

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 décembre 2014

REVESTIVE 5 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 28 flacons de 5 mg de poudre + 28 seringues préremplies de 0,5 mL de solvant + 6 pistons (CIP : 3400927722097)

Laboratoire NPS Pharmaceuticals

DCI	Teduglutide
Code ATC (2013)	A16AX08 (autres produits liés au tractus digestif et au métabolisme)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Revestive est indiqué pour le traitement du syndrome de l'intestin court chez l'adulte. Les patients doivent être en état stable après la période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale. »

SMR	Important.
ASMR	Compte tenu de son efficacité sur la réduction des besoins en nutrition parentérale, malgré un niveau de preuve modeste et en l'absence d'alternative thérapeutique et de données d'efficacité et de tolérance à long terme, REVESTIVE apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), chez les patients ayant un syndrome du grêle court, en nutrition parentérale depuis plusieurs mois, et pour lesquels les possibilités d'adaptation et d'hyperphagie compensatrice n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la nutrition parentérale.
Place dans la stratégie thérapeutique	REVESTIVE est un analogue du GLP-2 qui peut être utilisé chez les patients 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 et d'hyperphagie compensatrice n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la nutrition parentérale.
Recommandations	<p>La Commission recommande l'inscription de REVESTIVE sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, et que la prescription ne soit effectuée que 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> <p>La Commission souhaite avoir des données sur l'effet à long terme de REVESTIVE sur l'ensemble des patients traités en France, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la fréquence de sevrage de la nutrition parentérale, - la fréquence des complications liées à la nutrition parentérale, - la survie, - la tolérance du médicament, en particulier sur la survenue de cancers digestifs.

INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 30 août 2012 par procédure centralisée ; Modifications du RCP : variations de type II le 22 mai 2014 intégrant les résultats de l'étude CL0600-021. ATU nominative le 24 août 2012 pour une durée de trois mois (1 patient) Plan de Gestion de Risque et Etudes additionnelles dans le cadre de l'AMM : registre international du syndrome du grêle court, étude non-interventionnelle de sécurité
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament orphelin Prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie ou aux médecins compétents en nutrition Médicament nécessitant une surveillance particulière

Classification ATC	2013	
	A	Tractus digestif et métabolisme
	A16	Autres produits liés au tractus digestif et au métabolisme
	A16A	Autres produits liés au tractus digestif et au métabolisme
	A16AX	Produits alimentaires variés au tractus digestif et au métabolisme
	A16AX08	Teduglutide

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité REVESTIVE sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du syndrome de l'intestin court chez l'adulte, en état stable après une période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale.

Le principe actif de REVESTIVE est le teduglutide, un analogue de synthèse du GLP-2 humain (Glucagon-like peptide-2).

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Revestive est indiqué pour le traitement du syndrome de l'intestin court chez l'adulte. Les patients doivent être en état stable après la période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale. »

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un professionnel de santé expérimenté dans la prise en charge du syndrome de l'intestin court (SIC).

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.

Il est conseillé de réaliser une optimisation et une stabilisation des apports liquidiens et nutritionnels intraveineux avant de débiter le traitement.

L'effet du traitement doit être évalué après 6 mois. L'évaluation clinique du 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. Un traitement continu est recommandé pour les patients chez lesquels la nutrition parentérale a été arrêtée.

Posologie

Adulte

La dose recommandée de Revestive est de 0,05 mg/kg de poids corporel une fois par jour. Un tableau montrant les volumes injectés en fonction du poids corporel est fourni à la rubrique 6.6 du RCP. En raison de l'hétérogénéité de la population des patients atteints de SIC, une diminution progressive de la dose sous étroite surveillance peut être envisagée chez certains pour optimiser la tolérance du traitement. En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible le même jour.

Populations particulières

Sujet âgé

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La dose quotidienne doit être réduite de 50 % chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min) ou au stade terminal (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, sur la base d'une étude menée chez des sujets au stade B de Child-Pugh. Revestive n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Revestive chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été évaluées (voir rubrique 5.1 du RCP).

Mode d'administration

La solution reconstituée doit être administrée par injection sous-cutanée une fois par jour en alternant les sites entre les quatre quadrants de l'abdomen. La cuisse peut également être utilisée si l'injection dans l'abdomen est difficile en raison d'une douleur, de cicatrices ou d'une induration des tissus. Revestive ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. »

04 BESOIN THERAPEUTIQUE¹

Le syndrome du grêle court (SGC) est à l'origine d'une insuffisance intestinale caractérisée par l'incapacité du tube digestif à assurer l'équilibre énergétique, protéique, hydro-électrolytique, et en micro-nutriments. Il s'agit d'une maladie rare dont l'incidence est d'environ 1/1 000 000 d'habitants. 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).

En France, la cause la plus fréquente de résection intestinale est l'infarctus mésentérique. 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), la durée de dépendance à la nutrition parentérale (> 2 ans) et le taux plasmatique de citrulline (< 20 $\mu\text{mol/L}$).

Phase aigüe de la résection intestinale et prise en charge

Les six premières semaines après la résection sont marquées par des pertes hydro-électrolytiques majeures à haut risque de déshydratation avec hypokaliémie et hypomagnésémie profonde, en lien avec une hypersécrétion gastrique acide et une accélération du transit gastro-intestinal. La réanimation hydroélectrolytique, ainsi que la mise en place d'une nutrition parentérale précoce afin de prévenir la dénutrition sont l'objectif à ce stade. Des ralentisseurs du transit et des IPP sont également prescrits.

Phase d'adaptation intestinale et prise en charge

Durant les deux premières années, la muqueuse colique devient hyperplasique aboutissant à une diminution du débit des selles et une amélioration de l'absorption, notamment protéique. Il existe également une augmentation des ingesta (hyperphagie). La régulation de l'absorption intestinale, de la vidange gastrique et de la prise alimentaire sont contrôlées en grande partie par des neuro-hormones 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.

Les complications fonctionnelles digestives suite à une résection intestinale étendue sont : une diarrhée, un ulcère gastro-duodéal, une cholélithiase, une lithiase rénale et une encéphalopathie D-lactique.

A ce stade, l'alimentation orale et l'hyperphagie doivent être favorisées. 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 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 dépendance à la nutrition parentérale serait un facteur péjoratif sur la survie, notamment en cas d'occlusion chronique intestinale empêchant l'hyperphagie².

¹ Nuzzo A, Corcos O, Joly F. Syndrome de grêle court : de la nutrition à la greffe intestinale. Association française de formation médicale continue en gastro-entérologie. Post'U 2014. http://www.fmccgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2014/18_Joly_1_600_v1.pdf [Accédé le 03/11/2014]

² Amiot A, et al. Long-term outcome of chronic intestinal pseudo-obstruction adult patients requiring home parenteral nutrition. Am J Gastroenterol 2009;104:1262-70.

Les alternatives à la nutrition parentérale identifiées seraient les facteurs trophiques (GLP-2) ainsi que la transplantation intestinale, en tout dernier recours.

Toute nutrition parentérale prolongée au-delà de 3 mois doit être gérée par un centre agréé de nutrition parentérale à domicile.

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 anti-péristaltique en l'absence d'iléon ;
- 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.

05 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

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

05.2 Autres technologies de santé

La transplantation intestinale est réservée aux insuffisances intestinales jugées irréversibles dès lors que l'échec de la nutrition parentérale met en jeu le pronostic vital du patient à court et/ou moyen terme.

► Conclusion

Il n'existe aucun comparateur.

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Une AMM a été octroyée en Europe selon une procédure centralisée le 30 août 2012 et aux Etats-Unis le 21 décembre 2012.

A ce jour, REVESTIVE n'est commercialisé et pris en charge qu'aux Etats-Unis, sous le nom de marque GATTEX.

PAYS	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Date	Indications	OUI/NON	Populations
Europe	30 août 2012	Traitement de l'adulte atteint du syndrome de grêle court (SGC) en état stable après une période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale	Allemagne : en cours d'évaluation	AMM
			Royaume-Uni : en cours d'évaluation	AMM
Etats-Unis	21 déc. 2012	Traitement de l'adulte atteint du syndrome de grêle court (SGC), dépendant d'un soutien parentéral	Oui	AMM

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de REVESTIVE s'appuie sur les données de deux études de phase III complétées par deux études de suivi des patients : études CL0600-004³ et CL0600-020⁴ dont les études de suivi respectives sont CL600-005⁵ et CL0600-21⁶.

Il est notable que la dose recommandée de 0,05 mg/kg/jour a été testée pour la première fois dans l'étude de phase III CL0600-004, en parallèle de la dose de 0,10 mg/kg/jour retenue à l'issue de l'étude de phase II (ALX0600-92001). Cette étude de phase II avait en effet testé les doses de 0,03, 0,10 et 0,15 mg/kg/jour. La deuxième étude de phase III réalisée par la suite a uniquement évalué l'efficacité de la dose recommandée de 0,05 mg/kg/jour.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etudes de phase III CL0600-004 et étude de suivi CL0600-005

Etude de phase III CL0600-004

L'étude CL0600-004 est une étude de phase III de supériorité, randomisée, comparative, en double aveugle, groupes parallèles et multicentrique.

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du teduglutide à la dose de 0,05 et 0,10 mg/kg/jour chez des patients atteints de syndrome du grêle court (SGC) dépendants de la nutrition parentérale, versus placebo.

La dose recommandée étant de 0,05 mg/kg/jour, les résultats pour la dose de 0,10 mg/kg/jour seront présentés à titre informatif.

Méthodes

Les méthodes de cette étude sont décrites dans le tableau 1.

³ Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicx M et al. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. Gut 2011;60:902-14.

⁴ Seidner DL, Iyer KR, Joelsson B et al. Teduglutide, a novel analog of glucagon-like peptide 2, reduces parenteral volume in short bowel syndrome-intestinal failure subjects : results form a 24 week, placebo-controlled phase 3 trial. J Parenter Enteral Nutr. 2012;36:165.

⁵ O'Keefe SJ, Jeppesen PB, Gilroy R et al. Safety and efficacy of teduglutide after 52 weeks of treatment in patients with short bowel intestinal failure. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:815-23.

⁶ Schwartz L, O'Keefe S, Jeppesen P et al ; Long term safety and efficacy of teduglutide for the treatment of intestinal failure associated with short bowel syndrome : Final results of the STEPS-2 Study, a 2-year, multicenter, open-label clinical trial. Am J Gastroenterol. 2013;108:101.

