

**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    | <b>Inscription</b>                                                                                                                                                                                                             |
| Liste concernée      | <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>                                                                                                                                                                                            |
| Indication concernée | <b>« 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. »</b> |

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SMR</b>                                   | <b>Important.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>ASMR</b>                                  | 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 ( <b>ASMR III</b> ), 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.                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Recommandations</b>                       | <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"> <li>- la fréquence de sevrage de la nutrition parentérale,</li> <li>- la fréquence des complications liées à la nutrition parentérale,</li> <li>- la survie,</li> <li>- la tolérance du médicament, en particulier sur la survenue de cancers digestifs.</li> </ul> |

## INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AMM (procédure)                                                  | Date initiale : 30 août 2012 par procédure centralisée ;<br>Modifications du RCP : variations de type II le 22 mai 2014 intégrant les résultats de l'étude CL0600-021.<br>ATU nominative le 24 août 2012 pour une durée de trois mois (1 patient)<br>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<br>Prescription hospitalière<br>Prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie ou aux médecins compétents en nutrition<br>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 THERAPEUTIQUE<sup>1</sup>

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'hyperphagie<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> 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](http://www.fmccgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2014/18_Joly_1_600_v1.pdf) [Accédé le 03/11/2014]

<sup>2</sup> 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 :<br>en cours<br>d'évaluation   | AMM         |
|            |              |                                                                                                                                                                   | Royaume-Uni :<br>en cours<br>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 CL0600-004<sup>3</sup> et CL0600-020<sup>4</sup> dont les études de suivi respectives sont CL600-005<sup>5</sup> et CL0600-21<sup>6</sup>.

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.

---

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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

| <b>Etude CL0600-004</b>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dates et lieux</b>                                                    | 32 centres dans 9 pays (USA, Canada, Allemagne, Italie, France, Espagne, Royaume-Uni, Danemark, Pays-Bas, Belgique, Pologne)<br>Mai 2004 à Juillet 2007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Critères d'inclusion</b>                                              | - âge $\geq$ 18 ans et poids < 90 kg<br>- SGC dû à une résection intestinale liée à un traumatisme, un volvulus, une maladie vasculaire, un cancer, une maladie de Crohn (en rémission)<br>- 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                                                                          |
| <b>Principaux critères de non inclusion</b>                              | - alcoolodépendance<br>- utilisation de teduglutide ou d'analogues de GLP2 dans les 3 mois précédents<br>- antécédent de cancer ou de maladie lymphoproliférative dans les 5 ans précédents.<br>- entérie radique, sclérodermie, maladie coeliaque, sprue tropicale, pseudo-obstruction, maladie inflammatoire intestinale active, maladie systémique non contrôlée<br>- 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. |
| <b>Traitements administrés</b>                                           | 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 :<br>- teduglutide 0,05 mg/kg/j sous-cutané en une fois par jour<br>- teduglutide 0,10 mg/kg/j sous-cutané en une fois par jour<br>- placebo<br>Les patients étaient traités pendant 24 semaines. Un ajustement de la nutrition parentérale était possible.                                                                                                                                              |
| <b>Critère de jugement principal</b>                                     | - 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Critères de jugement secondaires</b>                                  | - Nombre et pourcentage de sujets répondeurs à la semaine 20 (avec réponse maintenue semaine 24)<br>- Nombre et pourcentage de sujets répondeurs avec une réduction de nutrition parentérale d'au moins un jour par semaine.<br>- Réduction absolue de la nutrition parentérale en kilojoules et en volume hebdomadaire                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)/ Analyse statistique</b> | - Analyse de la covariance stratifiée sur le niveau de nutrition parentérale à l'inclusion et les visites<br>- 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.<br>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/m<sup>2</sup>. 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<br>N=16 | Teduglutide 0,05<br>mg/kg/j<br>N=35 | Teduglutide 0,10<br>mg/kg/j<br>N=32 |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Cause de résection intestinale, n (%)</b>                              |                 |                                     |                                     |
| 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)                            |
| <b>Stomie, n (%)</b>                                                      | 5 (31,3)        | 10 (28,6)                           | 14 (43,8)                           |
| <b>Colon en continuité, n (%)</b>                                         | 11 (68,8)       | 26 (74,3)                           | 19 (59,4)                           |
| <b>Pourcentage de colon restant, n (%)</b>                                |                 |                                     |                                     |
| ]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)                            |
| <b>Longueur de grêle restante (cm), moyenne (écart-type)</b>              | 77,3 (52,9)     | 58,3 (43,6)                         | 68,1 (43,1)                         |
| <b>Consommation de NP*, moyenne (écart-type)</b>                          |                 |                                     |                                     |
| 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)                           |
| <b>Volume prescrit de nutrition parentérale (L), moyenne (écart-type)</b> | 11,4 (5,7)      | 10,5 (5,3)                          | 13,1 (6,6)                          |
| <b>Type d'accès veineux, n (%)</b>                                        |                 |                                     |                                     |
| 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 |                                               |
| <b>Placebo<br/>N=16</b>                  | 15 (93,8)               | 0                               | 1 (6,3)                         | 0                              | 0                     |                                               |
| <b>Teduglutide 0,05 mg/kg/j<br/>N=35</b> | 19 (54,3)               | 6 (17,1)                        | 6 (17,1)                        | 2 (5,7)                        | 2 (5,7)               | 0,007                                         |
| <b>Teduglutide 0,10 mg/kg/j<br/>N=32</b> | 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/<br>Teduglutide 0,05<br>N=6 | Placebo/<br>Teduglutide 0,10<br>N=7 | Teduglutide<br>0,05<br>N=25 | Teduglutide<br>0,10<br>N=27 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Réponse au traitement<br>(réduction de nutrition<br>parentérale supérieure à 20 %)<br>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)<br>Novembre 2008 à janvier 2011                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Critères d'inclusion | - âge ≥ 18 ans et poids < 88 kg<br>- SGC dû à une résection intestinale liée à un traumatisme, un volvulus, une maladie vasculaire, un cancer, une maladie de Crohn (en rémission)<br>- 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 |

