des données de sécurité à long terme limitées sont disponibles pour la population pédiatrique.** »

Description d'effets indésirables sélectionnés :

- **Immunogénicité** : Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des peptides, l'administration de teduglutide peut déclencher la formation d'anticorps. Selon les données combinées de deux études menées chez des adultes présentant un SGC (une étude randomisée contrôlée par placebo de 6 mois suivie d'une étude en ouvert de 24 mois), les taux de développement d'anticorps anti-teduglutide chez les patients qui recevaient une injection sous-cutanée de 0,05 mg/kg de teduglutide une fois par jour étaient de 3 % (2/60) à 3 mois, 17 % (13/77) à 6 mois, 24 % (16/67) à un an, 33 % (11/33) à 2 ans et 48 % (14/29) à 30 mois. Dans les études de phase III menées chez des patients présentant un SGC qui ont reçu le teduglutide pendant 2 ans ou plus, 28 % des patients ont développé des anticorps anti-protéines d'E. coli (protéines résiduelles des cellules hôtes provenant du procédé de fabrication). La formation d'anticorps n'a pas été associée à des observations cliniquement pertinentes pour la tolérance, à une réduction de l'efficacité ou à une modification des paramètres pharmacocinétiques de REVESTIVE.
- **Réactions au site d'injection** : des réactions au site d'injection sont apparues chez 26 % des patients présentant un SGC traités par le teduglutide contre 5 % des patients du bras placebo. Ces réactions incluaient : hématome au site d'injection, érythème au site d'injection, douleur au site d'injection, gonflement au site d'injection et hémorragie au site d'injection. La majorité des réactions était de sévérité modérée et aucun cas n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Autres données selon la rubrique Mise en garde du RCP :

- Néoplasie gastro-intestinale, y compris du système hépatobiliaire : lors d'une étude de cancérogenèse chez le rat, des tumeurs bénignes ont été observées dans l'intestin grêle et les voies biliaires extrahépatiques. Ces observations n'ont pas été confirmées lors d'études cliniques d'une durée de plus d'un an. Si une tumeur maligne est détectée, elle doit être réséquée. En cas de tumeur maligne, le traitement par REVESTIVE doit être arrêté (voir rubriques Contre-indications et Sécurité préclinique).
- Des cas de cholécystite, de cholangite et de lithiase biliaire ont été rapportés lors des études cliniques. En cas de symptômes liés à la vésicule biliaire ou aux voies biliaires, la nécessité de la poursuite du traitement doit être réévaluée.

- Des événements indésirables pancréatiques, tels qu'une pancréatite chronique ou aiguë, une sténose du canal pancréatique et une augmentation de l'amylasémie et de la lipasémie, ont été rapportés lors des études cliniques. En cas de pancréatite, la nécessité de la poursuite du traitement doit être réévaluée.
- Occlusion intestinale : des cas d'occlusion intestinale ont été rapportés lors des études cliniques. En cas d'occlusion intestinale récurrente, la nécessité de la poursuite du traitement par REVESTIVE doit être réévaluée.
- Des cas de surcharge liquidienne ont été observés dans les études cliniques. Les événements indésirables de surcharge liquidienne sont survenus le plus souvent pendant les 4 premières semaines de traitement et ont diminué au cours du temps.
- Des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été observés dans les études cliniques. En cas d'aggravation significative de l'affection cardiovasculaire, la nécessité de la poursuite du traitement par REVESTIVE doit être réévaluée.
- Polypes colorectaux/néoplasies : avant l'instauration du traitement par REVESTIVE, une recherche de sang occulte dans les selles doit être réalisée chez tous les enfants et adolescents. Une coloscopie/sigmoïdoscopie est nécessaire en cas de présence inexplicite de sang dans les selles. **La recherche de sang occulte dans les selles doit ensuite être effectuée une fois par an chez les enfants et adolescents pendant le traitement par REVESTIVE. Une coloscopie/sigmoïdoscopie est recommandée chez tous les enfants et adolescents après un an de traitement, puis au moins tous les cinq ans pendant le traitement continu par REVESTIVE et en cas de saignements gastro-intestinaux d'apparition nouvelle ou inexplicite.** »