Tableau 1. Méthodes de l'étude CL0600-004

Etude CL0600-004	
Dates et lieux	32 centres dans 9 pays (USA, Canada, Allemagne, Italie, France, Espagne, Royaume-Uni, Danemark, Pays-Bas, Belgique, Pologne) Mai 2004 à Juillet 2007
Critères d'inclusion	- âge \geq 18 ans et poids < 90 kg - SGC dû à une résection intestinale liée à un traumatisme, un volvulus, une maladie vasculaire, un cancer, une maladie de Crohn (en rémission) - nutrition parentérale depuis au moins 12 mois et trois fois par semaine, stable depuis au moins 4 semaines en ce qui concerne la fréquence et le volume, la diurèse des 48 dernières heures, la natriurie, une fonction rénale, hépatique et une hémocrite adéquates, la prise de médicament agissant sur la motilité intestinale
Principaux critères de non inclusion	- alcoolodépendance - utilisation de teduglutide ou d'analogues de GLP2 dans les 3 mois précédents - antécédent de cancer ou de maladie lymphoproliférative dans les 5 ans précédents. - entérie radique, sclérodermie, maladie coeliaque, sprue tropicale, pseudo-obstruction, maladie inflammatoire intestinale active, maladie systémique non contrôlée - traitement par anticorps monoclonaux ou hormone de croissance dans les 12 semaines précédentes ou par corticostéroïdes, méthotrexate, cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, octréotide, glutamine dans les 30 jours précédents.
Traitements administrés	Après une période de stabilisation du volume de nutrition parentérale de 4 à 8 semaines, les patients étaient randomisés en trois groupes de traitement selon un schéma de randomisation 2:2:1 : - teduglutide 0,05 mg/kg/j sous-cutané en une fois par jour - teduglutide 0,10 mg/kg/j sous-cutané en une fois par jour - placebo Les patients étaient traités pendant 24 semaines. Un ajustement de la nutrition parentérale était possible.
Critère de jugement principal	- Score de réponse algorithmique graduée prenant en compte l'intensité et la durée de la réponse (entre les semaines 16 et 20 puis 20 et 24). La réponse au traitement était définie par une réduction d'au moins 20 % du volume de nutrition parentérale
Critères de jugement secondaires	- Nombre et pourcentage de sujets répondeurs à la semaine 20 (avec réponse maintenue semaine 24) - Nombre et pourcentage de sujets répondeurs avec une réduction de nutrition parentérale d'au moins un jour par semaine. - Réduction absolue de la nutrition parentérale en kilojoules et en volume hebdomadaire
Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)/ Analyse statistique	- Analyse de la covariance stratifiée sur le niveau de nutrition parentérale à l'inclusion et les visites - Analyse séquentielle hiérarchisée : test pour la dose de 0,05 mg/kg/j uniquement en cas de différence significative avec le placebo pour la dose de 0,10 mg/kg/jour. En considérant une augmentation du pourcentage de sujets répondeurs de 5 % dans le groupe placebo à 50 % dans le groupe teduglutide, le NSN a été estimé à 80 pour démontrer la supériorité du teduglutide avec une puissance de 90 %.

Résultats

Exposition au traitement

Dans cette étude, 83 patients ont été randomisés en trois groupes : placebo (n=16), teduglutide 0,05 (n=35), et teduglutide 0,10 (n=32). Un patient a arrêté prématurément l'étude dans le groupe placebo contre 8 patients dans le groupe teduglutide 0,05 (22,9 %) et 3 patients dans le groupe teduglutide 0,10 (9,4 %).

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes de traitement avec une moyenne d'âge de 48,8 (\pm 14,2) ans, et 55,4 % de femmes. Environ 39 % des patients avaient 55 ans et plus. L'IMC moyen était de 21,5 (2,8) kg/m². Aucune différence significative n'a été retrouvée en termes de caractéristiques de la maladie présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques de la maladie chez les patients inclus dans l'étude CL0600-004.

	Placebo N=16	Teduglutide 0,05 mg/kg/j N=35	Teduglutide 0,10 mg/kg/j N=32
Cause de résection intestinale, n (%)			
Maladie de Crohn	7 (43,8)	10 (28,6)	13 (40,6)
Maladie vasculaire	3 (18,8)	14 (40,0)	8 (25,0)
Volvulus	2 (12,5)	5 (14,3)	4 (12,5)
Autre	4 (25,1)	6 (17,2)	7 (21,9)
Stomie, n (%)	5 (31,3)	10 (28,6)	14 (43,8)
Colon en continuité, n (%)	11 (68,8)	26 (74,3)	19 (59,4)
Pourcentage de colon restant, n (%)			
]25-50]	4 (36,4)	7 (26,9)	8 (42,1)
]50-75]	4 (36,4)	9 (34,6)	4 (21,1)
]75-100]	3 (27,3)	10 (38,5)	7 (36,8)
Longueur de grêle restante (cm), moyenne (écart-type)	77,3 (52,9)	58,3 (43,6)	68,1 (43,1)
Consommation de NP*, moyenne (écart-type)			
Liquides IV de 3 à 7 fois par semaine	4 (25,0)	8 (22,9)	3 (9,4)
NP de 3 à 5 fois par semaine	8 (50,0)	19 (54,3)	18 (56,3)
NP de 6 à 7 fois par semaine	4 (25,0)	8 (22,9)	11 (34,4)
Volume prescrit de nutrition parentérale (L), moyenne (écart-type)	11,4 (5,7)	10,5 (5,3)	13,1 (6,6)
Type d'accès veineux, n (%)			
Veineux central	14 (87,5)	29 (82,9)	28 (87,5)
Central à insertion périphérique	1 (6,3)	6 (17,1)	3 (9,4)

*Nutrition Parentérale

Efficacité sur les critères de jugement

D'après le tableau 3, aucune différence n'a été retrouvée pour le score de réponse algorithmique graduée prenant en compte l'intensité et la durée de la réponse entre le groupe placebo et le groupe teduglutide 0,10 mg/kg/jour. Les résultats de ce score ont été en faveur du groupe teduglutide 0,05 mg/kg/jour. Cependant, d'après le plan d'analyse statistique préétabli qui prévoyait une analyse séquentielle hiérarchisée, ce dernier résultat ne peut être pris en considération qu'en présence d'une supériorité démontrée pour le teduglutide 0,10 mg/kg/jour.

Tableau 3. Résultats de l'étude CL0600-004 sur le critère de jugement principal

Groupe de traitement	Catégorie de la réponse					P value ajustée (comparaison avec le placebo)
	Aucune réponse	réduction \geq 20%, S20 à S24	réduction \geq 20%, S16 à S24	réduction \geq 40% S16 à S24	Sevré de NP S20 à S24	
Placebo N=16	15 (93,8)	0	1 (6,3)	0	0	
Teduglutide 0,05 mg/kg/j N=35	19 (54,3)	6 (17,1)	6 (17,1)	2 (5,7)	2 (5,7)	0,007
Teduglutide 0,10 mg/kg/j N=32	24 (75,0)	2 (6,3)	4 (12,5)	2 (6,3)	0	0,161

Il est à noter que devant ce résultat, la dose de 0,05 mg/kg/jour a été retenue et a fait l'objet de l'étude de phase III CL0600-020.

Etude de suivi CL0600-05

Les patients ayant terminé les 24 semaines de traitement de l'étude CL0600-004 ont été inclus dans l'étude CL0600-05, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du teduglutide 0,10 ou 0,05 mg/kg/jour sur 28 semaines supplémentaires. Cette étude a été réalisée de janvier 2005 à janvier 2008 dans 24 centres.

Pour les patients qui étaient sous teduglutide dans l'étude CL0600-004, le traitement était maintenu aboutissant à un suivi total de 52 semaines. Les patients initialement sous placebo étaient randomisés en deux groupes pour être traités par l'un des deux dosages du teduglutide (0,05 ou 0,10 mg/kg/jour) pendant 28 semaines. Au total, 65 patients ont été répartis en quatre groupes de traitement :

- patients nouvellement traités pour 28 semaines (n=13) : teduglutide 0,05 mg/kg/jour (n=6) et 0,10 mg/kg/jour (n=7),
- patients déjà traités avec un suivi total de 52 semaines (n=52) : teduglutide 0,05 mg/kg/jour (n=25) et 0,10 mg/kg/jour (n=27).

Les critères d'efficacité considérés n'ont pas été hiérarchisés. La réponse a été maintenue à 28 semaines pour 75 % des patients déjà traités par teduglutide dans l'étude CL0600-004 (12 des 16 patients répondeurs du groupe teduglutide 0,05 et 6 des 8 patients répondeurs du groupe teduglutide 0,10). Les nombres et pourcentages de répondeurs à la fin des 28 semaines dans l'étude CL0600-005 sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4. Résultats de l'étude CL0600-005 sur le nombre de répondeurs à 28 semaines

Groupes de traitement	Placebo/ Teduglutide 0,05 N=6	Placebo/ Teduglutide 0,10 N=7	Teduglutide 0,05 N=25	Teduglutide 0,10 N=27
Réponse au traitement (réduction de nutrition parentérale supérieure à 20 %) n (%)	5 (83)	3 (43)	17 (68)	14 (52)

7.1.2 Etudes de phase III CL0600-020 et étude de suivi CL0600-021

Etude de phase III CL0600-020

L'étude CL0600-020 est une étude de phase III de supériorité, randomisée, comparative, en double aveugle, groupes parallèles et multicentrique.

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du teduglutide à la dose de 0,05 mg/kg/jour chez des patients atteints de syndrome du grêle court (SGC) dépendants de la nutrition parentérale, versus placebo.

Méthodes

Les méthodes de cette étude sont similaires à l'étude CL0600-004 et sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5. Méthodes de l'étude CL0600-020

	Etude CL0600-020
Dates et lieux	27 centres dans 10 pays (USA, Canada, Allemagne, Italie, France, Espagne, Royaume-Uni, Danemark, Pays-Bas, Pologne) Novembre 2008 à janvier 2011
Critères d'inclusion	- âge ≥ 18 ans et poids < 88 kg - SGC dû à une résection intestinale liée à un traumatisme, un volvulus, une maladie vasculaire, un cancer, une maladie de Crohn (en rémission) - nutrition parentérale depuis au moins 12 mois et trois fois par semaine, stable depuis au moins 4 semaines en ce qui concerne la fréquence et le volume, la diurèse des 48 dernières heures, la natriurie, une fonction rénale, hépatique et une hématoците adéquates, la prise de médicament agissant sur la motilité intestinale

Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - utilisation de teduglutide ou d'analogues de GLP2 dans les 3 mois précédents - antécédent de cancer ou de maladie lymphoproliférative dans les 5 ans précédents. - entérie radique, sclérodermie, maladie coeliaque, sprue tropicale, pseudo-obstruction, maladie inflammatoire intestinale active, maladie systémique non contrôlée - traitement par anticorps monoclonaux ou hormone de croissance dans les 12 semaines précédentes ou par corticostéroïdes, méthotrexate, cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, octréotide, glutamine dans les 30 jours précédents.
Traitements administrés	<p>Après une période de stabilisation du volume de nutrition parentérale de 4 à 8 semaines, les patients étaient randomisés en trois groupes de traitement selon un schéma de randomisation 1 :1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - teduglutide 0,05 mg/kg/j sous-cutané en une fois par jour - placebo <p>Les patients étaient traités pendant 24 semaines. Un ajustement de la nutrition parentérale était possible.</p>
Critère de jugement principal	- Pourcentage de répondeurs à la 20 ^{ème} semaine <u>et</u> à la 24 ^{ème} semaine. La réponse au traitement était définie par une réduction d'au moins 20 % du volume de nutrition parentérale
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre et pourcentage de sujets répondeurs avec une réduction de nutrition parentérale d'au moins 20 % ou une réduction d'au moins 2 litres. - Durée de la réponse - Réduction absolue de la nutrition parentérale en kilojoules et en volume hebdomadaire - Nombre de patients ayant interrompu la nutrition parentérale et délai d'interruption.
Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)/ Analyse statistique	<p>- Analyse du critère de jugement principal par le test de Mantel-Haenszel ajusté sur la variable de stratification de la randomisation (\leq ou $>$ 6L de nutrition parentérale par semaine).</p> <p>Quatre-vingt-six patients ont été randomisés en deux groupes de traitement permettant de détecter une augmentation du nombre de sujets répondeurs de 6 % dans le groupe placebo à 35 % dans le groupe teduglutide, avec une puissance de 90 % ($\alpha=0,05$ test bilatéral).</p>

Résultats

Exposition au traitement

Dans cette étude, 86 patients ont été randomisés en deux groupes de 43 patients chacun : placebo et teduglutide 0,05 mg/kg/jour. Huit patients ont arrêté prématurément l'étude soit quatre patients dans chaque groupe (9,3 %), principalement en raison d'événements indésirables (n= 3 dans le groupe placebo et n= 2 dans le groupe teduglutide).