|                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Principaux critères de non inclusion</b>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- utilisation de teduglutide ou d'analogues de GLP2 dans les 3 mois précédents</li> <li>- antécédent de cancer ou de maladie lymphoproliférative dans les 5 ans précédents.</li> <li>- entérie radique, sclérodermie, maladie coeliaque, sprue tropicale, pseudo-obstruction, maladie inflammatoire intestinale active, maladie systémique non contrôlée</li> <li>- 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.</li> </ul> |
| <b>Traitements administrés</b>                                           | 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 : <ul style="list-style-type: none"> <li>- teduglutide 0,05 mg/kg/j sous-cutané en une fois par jour</li> <li>- placebo</li> </ul> Les patients étaient traités pendant 24 semaines. Un ajustement de la nutrition parentérale était possible.                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Critère de jugement principal</b>                                     | - Pourcentage de répondeurs à la 20 <sup>ème</sup> semaine <u>et</u> à la 24 <sup>ème</sup> semaine. La réponse au traitement était définie par une réduction d'au moins 20 % du volume de nutrition parentérale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Critères de jugement secondaires</b>                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre et pourcentage de sujets répondeurs avec une réduction de nutrition parentérale d'au moins 20 % ou une réduction d'au moins 2 litres.</li> <li>- Durée de la réponse</li> <li>- Réduction absolue de la nutrition parentérale en kilojoules et en volume hebdomadaire</li> <li>- Nombre de patients ayant interrompu la nutrition parentérale et délai d'interruption.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)/ Analyse statistique</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse du critère de jugement principal par le test de Mantel-Haenszel ajusté sur la variable de stratification de la randomisation (<math>\leq</math> ou <math>&gt;</math> 6L de nutrition parentérale par semaine).</li> </ul> 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).                                                                                            |

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

|                                    | Placebo<br>N=43 | Teduglutide 0,05 mg/kg/j<br>N=43 |
|------------------------------------|-----------------|----------------------------------|
| <b>Type d'accès veineux, n (%)</b> |                 |                                  |
| 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<sup>ème</sup> semaine maintenus à la 24<sup>ème</sup> 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<br>N=43 | Placebo<br>N=43 |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| <b>Critère de jugement principal : réponse au traitement</b> |                                  |                 |
| 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-<br>Teduglutide | Placebo-<br>Teduglutide | Non traité-<br>Teduglutide |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------------|
| <b>Population per protocole</b>                                       | <b>N=30</b>                 | <b>N=29</b>             | <b>N=6</b>                 |
| <b>Variation absolue du volume hebdomadaire de NP par visite (mL)</b> | -7,55                       | -4,0                    | -3,1                       |
| <b>Population ITT</b>                                                 | <b>N=37</b>                 | <b>N=39</b>             | <b>N=12</b>                |
| <b>Répondeurs, n (%)</b>                                              | 28 (93,3)                   | 16 (55,2)               | 4 (66,7)                   |
| <b>Réduction d'au moins un jour de perfusion par semaine, n (%)</b>   | 21 (70,0)                   | 14 (48,3)               | 3 (50,0)                   |
| <b>Patients sevrés de NP, n (%)</b>                                   | 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 aigüe).

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  $\geq 2$  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<sup>ème</sup> semaine et à la 24<sup>ème</sup> 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, carcinogénèse, 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<sup>7,8,9</sup>).

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<sup>ème</sup> 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

<sup>7</sup> 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

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

<sup>9</sup> 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.