2.6.3 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR de REVESTIVE (teduglutide) (version 9.2, 14/02/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles des voies biliaires - Troubles pancréatiques - Événements cardiovasculaires associés à une surcharge liquidienne - Obstruction et sténose gastrointestinale - Complications de la stomie gastrointestinale - Polypes intestinaux - Néoplasie bénigne du tractus gastro-intestinal incluant le système hépatobiliaire - Capacité à promouvoir une tumeur - Anxiété
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Événements indésirables associés à une augmentation de l'absorption d'un traitement concomitant oral - Réactions cutanées locales - Utilisation potentielle hors-AMM chez les patients atteints de maladie de Crohn active - Erreurs médicamenteuses - Statut nutritionnel compromis
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Manque d'expérience pour l'administration de REVESTIVE® chez les sujets atteints d'une maladie concomitante sévère et cliniquement instable (maladie cardiovasculaire, respiratoire, rénale, infectieuse, hormonale, hépatique ou neurologique ou chez les patients atteints de tumeurs malignes dans les 5 dernières années) - Manque d'expérience pour l'utilisation chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement - Données de tolérance à long terme chez la population pédiatrique - Données de tolérance à long terme limitées au-delà d'un an d'exposition - Manque de données chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique sévère pré-existante

Depuis le dernier PGR soumis à la Commission de la Transparence (version 7.4 du 24 mai 2016), le risque important identifié d'immunogénicité (anticorps anti-teduglutide, réaction croisée avec le GLP-

2, et présence d'anticorps anti E. coli) et le risque important potentiel de taux de protéine C réactive élevé ont été supprimés. Le PGR prévoyait la réalisation d'un registre international du syndrome du grêle court sous la forme d'une étude non-interventionnelle (TED-R13-002) dont l'objectif principal est l'évaluation de la sécurité au long cours, afin de mieux comprendre les risques potentiels et les risques identifiés présentés dans le PGR, sur la base d'un protocole approuvé par le CHMP. Les résultats ont été présentés au paragraphe tolérance.

2.6.4 Données issues des PSUR

Depuis la dernière évaluation de REVESTIVE (teduglutide) faite par la C. de la Transparence en mars 2017 (extension pédiatrique chez les patients âgés de 1 an et plus et les adolescents), 8 nouveaux PSUR couvrant la période du 29 février 2016 au 30 août 2022 sont disponibles. Durant la période couverte par ces PSUR, l'exposition à REVESTIVE (teduglutide) a été estimée à 14 706 patients-années. Depuis le début de la commercialisation et jusqu'à août 2022, l'exposition cumulée mondiale à REVESTIVE (teduglutide) est estimée à 15 677 patients-années.

Aucun nouveau signal n'a été identifié.

2.7 Données d'utilisation

2.7.1 Données en conditions réelles d'utilisation

2.7.1.1 Etude observationnelle MUSIC 1A (données dans le sous-groupe des enfants de 1 à 17 ans)¹³

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une cohorte longitudinale observationnelle, monocentrique, rétrospective basée sur les dossiers patients, conduite au sein du département de gastroentérologie de l'hôpital Necker Enfants Malades (AP-HP). L'objectif principal était de quantifier et qualifier la population des patients traités par teduglutide depuis son AMM parmi des patients atteints de SGC et pris en charge dans un centre expert entre 2015 et 2020, ainsi que de décrire l'utilisation du teduglutide et son efficacité à long terme en vie réelle. Le teduglutide a été utilisé sur une durée médiane de 36 mois.

Données d'utilisation

Au total, 3/30 enfants ont arrêté le traitement respectivement à 13, 17 et 18 mois. Le taux de rétention au traitement par teduglutide était d'environ 100% à 1 an puis 89,5% à 2 et 3 ans. Pour les 3 enfants, la cause d'arrêt du traitement a été le manque d'efficacité.