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes de traitement avec une moyenne d'âge de 50,3 ($\pm 14,1$) ans, et 53,5 % de femmes. Environ 15 % des patients avaient 65 ans et plus. L'IMC moyen était de 22,4 ($\pm 3,1$) kg/m². Aucune différence significative n'a été retrouvée en termes de caractéristiques de la maladie, présentées dans le tableau 6.

Tableau 6. Caractéristiques de la maladie chez les patients inclus dans l'étude CL0600-020.

	Placebo N=43	Teduglutide 0,05 mg/kg/j N=43
Cause de résection intestinale, n (%)		
Maladie vasculaire	16 (37,2)	13 (31,0)
Maladie de Crohn	8 (18,6)	10 (23,8)
Volvulus	6 (14,0)	3 (7,1)
Autre	7 (16,3)	11 (26,2)
Stomie, n (%)	17 (39,5)	21 (50,0)
Côlon en continuité, n (%)	23 (53,5)	25 (59,5)
Pourcentage de colon restant, moyenne (écart-type)	70,3 (27,1)	55,6 (20,8)
Longueur de grêle restante (cm), moyenne (écart-type)	68,7 (63,9)	86,2 (64,5)
Consommation de NP*, moyenne (écart-type)		
\leq 6 L/semaine	7 (16,3)	8 (18,6)
$>$ 6 L/semaine	36 (83,7)	35 (81,4)
Volume prescrit de nutrition parentérale (L), moyenne (écart-type)	13,3 (7,5)	12,4 (7,7)

	Placebo N=43	Teduglutide 0,05 mg/kg/j N=43
Type d'accès veineux, n (%)		
Veineux central	37 (86,0)	38 (90,5)
Central à insertion périphérique	6 (14,0)	3 (7,1)

*Nutrition Parentérale

Efficacité sur les critères de jugement

D'après le tableau 7, le teduglutide à la dose de 0,05 mg/kg/jour a été supérieur avec un taux de répondeurs à la 20^{ème} semaine maintenus à la 24^{ème} semaine de 63 % dans le groupe teduglutide versus 30,2 % dans le groupe placebo.

Parmi les critères de jugement secondaires, le pourcentage de patients avec une réduction d'au moins 20 % ou de 2 litres de nutrition parentérale, a été en faveur du teduglutide avec 69,8 % (n=30) contre 37,2 % dans le groupe placebo (n=16). La réponse au traitement a été maintenue au-delà de 3 visites pour 55,8 % des patients du groupe teduglutide (n=24) contre 27,9 % des patients du groupe placebo (n=12). La réduction absolue de volume de nutrition parentérale a été de 4,4 L/semaine dans le groupe teduglutide et de 2,3 L/semaine dans le groupe placebo.

Au total, la nutrition parentérale a été interrompue chez un patient du groupe placebo pour une intervention. La citrulline plasmatique faisait partie des critères exploratoires et était d'environ 18 µmol/L à l'inclusion ; celle-ci a augmenté de 20,6 µmol/L (±17,5) dans le groupe teduglutide et de 0,7 µmol/L dans le groupe placebo (±6,3) à 24 semaines.

Tableau 7. Résultats de l'étude CL0600-020 sur le critère de jugement principal

	Teduglutide 0,05 mg/kg/j N=43	Placebo N=43
Critère de jugement principal : réponse au traitement		
Répondeurs	27 (62,8)	13 (30,2)
Non répondeurs	16 (37,2)	30 (69,8)
p-value	0,002	

Etude de suivi CL0600-21

Les patients ayant été sélectionnés pour participer à l'étude CL0600-020, qu'ils aient été traités ou non par teduglutide, ont été inclus dans l'étude CL0600-21, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du teduglutide 0,05 mg/kg/jour sur 24 mois supplémentaires. Cette étude est une étude en ouvert et non comparative, réalisée de septembre 2009 à janvier 2013 dans 25 centres.

Pour les patients qui étaient sous teduglutide dans l'étude CL0600-020, le traitement était maintenu aboutissant à un suivi total de 30 mois. Les patients initialement sous placebo ou bien ayant participé à la phase de stabilisation de l'étude CL0600-020 mais n'ayant pas été randomisés (taille de l'échantillon déjà atteinte), ont tous été traités par teduglutide 0,05 mg/kg/jour pour une durée de 24 mois. Au total, 88 patients ont été répartis en trois groupes de traitement :

- patients déjà traités avec un suivi total de 30 mois (n=37)
- patients non préalablement traités avec un suivi de 24 mois (n=51) dont patients initialement sous placebo (n=39) ou patients n'ayant pas fait partie de la randomisation (n=12).

Les critères d'efficacité considérés n'ont pas été hiérarchisés (tableau 8).

Tableau 8. Résultats des critères d'efficacité à 24 mois pour l'étude CL0600-021

	Teduglutide- Teduglutide	Placebo- Teduglutide	Non traité- Teduglutide
Population per protocole	N=30	N=29	N=6
Variation absolue du volume hebdomadaire de NP par visite (mL)	-7,55	-4,0	-3,1
Population ITT	N=37	N=39	N=12
Répondeurs, n (%)	28 (93,3)	16 (55,2)	4 (66,7)
Réduction d'au moins un jour de perfusion par semaine, n (%)	21 (70,0)	14 (48,3)	3 (50,0)
Patients sevrés de NP, n (%)	10 (27,0)	2 (5,1)	1 (8,3)

07.2 Tolérance/Effets indésirables

7.2.1 Données des études cliniques

7.2.1.1 Etude CL0600-004 et étude de suivi CL0600-005

Dans l'étude CL0600-004, 64 patients ont reçu du teduglutide, dont 35 à la dose de 0,05 mg/kg/jour sur une durée moyenne de 20,7 semaines et 32 à la dose de 0,10 mg/kg/jour sur une durée moyenne de 23,2 semaines.

Le pourcentage de patients avec événements indésirables a été de 95,5 % dans l'étude CL0600-004 sans différence entre les trois groupes. Les événements indésirables ont été globalement plus fréquents dans le groupe teduglutide 0,10 mg/kg/jour. En ce qui concerne la dose recommandée de 0,05 mg/kg/jour, les événements indésirables les plus fréquents ont été des céphalées (25,7 % versus 6,3 % pour le placebo), des distensions abdominales (17,1 % versus 0 %), des nausées (14,3 % versus 25 %) et vomissements (11,4 % versus 12,5 %), ainsi que des septicémies liées au cathéter (11,4 % versus 12,5 %). La plupart des événements indésirables ont été d'intensité faible à modérée (77,6 %).

Le pourcentage de patients avec événements indésirables liés au traitement a été de 42,9 % dans le groupe teduglutide 0,05 mg/kg/j (n=15), de 59,4 % pour la dose de 0,10 mg/kg/j (n=19) et de 12,5 % dans le groupe placebo (n=2). Il s'agissait principalement dans les groupes teduglutide de troubles gastro-intestinaux, ainsi que de troubles liés à l'administration du produit.

Le pourcentage de patients avec événements indésirables graves (EIG) a été de 31,3 % dans le groupe placebo (n=5), de 37,1 % dans le groupe teduglutide 0,05 (n=11) et de 34,4 % dans le groupe teduglutide 0,10 (n=13) ; principalement des troubles gastro-intestinaux, chez 4 patients dans chaque groupe teduglutide. Parmi les 29 patients ayant rapporté des EIG, 8 patients traités par teduglutide ont rapporté des EIG liés au traitement dont des occlusions intestinales (n=3), une insuffisance cardiaque congestive (n=1), un coma suite à une hausse du dosage de benzodiazépine, des cholécystites (n=1), et des hémorroïdes (n=1).

Dans l'étude de suivi CL0600-005, 65 patients ont été traités par teduglutide pendant une durée médiane de 195 à 197 jours, dont 52 avaient déjà été traités dans l'étude CL0600-004. Le profil de tolérance était similaire à celui de l'étude CL0600-004. Au total, 61 patients (93,8 %) ont rapporté au moins un événement indésirable lié au traitement.

Il est notable que chez les patients déjà traités, les événements indésirables les plus fréquents entre 24 et 52 semaines de traitement ont été, pour les doses de 0,05 et 0,10 mg/kg/jour respectivement : des douleurs abdominales (n=4 et n=3), des nausées (n=2 et n=6), des vomissements (n=2 et n=5), une septicémie liée au cathéter (n=4 et n=2), infection des voies urinaires (n=4 et n=2), céphalées (n=2 et n=6).

Sur 61 patients, 25 patients (38,5 %) ont rapporté au moins un événement indésirable lié au traitement, et 27 patients ont eu un EIG (41,5 %), notamment une septicémie liée au cathéter (n=7). Un EIG (obstruction intestinale sévère) rapporté chez un patient a été considéré comme étant lié au traitement. Quatre patients ont arrêté leur traitement par teduglutide en raison d'événement indésirable lié à celui-ci.

7.2.1.2 Etude CL0600-020 et étude de suivi CL0600-021

Dans l'étude CL0600-020, 42 patients ont reçu du teduglutide à la dose de 0,05 mg/kg/jour sur une durée moyenne de 22,7 semaines.

Le pourcentage de patients avec événements indésirables a été de 83,3 % sous teduglutide et de 79,1 % sous placebo sans différence significative entre les deux groupes. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des douleurs abdominales (31 versus 23,3 % pour le placebo), des nausées (28,6 versus 18,6 %), des complications de la stomie (23,8 versus 7 %), des distensions abdominales (21,4 versus 2,3 %) et vomissements (11,9 versus 9,3 %), ainsi que des œdèmes périphériques (16,7 versus 4,7 %), des infections urinaires (14,3 versus 9,3 %) et

des infections du site d'insertion du cathéter (11,9 versus 2,3 %). Environ 33 % des patients ont eu au moins un événement indésirable sévère.

Le pourcentage de patients avec événements indésirables liés au traitement a été de 54,8 % dans le groupe teduglutide 0,05 mg/kg/j (n=23), et de 44,2 % dans le groupe placebo (n=19). Il s'agissait principalement dans le groupe teduglutide de troubles gastro-intestinaux, ainsi que de troubles liés à la rétention de liquide (œdème périphérique, dyspnée, œdème du visage).

Le pourcentage de patients avec EIG a été de 27,9 % dans le groupe placebo (n=12), et de 35,7 % dans le groupe teduglutide 0,05 (n=15) ; notamment une infection liée au cathéter chez 5 patients dans le groupe teduglutide, contre 1 dans le groupe placebo. Parmi les 27 patients ayant rapporté des EIG, 2 patients traités par teduglutide ont rapporté des EIG liés au traitement (occlusion de l'intestin grêle et cholécystite aigue).