Résultats d'efficacité

Le critère de jugement principal est l'évolution de la prescription de teduglutide. Un total de 137 enfants ont été inclus : 76 dans la population prévalente 61 dans la population incidente. Il s'agit en majorité de garçons (62,7 %), âgés de 3,7 ans en moyenne. Un total de 30 enfants (21,9%) ont débuté un traitement par teduglutide : 27/76 (35,5%) dans la population prévalente et 3/61 (4,9%) dans la population incidente. Parmi eux, 7/30 enfants traités ont été sevrés. Le niveau de sevrage a été similaire entre la population traitée et non traitée. Parmi les déterminants du sevrage dans l'ensemble de la population (n=137), en analyse multivariée, les variables suivantes montrent une association significative : la longueur d'intestin grêle restant ($p<0,001$), le poids ($p<0,01$) et le volume de NP ($p=0,03$). L'impact du traitement par

¹³ Non publiée

teduglutide n'est pas significatif en analyse univariée ($p=0,056$). Chez les enfants traités par teduglutide, le principal déterminant du sevrage est le pourcentage de dépendance à la NP, avec des enfants sevrés dépendants en médiane à une médiane à 66% (vs 109% chez les non sevrés, $p=0,035$). Le taux de rétention au traitement par teduglutide était de 90% à 5 ans avec 3 enfants ayant arrêté le traitement pour cause de manque d'efficacité pendant le suivi. Les résultats suggèrent une diminution de la dépendance et du nombre de jours sous NP (entre 1 et 2 jours de perfusion gagnés chez les enfants non sevrés). Mais la méthodologie de l'étude ne permet pas de tirer de conclusion solide.

2.7.1.2 Registre international¹⁴

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique multinationale dont l'objectif principal était d'évaluer le profil de tolérance à long-terme chez des patients traités par teduglutide en pratique clinique de routine comparé à des patients non traités par teduglutide. L'étude a débuté en juin 2014 et se terminera en juin 2033. Le critère de jugement principal était l'incidence du cancer colorectal.

Population

Au 30 juin 2022, 398 patients pédiatriques ont été inclus par 27 sites de 7 pays (Finlande, France, Allemagne, Norvège, Espagne, Royaume uni, Etats Unis) : 273 patients jamais traités par teduglutide et 124 patients déjà exposés au teduglutide. Parmi eux, 397 ont été inclus dans la population d'analyse de la tolérance (un patient déjà exposé au teduglutide n'a pas été inclus). A la date de clôture de cette analyse intermédiaire, 145 (36,5%) enfants ont arrêté l'étude. La majorité sont des garçons (63,7%). L'âge moyen est de $5,4 \pm 4,00$ ans. Parmi les 124 traités, 22 ont entre 0 et 2 ans, 89 entre 3 et 11 ans et 14 entre 12 et 17 ans.

La majorité (244 [91,4%] patients au total, 94/101 [93,1%] sur les données disponibles pour les enfants exposés) étaient sous NP à l'inclusion. Le nombre moyen d'années de traitement sous NP étaient de $3,9 \pm 3,5$ années au total, de 5,9 (3,7) années chez les enfants déjà traités par teduglutide ($n=120$) et de $2,9 \pm 3,1$ années chez les enfants jamais traités ($n=269$). A la date de la clôture intermédiaire, la durée de suivi moyenne dans l'étude était de $3,92 \pm 1,82$ ans. Parmi les 124 patients exposés de la population PPS, 81 (65,3%) étaient sous traitement et 42 (34,6%) avaient été exposés antérieurement (1 donnée manquante).

Les données d'exposition au teduglutide (dose quotidienne et fréquence d'injection par semaine) ne sont disponibles que pour 40 enfants à la visite d'inclusion et 20 à la date de la clôture intermédiaire. Une dose moyenne de $0,046 \pm 0,01$ mg/kg/jour a pu être estimée.