Dans l'étude de suivi CL0600-021, 88 patients ont été traités par teduglutide pendant une durée médiane de 103 semaines, dont 37 avaient déjà été traités dans l'étude CL0600-020. Au total, 84 patients (95,5 %) ont rapporté au moins un événement indésirable lié au traitement.

Il est notable que chez les patients déjà traités dans l'étude CL0600-020, les événements indésirables les plus fréquents dans cette étude ont été : une perte de poids (n=12), une septicémie liée au cathéter (n=11), des douleurs abdominales (n=9), une infection des voies urinaires (n=8).

Sur 88 patients, 46 patients (52,3 %) ont rapporté au moins un événement indésirable lié au traitement, et 56 patients ont eu un EIG (63,6 %), notamment une infection de la voie centrale, (n=8 ; 9,1 %). Neuf patients ont rapporté un EIG considéré comme étant lié au traitement (10,2 %). Quinze patients ont arrêté leur traitement par teduglutide en raison d'événement indésirable lié à celui-ci. Trois décès ont été enregistrés, considérés comme non liés au traitement (cancer du poumon à petites cellules, septicémie liée au cathéter, adénocarcinome métastatique).

7.2.2 Synthèse de la tolérance selon le RCP

Les effets indésirables identifiés, selon leur fréquence, étaient les suivants :

- Très fréquents ($\geq 10\%$) : infections respiratoires, céphalées, douleurs abdominales et météorismes, vomissements, nausées, complication de stomie gastro-intestinale, œdème périphérique, réaction au site d'injection,
- Fréquents ($\geq 1\%$, $< 10\%$) : grippe, diminution de l'appétit, anxiété, troubles du sommeil, paresthésies, insuffisance cardiaque congestive, bouffées vaso-motrices, dyspnée, toux, pancréatite, occlusion intestinale, cholestase et cholécystite, dermatite allergique, arthralgies, coliques néphrétiques, sensibilité de l'angle costo-vertébral, douleur thoracique, sueurs nocturnes, augmentation de la protéine C-réactive.
- Peu fréquent : ($\geq 1/1\ 000$, $< 1\%$) : syncope

« Description d'effets indésirables sélectionnés

Immunogénicité

En raison des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des peptides, l'administration de Revestive peut déclencher la formation d'anticorps. Lors d'études de phase III chez des patients présentant un SIC traités par Revestive pendant des durées ≥ 2 ans, des anticorps anti-teduglutide sont apparus chez 39 % de ces patients et des anticorps anti-protéines d'E. coli (protéines résiduelles des cellules hôtes provenant du processus de fabrication) chez 21 %. 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 21 % des patients présentant un SIC traités par Revestive. Ces réactions ont paru dépendantes de la dose et sont survenues à une fréquence similaire chez les patients recevant la dose recommandée de 0,05 mg/kg/jour de Revestive et chez ceux recevant un placebo (des réactions au site d'injection ont été observées chez 12 % des

patients recevant un placebo, 13 % de ceux recevant 0,05 mg/kg/jour de Revestive et 41 % de ceux recevant 0,10 mg/kg/jour de Revestive). Ces réactions ont inclus un érythème au site d'injection, un hématome au site d'injection et une douleur au site d'injection (voir également rubrique 5.3).

Protéine C-réactive

Des augmentations modérées du taux de protéine C réactive d'environ 25 mg/ml ont été observées au cours des sept premiers jours de traitement par Revestive, et ont diminué de façon continue avec la poursuite des injections quotidiennes. Au bout de 24 semaines de traitement par Revestive, des patients ont présenté de faibles augmentations globales du taux de protéine C-réactive, de 1,5 mg/ml en moyenne. Ces modifications n'ont pas été associées à des modifications quelconques d'autres paramètres biologiques ni à des symptômes rapportés. Il n'y avait aucune augmentation moyenne cliniquement significative du taux de protéine C réactive par rapport à la valeur initiale suite à un traitement au long cours par Revestive pendant une durée allant jusqu'à 30 mois. »

07.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription de REVESTIVE dans le traitement du syndrome du grêle court (SGC) chez les patients sous nutrition parentérale stable s'appuie sur deux études de phase III randomisées, en double aveugle, multicentriques, contre placebo, les études CL0600-004 et CL0600-020. La dose recommandée de 0,05 mg/kg/jour a été testée pour la première fois dans l'étude de phase III CL0600-004, en parallèle de la dose de 0,10 mg/kg/jour retenue à l'issue de l'étude de phase II (ALX0600-92001). Cette étude de phase II avait en effet testé les doses de 0,03, 0,10 et 0,15 mg/kg/jour. La deuxième étude de phase III réalisée par la suite a uniquement évalué l'efficacité de la dose recommandée de 0,05 mg/kg/jour.

Les données de chacune de ces études sont complétées par deux études de suivi.

Dans l'étude CL0600-004, 83 patients âgés de 48 ans en moyenne, avec SGC et sous nutrition parentérale depuis au moins 12 mois et trois fois par semaine, ont été répartis en trois groupes : teduglutide 0,05 mg/kg/j (n=35), teduglutide 0,10 mg/kg/j (n=32) et placebo (n=16). Le critère de jugement principal de cette étude était le score de réponse algorithmique graduée prenant en compte l'intensité et la durée de la réponse (entre les semaines 16 et 20 puis 20 et 24). La réponse au traitement était définie par une réduction d'au moins 20 % du volume de nutrition parentérale. Le plan d'analyse statistique prévoyait une analyse séquentielle hiérarchisée, imposant de ne tester la dose recommandée de 0,05 qu'en présence d'une supériorité avérée pour la dose de 0,10. Devant l'absence de différence pour le critère de jugement principal entre le groupe placebo et le groupe teduglutide 0,10 mg/kg/jour, les résultats concernant la dose de 0,05 ne peuvent être considérés que comme exploratoires. Il est à noter que la positivité de ces résultats, retrouvés dans l'étude de suivi CL0600-005 à 28 semaines, a conduit à réaliser l'étude de phase III suivante.

Dans l'étude CL0600-020, 86 patients âgés en moyenne de 50 ans, avec SGC et sous nutrition parentérale depuis au moins 12 mois et trois fois par semaine, ont été répartis en deux groupes : teduglutide 0,05 mg/kg/j (n=43), et placebo (n=43). Les principales causes de résection intestinale ont été la maladie de Crohn et d'ordre vasculaire. Environ 40 % des patients du groupe placebo avaient une stomie contre la moitié des patients du groupe teduglutide. Le pourcentage de colon restant était en moyenne de 70 % dans le groupe placebo contre 56 % dans le groupe teduglutide. Le volume de nutrition parentérale prescrit à l'inclusion était de 13,3 L par semaine dans le groupe placebo contre 12,4 L dans le groupe teduglutide, la majorité des patients recevant plus de 6 L par semaine.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de répondeurs à la 20^{ème} semaine et à la 24^{ème} semaine, la réponse au traitement étant définie comme une réduction d'au moins 20 % du volume de nutrition parentérale. Le teduglutide a été supérieur au placebo avec un pourcentage de répondeurs de 63 % versus 30,2 % (p=0,002). Parmi les critères de jugement secondaires, 70 % de patients dans le groupe teduglutide ont eu une réduction hebdomadaire d'au moins 20 % ou 2 L

contre 30 % dans le groupe placebo. D'après avis d'expert, une durée de six mois paraît courte pour évaluer l'efficacité du teduglutide.

Une étude de suivi (CL0600-021) a été mise en place et a inclus au total 88 patients ayant été sélectionnés pour participer à l'étude CL0600-020, qu'ils aient été traités ou non par teduglutide. Dans cette étude l'ensemble des patients étaient traités par teduglutide pendant 24 mois, aboutissant à un suivi de 30 mois pour les patients déjà traités par teduglutide dans l'étude CL0600-020. Chez ces patients, le pourcentage de répondeurs a été de 93 %, la réduction d'au moins un jour de perfusion par semaine a concerné 70 % du groupe, et 10 patients ont été sevrés de nutrition parentérale à 30 mois ; cette réduction a concerné 48 à 50 % des patients non préalablement traités, au bout de 24 mois, avec un pourcentage de répondeurs allant de 55 à 67 %. En l'absence de hiérarchisation des critères de jugement et de comparaison avec le placebo, ces résultats sont de nature exploratoire.

La Commission regrette l'absence de données sur la qualité de vie dans les études 020 et 021, et de données sur la morbidité et la mortalité.

En termes de tolérance, les événements indésirables ont été plus fréquemment rapportés avec la dose de 0,10 mg/kg/jour. Pour les patients traités par la dose recommandée de 0,5 mg/kg/jour, le pourcentage d'événements indésirables allait de 83 à 96 %. Les événements indésirables liés au traitement par teduglutide ont concerné 37 % des patients dans l'étude CL0600-004 et 55 % dans l'étude CL0600-020 ; les plus fréquents ont été des troubles gastro-intestinaux, des troubles liés à la rétention liquidienne et une septicémie liée au cathéter. Environ un tiers des patients sous teduglutide ont eu un événement indésirable grave, sans différence avec le placebo. Les principaux événements indésirables graves liés au traitement ont également été des troubles gastro-intestinaux dont quatre occlusions intestinales.

07.4 Programme d'études

Un plan de gestion de risque (PGR) est prévu afin de contrôler certains aspects liés à la sécurité d'emploi. Les risques suivis sont :

- Risques identifiés : pathologies biliaires et pancréatiques, événements cardiovasculaires associé à un surcharge liquidienne, sténose gastro-intestinale et occlusion, complications de la stomie gastro-intestinale, développement de polypes préexistant, néoplasie bénigne du tractus gastro-intestinal, carcinogenèse, développement d'anticorps anti-teduglutide, réaction croisée avec le GLP-2, anxiété ;
- Risques potentiels : interactions médicamenteuses, augmentation de la CRP, réactions locales cutanées ;
- Information importante manquante : utilisation chez les patients atteints de pathologies sévères, les femmes enceintes ou allaitantes, l'enfant, et utilisation au-delà d'un an.

Trois études pédiatriques de pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance sont en cours dans en vue d'une extension d'indication chez les patients de moins de 18 ans.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le syndrome du grêle court (SGC) est secondaire à une résection intestinale et est à l'origine d'une insuffisance intestinale chronique. La prise en charge de cette insuffisance intestinale repose sur la mise en place précoce d'une nutrition parentérale, afin d'éviter la dénutrition.

Durant les mois suivants la résection intestinale, l'adaptation de la muqueuse intestinale ainsi qu'une hyperphagie permettent le sevrage en nutrition parentérale dans 50 % des cas. Il est rappelé que toute nutrition parentérale prolongée au-delà de 3 mois doit être gérée par un centre agréé de nutrition parentérale à domicile.

REVESTIVE est un analogue du GLP-2 qui peut être utilisé chez les patients 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 et d'hyperphagie compensatrice n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la nutrition parentérale.