Données d'utilisation

Le suivi moyen dans l'étude était de $3,9 \pm 1,8$ ans et la durée d'exposition cumulée au teduglutide chez les patients exposés était en moyenne de $23,5 \pm 16,5$ mois ; 82 patients étaient toujours sous traitement. Ont été déclarées 4 causes d'interruption ou d'arrêt. La dose moyenne à la date sur le suivi était de $0,046 \pm 0,01$ mg/kg/jour.

¹⁴ Non publiée

Résultats d'efficacité (à titre informatif car exploratoires)

Une réduction de la NP sur les 3 premières années de suivi de 2,3 à 3,3 L par semaine et entre 1,1 et 2,2 jours de NP épargnés par rapport à l'inclusion est rapportée. La méthodologie et un nombre important de données manquantes rendent l'interprétation des résultats hasardeuse.

2.7.2 Autres données

Les données issues de la base de l'Assurance Maladie Open Medic, base complète sur les dépenses de médicaments inter régimes délivrés en pharmacie de ville sont présentées dans le tableau ci-après.

Tableau 1 : Consommateurs de 2016 à 2022 – Open Medic : base sur les dépenses de médicaments

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de consommateurs (Total)	46	93	99	118	158	162	164
Nombre de consommateurs (Adultes)	46	93	99	104	117	111	109
Nombre de boîtes de 5 mg (Adultes)	225	823	983	1032	1123	1147	1081
Nombre de consommateurs (Enfants / Adolescents jusqu'à 20 ans)	0	0	0	14	41	51	55
Nombre de boîtes de 5 mg (Enfants / Adolescents jusqu'à 20 ans)	0	0	0	82	399	523	575

Les données de ventes de REVESTIVE présentées dans le tableau ci-après sont issues du GERS officine et hôpital de 2016 à 2022.

Tableau 2 : Données de vente GERS ville et hôpital (Volume)

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Total de tous les dosages (UCD)	6300	23044	28980	33236	43036	47852	47992

2.8 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3. Discussion

Les nouvelles données d'efficacité et de tolérance fournies dans le cadre de cette réévaluation chez l'enfant de 1 à 17 ans répondent en partie aux attentes de la Commission formulés dans son précédent avis. En termes d'efficacité, on dispose d'une étude comparative mais non randomisée (TED-C14-006) et de 3 études non comparatives (REVE, SHP633-303 et SHP633-304). Les résultats des quatre études sont cohérents avec les données précédemment examinées chez l'enfant, et suggèrent sans le démontrer une réduction d'au moins 20% du volume de NP plus importante dans le groupe teduglutide (69,2% (18/26) dans le groupe teduglutide 0,05 mg/kg/j versus 11,1% (1/9) dans le groupe traitement conventionnel dans l'étude TED-C14-006 (étude non randomisée) ; 25/26 enfants à la semaine 24 dans l'étude REVE), ainsi qu'une réduction du nombre d'heures et de jours de NP/ semaine plus importante chez les enfants traités par teduglutide (diminution de $3,0 \pm 3,8$ heures/ j en moyenne dans l'étude de suivi SHP633-303 et de $4,8 \pm 5,0$ heures/jour dans l'étude SHP633-304 (vs $0,8 \pm 2,6$)). Les données de l'étude phase IV REVE suggèrent également un sevrage en NP possible chez 8/26 enfants dans un délai

médian de 38 semaines, ainsi que 24% d'enfants sevrés traités par teduglutide contre 14% non traités dans l'étude SHP633-304.

Ces données d'efficacité restent cependant d'interprétation délicate du fait de leurs faiblesses méthodologiques (absence d'hypothèses, analyses descriptives, absence de randomisation des contrôles, études principalement monobras, absence de gestion du risque de faux positifs malgré la multiplicité des analyses effectuées). Par ailleurs, on ne dispose pas d'étude de qualité de vie chez l'enfant de 1 an et plus. Par ailleurs les données fournies ne permettent pas de documenter une éventuelle amélioration de la morbi-mortalité (par exemple pas de données probantes sur la réduction du risque infectieux) ni de la survie.