La Commission recommande que la prescription de REVESTIVE ne soit effectuée que 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.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 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.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre du traitement de fond à visée curative de l'insuffisance intestinale chronique associée à un syndrome du grêle court.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.
- ▶ REVESTIVE est un analogue du GLP-2 qui peut être utilisé chez les patients 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 et d'hyperphagie compensatrice n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la nutrition parentérale.

▶ Intérêt de santé publique

Le syndrome du grêle court est une malabsorption sévère grave, prolongée voire irréversible à l'origine d'une insuffisance intestinale chronique et consécutive à une résection intestinale très étendue. Dans la majorité des cas, le SGC est secondaire à certaines entérocolopathies sévères (maladie de Crohn, intestin radique, volvulus), à des complications post-opératoires, ou surtout à l'infarctus mésentérique artériel ou veineux. Le SGC est associé à une morbidité élevée en raison des complications liées à la malabsorption - susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital - et de la dépendance à la nutrition parentérale. Il est également responsable d'une altération de la qualité de vie dans les domaines psychique et social. Toutefois, en termes de santé publique, le poids sur la santé publique associé au SGC est faible en raison de sa rareté (prévalence estimée de 7 à 10 patients/an par million d'habitants et incidence annuelle de 2 à 4 patients par million d'habitants^{7,8,9}).

L'amélioration de la qualité de la prise en charge de ce syndrome constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (2^{ème} Plan national Maladie Rares, 2011-2014).

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 (10/37 patients), 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

⁷ O'Keefe S.J., Buchman A.L., Fishbein T.M., Jeejeebhoy K.N., Jeppesen P.B., Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 4 : 6-10

⁸ Buchman A.L., Scolapio J., Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 1111-1134

⁹ Messing B., Barnoud D., Beau P., Bornet J.L., Chambrier C., Constanzo J.D. , et al. Données épidémiologiques 1993-1995 de la nutrition parentérale à domicile en centres agréés chez l'adulte en France *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ; 22 : 413-418

spécifiques sur la qualité de vie et au regard des évènements indésirables rapportés, l'impact de REVESTIVE sur la qualité de vie ne peut être quantifié.

Par ailleurs, la transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique courante est limitée compte tenu de la durée des essais de phase III.

Il n'est pas attendu d'impact de REVESTIVE sur l'organisation des soins (auto-administration, absence de surveillance supplémentaire et notamment de coloscopies).

Ainsi, REVESTIVE ne constitue pas une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité REVESTIVE dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REVESTIVE est important dans l'indication de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de son efficacité sur la réduction des besoins en nutrition parentérale, malgré un niveau de preuve modeste et en l'absence d'alternative thérapeutique et de données d'efficacité et de tolérance à long terme, REVESTIVE apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), chez les patients ayant un syndrome du grêle court, en nutrition parentérale depuis plusieurs mois, et pour lesquels les possibilités d'adaptation et d'hyperphagie compensatrice n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la nutrition parentérale.

09.3 Population cible

La population cible de REVESTIVE est représentée par les patients adultes ayant un syndrome de l'intestin court après la période d'adaptation intestinale post-chirurgicale et stabilisés.

Une enquête réalisée auprès des 10 centres experts les plus importants en France, agréés de nutrition parentérale à domicile, sur un total de 13 centres, estimait la population éligible au traitement par REVESTIVE à 246 patients. Ainsi la population cible serait d'environ 300 patients adultes en France.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande l'inscription de REVESTIVE sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, et que la prescription ne soit effectuée que 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 souhaite avoir des données sur l'effet à long terme de REVESTIVE sur l'ensemble des patients traités en France, à savoir :

- la fréquence de sevrage de la nutrition parentérale,
- la fréquence des complications liées à la nutrition parentérale,
- la survie,
- la tolérance du médicament, en particulier sur la survenue de cancers digestifs.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

2 décembre 2015

Teduglutide**REVESTIVE 5 mg, poudre et solvant pour solution injectable****Boîte de 28 flacons de 5 mg de poudre + 28 seringues préremplies de 0,5 mL de solvant + 6 pistons (CIP : 3400927722097)**

Laboratoire SHIRE S.A FRANCE

Code ATC (2014)	A16AX08 (autres produits liés au tractus digestif et au métabolisme)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Revestive est indiqué pour le traitement du syndrome de l'intestin court chez l'adulte. Les patients doivent être en état stable après la période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 30 août 2012 par procédure centralisée ; Modifications du RCP : variations de type II le 22 mai 2014 intégrant les résultats de l'étude CL0600-021. ATU nominative le 24 août 2012 pour une durée de trois mois (1 patient) Plan de Gestion de Risque et Etudes additionnelles dans le cadre de l'AMM : registre international du syndrome du grêle court, étude non-interventionnelle de sécurité
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament orphelin Prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie ou aux médecins compétents en nutrition Médicament nécessitant une surveillance particulière

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité REVESTIVE sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication du syndrome de l'intestin court chez l'adulte, en état stable après une période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale.

Dans son avis du 3 décembre 2014, la Commission avait donné un avis favorable à l'inscription de REVESTIVE sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, avec un SMR important et une ASMR III, chez les patients ayant un syndrome du grêle court, en nutrition parentérale depuis plusieurs mois, et pour lesquels les possibilités d'adaptation et d'hyperphagie compensatrice n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la nutrition parentérale. De plus la commission avait recommandé l'inscription de REVESTIVE sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

03.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que la mise à disposition en ville ne modifie pas le service médical rendu par REVESTIVE attribué par la Commission dans son avis du 3 décembre 2014 qui est important dans l'indication de l'AMM.

03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que la mise à disposition en ville ne modifie pas l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu par REVESTIVE attribuée par la Commission dans son avis du 3 décembre 2014 à savoir :

« Compte tenu de son efficacité sur la réduction des besoins en nutrition parentérale, malgré un niveau de preuve modeste et en l'absence d'alternative thérapeutique et de données d'efficacité et de tolérance à long terme, REVESTIVE apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), chez les patients ayant un syndrome du grêle court, en nutrition parentérale depuis plusieurs mois, et pour lesquels les possibilités d'adaptation et d'hyperphagie compensatrice n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la nutrition parentérale. »

04 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

► 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.

La posologie de REVESTIVE étant de 0,05 mg/kg de poids corporel une fois par jour, des boîtes de 30 flacons de 5 mg de poudre + 30 seringues préremplies de 0,5 mL de solvant seraient adaptées à ces recommandations.

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.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
8 mars 2017***Date d'examen par la Commission : 22 février 2017****teduglutide*****REVESTIVE 5 mg, poudre et solvant pour solution injectable****Boîte de 28 flacons de 5 mg de poudre + 28 seringues préremplies de 0,5 mL de solvant + 6 pistons (CIP : 34009 277 220 9 7)**

Laboratoire SHIRE FRANCE S.A.

Code ATC	A16AX08 (autres produits liés au tractus digestif et au métabolisme)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	Traitement des enfants à partir d'un an et des adolescents ayant un syndrome de grêle court. Les patients doivent être en état stable après la période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale.

SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le niveau de preuve faible de la démonstration de l'efficacité du teduglutide (étude non randomisée, en ouvert, non comparative), - la quantité d'effet sur la réduction des besoins en nutrition parentérale, - l'absence d'alternative thérapeutique, - le besoin médical non couvert dans le syndrome de grêle court, tout particulièrement chez l'enfant, <p>la Commission considère que REVESTIVE apporte une amélioration du service médical rendu modérée (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.</p>
ISP	Pas d'ISP
Place dans la stratégie thérapeutique	REVESTIVE est un analogue du GLP-2 qui peut être utilisé chez les patients 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.
Recommandations	<p>► 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.</p> <p>► 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.</p> <p>► 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, - la fréquence 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.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 30 août 2012 Extension d'indication (procédure centralisée) : 29 juin 2016 Rectificatifs : variations de type II le 22 mai 2014 Plan de gestion de risque (PGR) et études additionnelles dans le cadre de l'AMM : étude observationnelle du syndrome du grêle court, étude non interventionnelle de sécurité.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin Prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie ou aux médecins compétents en nutrition Médicament nécessitant une surveillance particulière
Classification ATC	2015 A Tractus digestif et métabolisme A16 Autres produits liés au tractus digestif et au métabolisme A16A Autres produits liés au tractus digestif et au métabolisme A16AX Produits alimentaires variés au tractus digestif et au métabolisme A16AX08 Teduglutide

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de REVESTIVE 5 mg sur la liste des spécialités remboursées aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des Collectivités dans l'extension d'indication suivante : traitement des patients âgés d'un an et plus ayant un syndrome du grêle court, en état stable après une période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale.

Le principe actif de REVESTIVE est le teduglutide, un analogue de synthèse du GLP-2 humain (Glucagon-like peptide-2).

Pour rappel, dans son avis du 3 décembre 2014, la Commission avait donné un avis favorable à l'inscription de REVESTIVE sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, avec un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu (ASMR) III, chez les adultes ayant un syndrome du grêle court, en nutrition parentérale depuis plusieurs mois, et pour lesquels les possibilités d'adaptation et d'hyperphagie compensatrice n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la nutrition parentérale.

De plus, le 2 décembre 2015, la Commission avait donné un avis favorable à l'inscription de REVESTIVE sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, et avait considéré que la mise à disposition en ville ne modifiait ni le SMR ni l'ASMR dans la population adulte.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« REVESTIVE est indiqué dans le traitement des patients âgés d'un an et plus présentant un syndrome de grêle court. Les patients doivent être en état stable après la période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge du syndrome du grêle court (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 ≥ 1 an)

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 1 à 17 ans) est la même que chez les adultes (0,05 mg/kg de poids corporel une fois par jour). Le volume à injecter en fonction du poids corporel est présenté dans le tableau ci-dessous.

En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible le même jour. Une durée de traitement de 12 semaines est recommandée, après laquelle l'effet du traitement doit être évalué. Il n'existe pas de données chez les patients pédiatriques après 12 semaines. »

Poids corporel	Volume à injecter
10 à 11 kg	0,05 mL
12 à 13 kg	0,06 mL
14 à 17 kg	0,08 mL
18 à 21 kg	0,10 mL
22 à 25 kg	0,12 mL
26 à 29 kg	0,14 mL
30 à 33 kg	0,16 mL
34 à 37 kg	0,18 mL
38 à 41 kg	0,20 mL
42 à 45 kg	0,22 mL
46 à 49 kg	0,24 mL
≥ 50 kg	Voir le tableau 1 à la section « Adultes ».

« Populations particulières

[...]

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients adultes et pédiatriques présentant une insuffisance rénale légère. Chez les patients adultes ou 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 % (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, sur la base d'une étude menée chez des sujets au stade B de Child Pugh. REVESTIVE n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de REVESTIVE chez les enfants de moins de 1 an n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN MEDICAL¹

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 s'agit d'une maladie rare dont l'incidence serait comprise entre 0,02 % et 1,2 % des naissances vivantes².

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, laparoschisis, 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 est le volvulus sur mésentère commun³.

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 hydro-électrolytiques 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 à la poursuite de la croissance staturopondérale. Les anti-sécrétoires de type anti-H2 (ranitidine) peuvent être ajoutés au mélange de nutrition parentérale.

Après cette phase aigüe, 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 de l'enfant. 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 neuro-hormones 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

¹ O. Goulet, « Syndrome du grêle court de l'enfant » ; Traité de nutrition.2016;pp. 1317-1339.

² Carter BA, Cohran VC, Cole CR, Corkins MR, Dimmitt RA, Duggan C, et al. Outcomes from a 12-Week, Open-Label, Multicenter Clinical Trial of Teduglutide in Pediatric Short Bowel Syndrome. J Pediatr 2017;181:102-111

³ Goulet O, Colomb V, Lacaille F, Sauvat F. Insuffisance intestinale chronique chez l'enfant. Médecine Thérapeutique Pédiatrie 2006;9(2):113-22.

malabsorption par une augmentation de la prise orale ou entérale. Néanmoins, contrairement à l'adulte, l'enfant est beaucoup moins sujet à l'hyperphagie compensatrice.

La prise en charge des enfants atteints de SGC doit être coordonnée en France par un des 7 des centres agréés de NPAD (nutrition parentérale à domicile) en pédiatrie.

La survie des nourrissons et des enfants ayant un SGC, a considérablement augmenté dépassant, actuellement, 95 % à 15 ans⁴. Cependant, malgré une prise en charge nutritionnelle optimale, certains enfants peuvent rester dépendants d'une nutrition parentérale à long terme, voire définitivement. Aujourd'hui, 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, 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.

Le besoin médical n'est donc pas couvert à ce jour.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe aucun traitement médicamenteux pour les enfants d'un an et plus atteints de syndrome de grêle court dépendants de nutrition parentérale après une période d'adaptation intestinale.

06.2 Compareteurs non médicamenteux

La transplantation intestinale est réservée aux insuffisances intestinales jugées irréversibles dès lors que l'échec de la nutrition parentérale met en jeu le pronostic vital du patient à court et/ou moyen terme.

► Conclusion

Il n'existe pas de compareteur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A ce jour, REVESTIVE n'est commercialisé et pris en charge qu'en Allemagne et aux Etats-Unis (sous le nom de marque GATTEX) dans l'indication « traitement de **l'adulte** atteint du syndrome de grêle court (SGC) en état stable après une période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale ». REVESTIVE est en cours d'évaluation dans l'indication chez l'adulte au Royaume-Uni, en Espagne et en Italie.

REVESTIVE dans l'indication « traitement des patients âgés **d'un an et plus** présentant un syndrome de grêle court » est en cours d'évaluation en Allemagne.

⁴ Principales maladies prises en charge par le centre MaRDI [Internet]. Hôpital Necker-Enfants malades. 2012 [cité 20 janv 2017]. Disponible sur: <http://hopital-necker.aphp.fr>

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	3 décembre 2014 Inscription Collectivités REVESTIVE 5 mg
Indication	REVESTIVE est indiqué pour le traitement du syndrome de l'intestin court chez l'adulte. Les patients doivent être en état stable après la période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	ASMR III
Etudes demandées	La Commission souhaite avoir des données sur l'effet à long terme de REVESTIVE sur l'ensemble des patients traités en France, à savoir : <ul style="list-style-type: none">- la fréquence de sevrage de la nutrition parentérale,- la fréquence des complications liées à la nutrition parentérale,- la survie,- la tolérance du médicament, en particulier sur la survenue de cancers digestifs.

Date de l'avis (motif de la demande)	2 décembre 2015 Inscription Sécurité Sociale REVESTIVE 5 mg
Indication	REVESTIVE est indiqué pour le traitement du syndrome de l'intestin court chez l'adulte. Les patients doivent être en état stable après la période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale.
SMR (libellé)	La Commission considère que la mise à disposition en ville ne modifie pas le service médical rendu par REVESTIVE attribué par la Commission dans son avis du 3 décembre 2014 qui est important dans l'indication de l'AMM.
ASMR (libellé)	La Commission considère que la mise à disposition en ville ne modifie pas l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu par REVESTIVE attribuée par la Commission dans son avis du 3 décembre 2014 (ASMR III).

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de REVESTIVE dans son extension d'indication pédiatrique s'appuie sur les données de l'étude de phase III TED-C13-003 en ouvert.

09.1 Efficacité

L'étude TED-C13-003⁵ est une étude de phase III, en ouvert, non randomisée, dont l'objectif était d'évaluer le profil pharmacodynamique, la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance du teduglutide et du traitement conventionnel sur 12 semaines chez des patients âgés de 1 à 17 ans avec un syndrome du grêle court (SGC) et dépendants de la nutrition parentérale.

⁵ Carter BA, Cohran VC, Cole CR, Corkins MR, Dimmitt RA, Duggan C, et al. Outcomes from a 12-Week, Open-Label, Multicenter Clinical Trial of Teduglutide in Pediatric Short Bowel Syndrome. J Pediatr 2017;181:102-111

9.1.1 Méthodologie

La méthodologie de l'étude TED-C13-003⁵ est présentée dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Méthodologie de l'étude TED-C13-003

Date et lieux de l'étude	Du 14 novembre 2013 (recrutement du premier patient) au 9 Janvier 2015 (dernier patient, dernière visite). 17 centres d'étude répartis dans deux pays (Etats-Unis: 16 ; Royaume-Uni : 1).
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Age de 1 à 17 ans ; • SCG résultant d'une résection intestinale majeure (entérocôlite nécrosante, volvulus, atésie intestinale ou laparoschisis) depuis au moins 12 mois ; • nécessité d'un support parentéral fournissant au moins 30 % des apports caloriques et/ou en fluides/électrolytes ; • apports parentéraux/entéraux stables depuis au moins 3 mois (définis par l'incapacité à réduire significativement les apports en nutrition parentérale/nutrition entérale, soit moins de 10 % de variation des volumes de nutrition parentérale /progression de la ration alimentaire), sur la base de l'évaluation réalisée par l'investigateur ;
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Entéroplastie transverse ou toute autre procédure d'allongement de l'intestin réalisée dans les 3 mois précédents ; • preuve clinique significative d'une obstruction intestinale non traitée ou d'une sténose active ; • absorption intestinale instable en raison d'une mucoviscidose, d'une maladie de Hirschsprung non traitée ou d'anomalies connues de l'ADN (Polypose Adénomateuse Familiale, syndrome de Fanconi) ; • preuve radiographique ou manométrique de pseudo-obstruction ou syndrome de dysmotricité intestinale connu, secondaire à une atésie du grêle ou un laparoschisis ; • preuve clinique significative d'obstruction observée par radiographie gastro-intestinale réalisée dans les 6 mois précédents ; • intervention chirurgicale gastro-intestinale majeure dans les 3 mois précédents (l'insertion de la sonde d'alimentation ou la procédure endoscopique était autorisée) ; • antécédent de cancer ou maladie lymphoproliférative cliniquement significative, n'incluant pas un carcinome squameux ou cutané basal réséqué, ou un cancer non agressif et réséqué de façon chirurgicale ; • utilisation antérieure du GLP-2 natif ou GLP-1 ou de l'hormone de croissance humaine dans les 3 mois précédents ; • utilisation antérieure de glutamine (par voie orale ou IV), d'octréotide ou d'inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) dans les 3 mois précédents ; • maladie de Crohn active traitée par thérapie biologique (natalizumab ou anti-TNF) au cours des 6 derniers mois ; • maladie inflammatoire de l'intestin nécessitant une thérapie immunosuppressive systémique chronique mise en place ou modifiée au cours des 3 derniers mois ; • plus de 3 admissions à l'hôpital liées au SGC ou à la nutrition parentérale (sepsis, obstruction de l'intestin, troubles électrolytiques, ...) dans les 3 mois précédents ; • poids corporel < 5ème percentile de l'âge ou < 10 kg.
Produits étudiés	<p>Groupe 1 : 0,0125 mg/kg/jour de teduglutide pendant 12 semaines</p> <p>Groupe 2 : 0,025 mg/kg/jour de teduglutide pendant 12 semaines</p> <p>Groupe 3 : 0,05 mg/kg/jour de teduglutide pendant 12 semaines (dose recommandée chez l'adulte)</p> <p>Groupe 4 : traitement conventionnel (traitement habituel et approprié du SGC chez l'enfant sans teduglutide) pendant 12 semaines.</p> <p>Les doses de teduglutide dans les groupes 1 à 3 ont été fixées selon une approche séquentielle en commençant par la plus faible dose.</p>

	<p>Cohorte 1: 0,0125 mg/kg/jour (n=8) Sélection ≥2 semaines* → Traitement actif teduglutide (12 sem) → Suivi de 4 semaines</p> <p>Cohorte 2: 0,025 mg/kg/jour (n=14) Sélection ≥2 semaines* → Traitement actif teduglutide (12 sem) → Suivi de 4 semaines</p> <p>Cohorte 3: 0,05 mg/kg/jour (n=15) Sélection ≥2 semaines* → Traitement actif teduglutide (12 sem) → Suivi de 4 semaines</p> <p>Sélection ≥2 semaines* → Observation: standard of care (12 semaines, n=5) → Suivi de 4 semaines</p>
Principaux critères de jugement exploratoires	<p><u>Paramètres pharmacocinétiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • aire sous la courbe de la concentration au cours du temps ; • concentration maximale observée (C_{max}) ; • demi-vie ($t_{1/2}$). <p><u>Paramètres pharmacodynamiques/efficacité</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • réduction d'au moins 20 % du besoin en nutrition parentérale (NP) à 12 semaines (sur la base des données de prescription) ; • variation du volume (sur la base des données patient) et de l'apport calorique (sur la base des données de prescription) en nutrition entérale orale ou par sonde gastrique ; • évolution de la citrulline plasmatique de la visite initiale à la visite de la semaine 12 ; • évolution du besoin en NP 4 semaines après la fin du traitement (semaine 16) ; • évolution du temps de perfusion de NP (en jours par semaine, sur la base des données patient) ; • nombre de patients sevrés de la nutrition parentérale (sur la base des données de prescription). <p>A chaque visite, les données de prescription de nutrition entérale et parentérale (volume, calories, nombre de jours par semaine) étaient rapportées et chaque modification dans la prescription était notifiée. Par ailleurs, chaque patient avait l'obligation de consigner dans un agenda les volumes de nutrition parentérale, entérale et orale (non formulée) réellement pris pour chaque administration.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Il était prévu d'inclure 24 à 36 patients (8 dans le groupe 0,0125 mg/kg/jour, 8 dans le groupe 0,025 mg/kg/jour, 8 dans la cohorte de 0,05 mg/kg/jour et 12 dans le groupe traitement de référence).</p>
Méthode de randomisation	<p>Cette étude n'était pas randomisée. À tout moment au cours de la période de sélection de 2 semaines, les patients pouvaient décider à quelle cohorte participer (cohortes actives ou cohorte observationnelle).</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Population d'analyse : ITT Analyse descriptive</p>

9.1.2 Résultats

Cinq patients ont été inclus dans le groupe traitement conventionnel, 8 dans le groupe teduglutide 0,0125 mg/kg/jour, 14 dans le groupe teduglutide 0,025 mg/kg/jour et 15 dans le groupe teduglutide 0,05 mg/kg/jour.

► Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Les patients inclus avaient entre 1 et 14 ans. Les caractéristiques des patients et de la maladie étaient différentes selon les groupes et sont présentées dans le Tableau 2. Environ 95 % avaient toujours leur colon. Tous les patients inclus dans l'étude prenaient au moins un traitement médicamenteux concomitant au traitement de l'étude.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion.