Ce qui est principalement attendu d'un traitement médical dans le syndrome du grêle court est de permettre un sevrage complet et durable de la nutrition parentérale. C'est sur ce point notamment que la Commission attendait des confirmations. En l'absence d'étude comparative randomisée les données fournies montrent une possibilité de sevrage sous traitement dans des proportions très variables selon les cohortes (10-40%), ne permettant pas de savoir si elles sont supérieures à l'évolution spontanée (10-25% dans certains groupes contrôle non randomisés), en particulier chez l'enfant.

En termes de tolérance, aucun événement d'intérêt spécifique (polypes colorectaux, néoplasie bénigne du tractus gastro-intestinal ou capacité à promouvoir une tumeur) n'est survenu chez les enfants traités par teduglutide dans toutes les études présentées. Les données sont cohérentes avec les précédentes données examinées chez l'enfant et l'adulte. Dans l'étude TED-C14-006, 25 des 26 enfants du groupe teduglutide ont eu un total de 228 événements indésirables et des EI sévères ont été rapportés chez 9 patients (34,6%) du groupe teduglutide 0,05 mg/kg/jour ; cependant la majorité (96,2%) ont été considérés comme non reliés au traitement. Les autres études présentées font part d'effets indésirables d'intensité majoritairement faible à modéré, et pour la plupart non reliés au traitement.

Compte tenu des données d'efficacité et du profil de tolérance chez l'enfant de 1 an et plus et l'adolescent, un impact supplémentaire de REVESTIVE (teduglutide) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie des enfants atteints de SGC et dépendants de NP reste à établir.

4. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

4.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

REVESTIVE est un analogue du GLP-2 qui peut être utilisé chez les patients adultes et pédiatriques (âgés de 1 an et plus) ayant un syndrome du grêle court, après une phase d'adaptation de 6 à 12 mois en nutrition parentérale et pour lesquels les possibilités d'adaptation n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la nutrition parentérale. Pour rappel, les contre-indications au traitement comprennent notamment : un cancer actif ou suspecté, ou un antécédent de cancer de l'appareil gastro-intestinal, y compris du système hépatobiliaire et du pancréas au cours des cinq dernières années.

Chez l'enfant, les critères actuels de prise en charge sont les suivants quels que soient le type et l'origine du SGC : prise en charge par l'un des 7 centres agréés-NPAD pédiatriques français, à au moins 24 mois de la dernière intervention chirurgicale de résection et au moins un an d'une éventuelle intervention d'allongement intestinal ; cliniquement stable et avec une croissance staturo-pondérale normale pour l'âge sans qu'aient pu être réduits les apports en NP depuis au moins 6 mois, et avec un consentement signé des deux parents.

4.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication en dehors de la chirurgie.

4.3 Service Médical Rendu

- Le syndrome du grêle court est une maladie rare et grave, à l'origine d'une insuffisance intestinale qui peut être transitoire ou définitive, et dont le traitement de soutien est la nutrition parentérale. Le pronostic vital peut être mis en jeu en raison des complications mécaniques, infectieuses ou métaboliques liées à la nutrition parentérale.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- Aucun autre médicament n'a l'AMM dans cette indication (pas d'alternative en dehors de la chirurgie).
- REVESTIVE est un analogue du GLP-2 qui peut être utilisé chez les patients âgés d'un an et plus ayant un syndrome du grêle court, après une phase d'adaptation de 6 à 12 mois en nutrition parentérale et pour lesquels les possibilités d'adaptation n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la nutrition parentérale.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, pouvant engager le pronostic vital des patients en raison des complications mécaniques, infectieuses ou métaboliques liées à la NP,
- de la faible prévalence de la maladie,
- du besoin médical partiellement couvert par la nutrition parentérale et les soins de support, et la chirurgie,
- de la réponse partielle de REVESTIVE (teduglutide) au besoin identifié en termes d'une réduction du volume des besoins nutritionnels, pouvant permettre le sevrage de la nutrition parentérale de quelques patients, et de l'absence d'effet établi sur la morbi-mortalité,
- d'un impact supplémentaire en termes de qualité de vie chez les patients sevrés ou chez ceux dont la réduction des besoins en NP permet de réduire le nombre de jours de nutrition parentérale (1 jour en moyenne) sous teduglutide (REVESTIVE),
- de l'absence d'impact attendu sur le parcours de soins et de vie chez une majorité des patients,

REVESTIVE (teduglutide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REVESTIVE 1,25 mg et 5 mg (teduglutide) reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de REVESTIVE 1,25 mg et 5 mg (teduglutide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

4.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des résultats d'efficacité issus de nouvelles études cliniques dont certaines réalisées en pratique clinique courante en France, de faible niveau de preuve, mais cohérents avec les données précédemment évaluées, avec une efficacité de REVESTIVE (teduglutide) sur la réduction du volume de nutrition parentérale pouvant permettre de réduire d'une journée par semaine la nutrition parentérale, et donc un bénéfice sur leur qualité de vie,
- d'un sevrage de la nutrition parentérale observé sous teduglutide chez quelques patients,
- de l'absence d'impact établi sur la morbi-mortalité,
- du profil de tolérance du teduglutide (effets indésirables fréquents mais non sévères) et de la nécessité de surveillance des patients traités par teduglutide (pour la détection par endoscopie notamment de polypes),

la Commission considère que REVESTIVE 1,25 mg et 5 mg (teduglutide) apporte une amélioration du service médical rendu faible (de niveau IV) chez les patients enfants âgés de 1 an et plus et chez les adolescents ayant un syndrome du grêle court, en nutrition parentérale depuis plusieurs mois, et pour lesquels les possibilités d'adaptation n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la nutrition parentérale.

4.5 Population cible

La population cible de l'extension d'indication de REVESTIVE est représentée par les patients âgés de 1 à 17 ans ayant un SGC et stables après une période d'adaptation intestinale.

Dans son avis du 8 mars 2017, la Commission avait évalué la population cible de REVESTIVE (teduglutide) à environ 70 enfants et adolescents en France.

Les données de l'étude MUSIC 1A, conduite dans 2 des principaux centres prenant en charge les patients SGC en France (Hôpital Beaujon pour les adultes et Hôpital Necker pour les enfants) et ayant inclut la population des patients (adultes et enfants) dépendants de la NP à partir de 2015 a permis de déterminer que 201/331 (60,7%) adultes et 67/137 (48,9%) enfants sont éligibles à la mise en place d'un traitement par teduglutide. Compte tenu de la non-inclusion systématique dans l'étude des patients déjà sevrés de NP avant 2015, ces pourcentages sont probablement surestimés. Aussi les bornes inférieures d'estimation ont donc été considérées, soit 55.5% des adultes et 40.5% des enfants, pour estimer la proportion de patients dans la population cible de teduglutide. L'application de ces estimations à la population présumée de patients SGC dépendants de la NP permet d'évaluer la taille de la population cible en 2023 à environ 60 à 80 enfants.

Sur la base des données de la littérature établissant la prévalence de la maladie en 2023 et l'incidence des nouveaux cas par an, et des données de l'étude MUSIC 1A, étude chez des patients français établissant le nombre de patients éligibles et effectivement traités par teduglutide ainsi que l'incidence du traitement et des arrêts, la population de patients ayant un syndrome de grêle court après la période d'adaptation intestinale post-chirurgicale, dépendants et stabilisés sous NP, éligibles à un traitement par teduglutide en 2023 est estimée comprise entre 60 à 100 enfants et nourrissons.

La population cible serait de l'ordre de 100 patients enfants et adolescents en France.

4.6 Demande de données

Sans objet.

4.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

La Commission rappelle que, conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle a recommandé pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

Par conséquent, les boîtes de 28 flacons de 5 mg de poudre + 28 seringues préremplies de 0,5 mL de solvant présentées dans ce dossier, ne sont pas adaptées aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement, et ne respectent donc pas ces recommandations.

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande que la prescription soit instaurée et renouvelée annuellement par les praticiens des centres agréés de nutrition parentérale et après que toutes les mesures nécessaires à l'obtention d'un sevrage en nutrition parentérale aient été mises en œuvre.