Caractéristiques		Traitement conventionnel (N=5)	0,0125 mg/kg/jour (N=8)	Teduglutide 0,025 mg/kg/jour (N=14)	Teduglutide 0,05 mg/kg/jour (N=15)
		Médiane	3,0	4,0	4,0
Age (années)	Min ; Max	2 ; 3	1 ; 14	1 ; 14	1 ; 14
	n (%)	3 (60,0)	6 (75,0)	11 (78,6)	8 (53,3)
Raison de la résection intestinale étendue					
Entérocolite nécrosante	n (%)	2 (40,0)	1 (12,5)	2 (14,3)	3 (20,0)
Volvulus de l'intestin moyen	n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)	4 (28,6)	7 (46,7)
Atrésie intestinale	n (%)	1 (20,0)	1 (12,5)	4 (28,6)	2 (13,3)
Gastroschisis	n (%)	0	2 (25,0)	7 (50,0)	3 (20,0)
Autre	n (%)	0	2 (25,0)	0	1 (6,7)
Présence du colon	n (%)	5 (100,0)	7 (87,5)	14 (100,0)	14 (93,3)
Pourcentage de colon restant	n	5	6	11	12
	Moyenne (ET)	66,6 (31,27)	75,0 (30,17)	67,1 (34,64)	75,4 (29,77)
	Médiane	50,0	85,0	60,0	77,5
	Min ; Max	33 ; 100	30 ; 100	10 ; 100	8 ; 100
Longueur du grêle restant – estimation (cm)	n	5	7	13	13
	Moyenne (ET)	37,4 (25,89)	28,1 (25,89)	66,3 (37,19)	32,8 (21,74)
	Médiane	35,0	15,0	68,0	26,0
	Min ; Max	10 ; 75	2 ; 75	15 ; 145	0 ; 68

► Résultats sur les paramètres pharmacocinétiques

Après administration sous-cutanée, une valeur comparable de la C_{max} du teduglutide entre les tranches d'âge a été démontrée par modélisation pharmacocinétique. Cependant, une exposition (ASC) plus faible et une demi-vie plus courte ont été observées chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans par rapport aux adultes⁶.

⁶ La modélisation pharmacocinétique a été réalisée à partir des données de pharmacocinétique de la population pédiatrique et de la population adulte. Les données de pharmacocinétique de l'adulte proviennent de cinq études de phase I et de trois études de phase II/III.

► Résultats d'efficacité sur les critères de jugement

- **Réduction d'au moins 20 % des apports en nutrition parentérale**

Le pourcentage de patients avec une réduction d'au moins 20 % des apports en nutrition parentérale est présenté dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Réduction d'au moins 20 % des apports de nutrition parentérale (NP) et variation absolue du volume de nutrition parentérale

Critères de jugement	Traitement conventionnel	teduglutide		
		0,0125 mg/kg/jour	0,025 mg/kg/jour	0,05 mg/kg/jour
Volume de NP (L/semaine) à l'inclusion	<i>n</i> =5	<i>n</i> =8	<i>n</i> =14	<i>n</i> =15
Médiane	7,70	5,35	8,05	5,57
Min, Max	4,4 ; 9,8	4,2 ; 13,9	4,4 ; 16,0	4,0 ; 13,1
Patients avec réduction de 20 % du volume de NP à la semaine 12 (n/N)	<i>n</i> =5 0	<i>n</i> =8 1 (12,5 %)	<i>n</i> =14 10 (71,4 %)	<i>n</i> =15 8 (53,3 %)
Variation absolue du volume de NP (L/semaine) à 12 semaines	<i>n</i> =5	<i>n</i> =7	<i>n</i> =13	<i>n</i> =14
Médiane	0,00	0,00	-2,33	-1,31
Min, Max	-0,3 ; 1,4	-2,5 ; 0,0	-6,9 ; 0,0	-11,0 ; 1,0
Variation absolue du volume de NP (L/semaine) à 16 semaines	<i>n</i> =5	<i>n</i> =7	<i>n</i> =14	<i>n</i> =14
Médiane	0,00	-0,23	-2,22	-0,87
Min, Max	-0,9 ; 1,4	-2,5 ; 0,0	-6,9 ; 0,3	-9,0 ; 1,9

- **Variation du nombre de jours de nutrition parentérale**

Les variations absolues du nombre de jours de nutrition parentérale entre la visite initiale et la semaine 12 puis à la semaine 16 sont décrites dans le Tableau 4.

Ainsi, un patient du groupe teduglutide 0,025 mg/kg/jour et 4 patients du groupe teduglutide 0,05 mg/kg/jour ont atteint une réduction hebdomadaire d'au moins 3 jours de nutrition parentérale par semaine à la semaine 12.

Tableau 4 : Variation du nombre de jours de nutrition parentérale (NP)

Critères de jugement	Traitement conventionnel	teduglutide		
		0,0125 mg/kg/jour	0,025 mg/kg/jour	0,05 mg/kg/jour
Nombre de jours par semaine de NP à l'inclusion	<i>n</i> =5	<i>n</i> =7	<i>n</i> =14	<i>n</i> =14
Médiane	7,00	7,00	7,00	7,00
Min, Max	6,7 ; 7,0	7,0 ; 7,0	5,0 ; 7,0	4,0 ; 7,0
Variation absolue du nombre de jours de NP à 12 semaines	<i>n</i> =4	<i>n</i> =7	<i>n</i> =12	<i>n</i> =12
Médiane	0	0	0	0
Min, Max	0,0 ; 0,3	-1,0 ; 0,0	-7,0 ; 0,0	-5,0 ; 0,0
Variation absolue du nombre de jours de NP à 16 semaines	<i>n</i> =5	<i>n</i> =3	<i>n</i> =11	<i>n</i> =10
Médiane	0	0	0	0
Min, Max	0,0 ; 0,3	-1,0 ; 0,0	-7,0 ; 0,0	-6,0 ; 0,0

- **Patients sevrés de nutrition parentérale**

Quatre patients sur un total de 37 (10,8 %) ont été sevrés de nutrition parentérale à la visite de fin de traitement (semaine 12). Trois patients appartenaient au groupe teduglutide 0,05 mg/kg/jour (3/15 ; 20 %) et un seul patient au groupe teduglutide 0,025 mg/kg/jour (1/14 ; 7,1 %). Après une période de sevrage de 4 semaines, le support nutritionnel parentéral a été réinstauré chez deux de ces patients.

- **Variation du volume de la nutrition entérale**

La variation absolue du volume de nutrition entérale entre la visite initiale et la semaine 12 puis à la semaine 16 est décrite dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Variation du volume de la nutrition entérale (NE)

Critères de jugement	Traitement conventionnel	teduglutide		
		0,0125 mg/kg/jour	0,025 mg/kg/jour	0,05 mg/kg/jour
Volume de NE (L/semaine) à l'inclusion	<i>n</i> =5	<i>n</i> =8	<i>n</i> =14	<i>n</i> =14
Médiane	4,99	1,48	4,98	1,89
Min, Max	0,0 ; 7,4	0,0 ; 12,1	0,0 ; 10,9	0,0 ; 7,2
Variation absolue du volume de NE (L/semaine) à 12 semaines	<i>n</i> =4	<i>n</i> =7	<i>n</i> =12	<i>n</i> =12
Médiane	0,54	1,11	2,31	0,65
Min, Max	0,0 ; 1,7	0,0 ; 12,5	-0,9 ; 8,8	0,0 ; 3,9
Variation absolue du volume de NE (L/semaine) à 16 semaines	<i>n</i> =5	<i>n</i> =3	<i>n</i> =11	<i>n</i> =13
Médiane	0,90	3,18	3,50	0,83
Min, Max	0,0 ; 1,7	0,0 ; 10,5	-1,9 ; 8,7	0,0 ; 3,5

- **Variation de l'apport calorique en nutrition entérale**

La variation absolue de l'apport calorique en nutrition entérale entre la visite initiale et la semaine 12 puis à la semaine 16 est décrite dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Variation de l'apport calorique en nutrition entérale (NE)

Critères de jugement	Traitement conventionnel	teduglutide		
		0,0125 mg/kg/jour	0,025 mg/kg/jour	0,05 mg/kg/jour
Apport calorique en NE (kcal/semaine) à l'inclusion	<i>n</i> =5	<i>n</i> =8	<i>n</i> =14	<i>n</i> =14
Médiane	3219	1428	5694	3255
Min, Max	0 ; 6048	0 ; 12768	0 ; 12600	0 ; 9240
Variation absolue de l'apport calorique en NE (kcal/semaine) à 12 semaines	<i>n</i> =5	<i>n</i> =7	<i>n</i> =13	<i>n</i> =13
Médiane	595	504	1890	0
Min, Max	0 ; 4005	0 ; 1680	-2310 ; 9072	-903 ; 8330
Variation absolue de l'apport calorique en NE (kcal/semaine) à 16 semaines	<i>n</i> =5	<i>n</i> =7	<i>n</i> =14	<i>n</i> =13
Médiane	672	968	2198	840
Min, Max	0 ; 4005	0 ; 2520	-2310 ; 9072	0 ; 8330

- **Evolution de la citrulline plasmatique**

L'évolution des taux plasmatiques de citrulline témoigne de l'augmentation de la masse fonctionnelle entérocytaire qui traduit l'hyperplasie adaptative de la muqueuse intestinale.

Tableau 7 : Evolution de la citrulline plasmatique

Critères de jugement	Teduglutide		
	0,0125 mg/kg/jour	0,025 mg/kg/jour	0,05 mg/kg/jour
Citrulline (µmol/L) à l'inclusion	<i>n</i> =8	<i>n</i> =14	<i>n</i> =14
Médiane	14,70	16,05	16,80
Min, Max	3,75 ; 25,30	6,40 ; 29,80	4,47 ; 30,60
Variation absolue de citrulline (µmol/L) à 12 semaines	<i>n</i> =7	<i>n</i> =13	<i>n</i> =13
Médiane	1,00	5,40	7,49
Min, Max	-0,80 ; 22,90	1,08 ; 17,20	-13,90 ; 56,50
Variation absolue de citrulline (µmol/L) à 16 semaines	<i>n</i> =7	<i>n</i> =14	<i>n</i> =13
Médiane	0,95	1,85	0,37
Min, Max	-4,15 ; 25,30	-2,43 ; 6,80	-19,13 ; 28,20

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues de l'étude TED-C13-003

Au total, 37 patients ont reçu au moins une dose de teduglutide.

Tous les patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les plus fréquemment rapportés par classe système-organe dans les groupes teduglutide ont été : infections et infections invasives (75,7 %), troubles généraux et anomalies au site d'administration (70,3 %), troubles gastro-intestinaux (64,9 %).

La plupart des événements indésirables ont été de sévérité faible (35/37 patients, 94,6 %) ou modérée (21/37 patients, 56,8 %) dans les groupes traités par teduglutide. Environ 30 % des patients ont rapporté 21 EI d'intensité sévère.

Un total de 12 patients sur 37 (32,4 %) a rapporté des événements indésirables considérés comme étant liés au traitement par teduglutide, il s'agissait notamment des EI gastro-intestinaux.

Un patient a développé des anticorps anti-teduglutide non neutralisants lors de la visite de suivi de la semaine 16. Les tests de suivi effectués 3 mois plus tard pour ce patient étaient négatifs.

Un total de 17 patients sur 37 (45,9 %) dans les groupes de traitement par teduglutide a rapporté au moins un événement indésirable grave (EIG). Les EIG les plus fréquemment rapportés étaient l'infection du cathéter central et la pyrexie, rapportés à des fréquences similaires (4/37 patients, 10,8 %). Par ailleurs, 3 patients sur 5 ont rapporté des EIG dans le groupe de traitement standard. Aucun de ces EIG n'a été considéré comme lié au traitement par teduglutide.

Aucun patient n'a arrêté le traitement pour cause d'évènement indésirable et aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

9.2.2 Plan de Gestion des Risques (PGR)

Une mise à jour du Plan de Gestion des risques (PGR) a été réalisée pour REVESTIVE le 24 mai 2016 (version 7.4).

Des recommandations préventives pour la surveillance des polypes gastro-intestinaux et une éventuelle malignité ont été formulées chez l'enfant et incluses dans la notice :

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. Le test doit ensuite être effectué une fois par an chez les enfants qui reçoivent un traitement par REVESTIVE.

Avant l'instauration du traitement par REVESTIVE, une coloscopie/sigmoïdoscopie doit être réalisée chez les enfants âgés de 12 ans et plus, sauf si elle a été effectuée au cours de l'année précédente. L'examen doit également être effectué chez les enfants âgés de moins de 12 ans en

cas de présence inexpliquée de sang dans les selles. Une coloscopie est recommandée chez tous les enfants après un an de traitement, puis au moins tous les cinq ans lors du traitement continu par REVESTIVE.

Les risques importants identifiés, les risques importants potentiels ainsi que les informations manquantes sont listés dans le tableau ci-après.

Tableau 8 : Risques importants identifiés, risques importants potentiels et informations manquantes

Risques importants identifiés	Risques importants potentiels	Informations manquantes
<ul style="list-style-type: none"> • Troubles des voies biliaires (cholécystite) • Troubles pancréatiques • Événements cardiovasculaires associés à une surcharge liquidienne • Obstruction et sténose gastro-intestinale • Complications de la stomie gastro-intestinale • Croissance de polypes préexistant dans le colon • Néoplasie bénigne du tractus gastro-intestinal incluant le système hépatobiliaire • Capacité à promouvoir une tumeur • Immunogénicité (anticorps anti-teduglutide, réaction croisée avec le GLP-2, et présence d'anticorps anti-E. coli) • Anxiété 	<ul style="list-style-type: none"> • Événements indésirables associés à une augmentation de l'absorption d'un co-traitement oral • Taux de protéine C réactive élevé • Réactions cutanées au site d'injection • Utilisation potentielle hors-AMM chez les patients avec maladie de Crohn active • Erreurs médicamenteuses • Statut nutritionnel compromis 	<ul style="list-style-type: none"> • Manque d'expérience pour l'administration de REVESTIVE chez les sujets avec une maladie concomitante sévère et cliniquement instable (maladie cardiovasculaire, respiratoire, rénale, infectieuse, hormonale, hépatique ou neurologique ou chez les patients avec tumeurs malignes dans les 5 dernières années) • Utilisation chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement • Utilisation chez la population pédiatrique • Données de tolérance à long terme limitées chez la population pédiatrique • Données de tolérance à long terme limitées au-delà d'un an d'exposition • Manque de données chez les sujets avec une insuffisance hépatique sévère préexistante

9.2.3 Données issues des PSUR

La synthèse des données internationales de pharmacovigilance couvre la période entre le 01/09/2012 et le 28/02/2016. Aucun nouveau signal susceptible de modifier le profil de tolérance de REVESTIVE n'a été mis en évidence.

9.2.4 Données issues du RCP

Les données de tolérance suivantes ont été ajoutées au RCP concernant la population pédiatrique :

« Dans une étude clinique achevée, 37 enfants et adolescents (âgés de 1 à 14 ans) ont été inclus et traités par Revestive pendant une durée de 12 semaines. Aucun patient n'est sorti de l'étude en raison d'un événement indésirable. Globalement, le profil de sécurité de Revestive chez les enfants et les adolescents (âgés de 1 à 17 ans) a été comparable à celui observé chez les adultes. Les termes suivants ont été rapportés avec une fréquence plus élevée chez les enfants et les adolescents que chez les adultes : fatigue (très fréquent), défécation douloureuse (très fréquent) et sensations vertigineuses (fréquent). Cependant, la base de données de sécurité chez les enfants est limitée. Les données de sécurité à long terme ne sont pas encore disponibles pour cette population pédiatrique. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de moins de 1 an. »

09.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription de REVESTIVE dans le traitement du syndrome du grêle court (SGC) chez les patients âgés de 1 à 17 ans sous nutrition parentérale stable s'appuie 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 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 12^{ème} 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 que comme 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.

09.4 Programme d'études

Cinq études de phase III de pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance sont en cours ou à venir (Tableau 9).

Tableau 9 : Résumé des principales études de phases III du plan de développement clinique de REVESTIVE dans la population pédiatrique, présentées par ordre chronologique

Etude	Méthodologie	Durée	Traitements	Objectif principal	Critères de jugements	Nombre de patients
Etude SHP633-301 Phase III	Etude multicentrique (EU), en ouvert chez des patients âgés de 4 à 12 mois	24 semaines	1 groupe unique de patients	Evaluer la tolérance et le profil pharmacodynamique du teduglutide	Tolérance Paramètres pharmacodynamiques/efficacité Paramètres pharmacocinétiques	N=5
Etude SHP633-302 Phase III	Etude multicentrique (Japon) chez des patients âgés de 1 à 15 ans	24 semaines	1 groupe unique de patients	Evaluer la tolérance et le profil pharmacodynamique du teduglutide	Tolérance Paramètres pharmacodynamiques/efficacité Paramètres pharmacocinétiques	N=5
Etude SHP633-303 Phase III (En cours)	Extension à long terme de l'étude TED-C13-003	48 semaines	Groupe unique de traitement : teduglutide 0,05 mg/kg/jour	Evaluer la tolérance à long terme du teduglutide chez les patients ayant participé à l'étude TED-C13-003	Paramètres pharmacodynamiques/efficacité Tolérance	N=42 (maximum)
Etude C14-006 Phase III (En cours)	Etude multicentrique, en double - aveugle	24 semaines	2 groupes de traitement traités par teduglutide 0,025 mg/kg/jour ou 0,05 mg/kg/jour	Evaluer la tolérance, l'efficacité et le profil pharmacodynamique de teduglutide chez les patients pédiatriques	Paramètres pharmacodynamiques/efficacité Tolérance	N=28-48
Etude SHP633-304 Phase III (En cours)	Extension à long terme de l'étude C14-006, multicentrique et réalisée en ouvert	24 semaines / 48 semaines	Groupe unique de traitement : teduglutide 0,05 mg/kg/jour	Evaluer la tolérance à long terme du teduglutide	Tolérance Paramètres pharmacodynamiques/efficacité	N=28-48

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. La Commission sera attentive aux résultats de cette étude.

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.

Le syndrome du grêle court (SGC) est secondaire à une résection intestinale et est à l'origine d'une insuffisance intestinale chronique. La prise en charge de cette insuffisance intestinale repose sur la mise en place précoce d'une nutrition parentérale, afin d'éviter la dénutrition. Il est rappelé que toute nutrition parentérale prolongée doit être gérée par un centre agréé de nutrition parentérale à domicile.

REVESTIVE est un analogue du GLP-2 qui peut être utilisé chez les patients 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.

Les prescriptions de REVESTIVE chez l'enfant ne seront effectuées que 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.

Selon le RCP :

« Avant l'instauration du traitement par REVESTIVE, une recherche de sang occulte dans les selles doit être réalisée chez tous les enfants. Le test doit ensuite être effectué une fois par an chez les enfants qui reçoivent un traitement par REVESTIVE.

Avant l'instauration du traitement par REVESTIVE, une coloscopie/sigmoïdoscopie doit être réalisée chez les enfants âgés de 12 ans et plus, sauf si elle a été effectuée au cours de l'année précédente. L'examen doit également être effectué chez les enfants âgés de moins de 12 ans en cas de présence inexplicite de sang dans les selles. Une coloscopie est recommandée chez tous les enfants après un an de traitement, puis au moins tous les cinq ans lors du traitement continu par REVESTIVE. »

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 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.

► Cette spécialité entre dans le cadre du traitement de fond à visée curative de l'insuffisance intestinale chronique associée à un syndrome du grêle court.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

► 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 pathologie,
- sa rareté,
- le besoin médical non couvert,
- l'absence de réponse au besoin médical non couvert identifié (impacts sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie non démontrés, absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme),

REVESTIVE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REVESTIVE est important dans l'indication de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- le niveau de preuve faible de la démonstration de l'efficacité du teduglutide (étude non randomisée, en ouvert, non comparative),
- la quantité d'effet sur la réduction des besoins en nutrition parentérale,
- l'absence d'alternative thérapeutique,
- le besoin médical non couvert dans le syndrome de grêle court, tout particulièrement chez l'enfant,

la Commission considère que REVESTIVE apporte une amélioration du service médical rendu modérée (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.

011.3 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.

En France, sur la base d'une enquête réalisée auprès des 7 centres experts⁷ agréés de NPAD (Nutrition parentérale à domicile) pédiatrique et de l'avis des principaux experts responsables de ces centres, il est estimé que 270-280 enfants (0-18 ans) sont actuellement en file active de NPAD. Le pourcentage de patients suivis pour cause de syndrome de grêle court a été estimé entre 50 et 60 %, soit entre 135 et 168 patients¹.

Peu de données existent sur le pourcentage d'enfants et adolescents en insuffisance intestinale et pour lesquels les possibilités d'adaptation n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la nutrition parentérale. D'après avis d'expert, on estime qu'environ 30 à 40 % de ces enfants resteront dépendants de la NPAD de manière prolongée voire définitive.

Par conséquent, la population cible de l'extension d'indication de REVESTIVE peut être estimée à environ 70 enfants et adolescents en France.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription 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.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► 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 parentérale⁷ 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,
- la fréquence 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.

⁷ Les 7 centres experts agréés à ce jour de NPAD pédiatrique sont Lille, Lyon, Marseille, Paris Necker, Paris Robert Debré, Paris Trousseau et Toulouse.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
8 mars 2017*teduglutide***REVESTIVE 5 mg, poudre et solvant pour solution injectable**

Boîte de 1 flacon + 1 seringue préremplie (CIP : 34009 300 786 1 7)

Laboratoire SHIRE FRANCE S.A.

Code ATC	A16AX08 (autres produits liés au tractus digestif et au métabolisme)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« REVESTIVE est indiqué dans le traitement des patients âgés d'un an et plus présentant un syndrome de grêle court. Les patients doivent être en état stable après la période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 30 août 2012 Rectificatifs : variations de type II le 22 mai 2014 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.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin Prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie ou aux médecins compétents en nutrition Médicament nécessitant une surveillance particulière

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de REVESTIVE 5 mg en boîte de 1 flacon sur la seule liste des spécialités agréées aux collectivités, en complément des boîtes de 28 flacons.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

03.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par REVESTIVE est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.