

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
23 janvier 2019

Date d'examen par la Commission : 27 juin 2018

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 11 juillet 2018
a fait l'objet d'une audition et d'observations écrites examinées le 9 janvier 2019.
L'avis définitif a été adopté le 23 janvier 2019.*

télotristat (éthyle)

XERMELO 250 mg, comprimé pelliculé
B/90 (CIP : 34009 301 219 3 1)

Laboratoire IPSEN PHARMA

Code ATC	En cours d'attribution (libellé)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« XERMELO est indiqué dans le traitement de la diarrhée du syndrome carcinoïde en association avec un analogue de la somatostatine (ASS) chez l'adulte, en cas de contrôle insuffisant avec le traitement par ASS. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Faible
ASMR	Compte-tenu : - de la démonstration de la supériorité du télotristat en association aux analogues de la somatostatine par rapport au placebo en termes de variation du nombre moyen de selles journalières après 12 semaines de traitement chez des patients ayant une tumeur neuroendocrine métastatique bien différenciée et un syndrome carcinoïde, avec au moins 4 selles/j quotidiennes malgré un traitement par analogue de la somatostatine ; - de la quantité d'effet supplémentaire faible et dont la pertinence clinique est discutable (réduction de -0,81 selles par jour après 12 semaines de traitement), - des incertitudes sur la quantité d'effet réelle dans la mesure où plus de patients du groupe traité ont reçu des traitements concomitants que dans le groupe placebo, - des résultats exploratoires qui suggèrent un intérêt clinique, dans un sous-groupe de patients répondeurs (c'est-à-dire ayant une diminution du nombre de selles d'au moins 30%) sans que l'on puisse les identifier a priori, et sans démonstration robuste d'efficacité ; - de l'absence d'efficacité démontrée sur les flushs et les douleurs abdominales, - du profil de tolérance établi uniquement à court terme et chez un nombre limité de patients. XERMELO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement de la diarrhée du syndrome carcinoïde en association avec un analogue de la somatostatine (ASS) chez l'adulte, en cas de contrôle insuffisant avec le traitement par ASS.
ISP	XERMELO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Bien que la supériorité de XERMELO, en association aux analogues de la somatostatine, versus placebo soit d'une quantité d'effet supplémentaire faible et de pertinence clinique discutable (réduction de -0,81 selles par jour après 12 semaines de traitement), et compte tenu de résultats exploratoires qui suggèrent un intérêt clinique potentiel dans un sous-groupe de patients « répondeurs », la Commission considère que XERMELO a une place dans la stratégie du traitement des diarrhées du syndrome carcinoïde. La prescription de XERMELO doit être faite en association avec un analogue de la somatostatine (ASS) lorsque la diarrhée n'est pas contrôlée malgré un traitement par ASS à dose optimisée. XERMELO est donc un traitement de 2^{ème} intention de la diarrhée sévère du syndrome carcinoïde chez l'adulte. Devant l'impossibilité d'identifier a priori les patients « répondeurs » qui pourraient bénéficier d'un effet clinique à court terme de XERMELO, la Commission recommande qu'une réévaluation de l'intérêt clinique du traitement soit systématiquement réalisée, au maximum 12 semaines après l'instauration du traitement. Si le patient a atteint les objectifs fixés pour son traitement en termes de réduction du nombre de selles par jour et d'amélioration de sa qualité de vie et en l'absence d'effet indésirable grave, le traitement par XERMELO pourra être renouvelé. La Commission recommande que toutes les décisions d'instauration de traitement soient faites après avis d'une RCP dans le cadre du réseau national spécifique aux TNE, RENATEN.
Recommandations	► Conditions de prescription La Commission recommande que toutes les décisions d'instauration de traitement soient faites après avis d'une RCP dans le cadre du réseau national spécifique aux TNE, RENATEN. ► Demandes de données En raison des incertitudes entourant l'intérêt clinique de XERMELO chez des patients « répondeurs », la Commission souhaite que des données

descriptives des motifs d'instauration, d'arrêt ou de maintien du traitement par XERMELO et de son impact sur le syndrome carcinoïde soient recueillies pour l'ensemble des patients en France. Ces données sont attendues un délai maximal de 5 ans.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 18/09/2017.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint ¹ . Médicament orphelin.
Classification ATC	NA

NA : en cours d'attribution.

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics de la spécialité XERMELO 250 mg, comprimé dans le traitement de la diarrhée de l'adulte associée au syndrome carcinoïde insuffisamment contrôlé par un analogue de la somatostatine, en association avec cet analogue.

Son principe actif, l'éthyle de télotristat (prodrogue) et son métabolite actif, le télotristat, inhibent les tryptophanes hydroxylases (TPH 1 et TPH2). Ces enzymes sont nécessaires à la biosynthèse de la sérotonine (5-hydroxytryptophane, 5-HT). Pour rappel, le syndrome carcinoïde est lié à la libération de substances vasoactives, dont la sérotonine, par des tumeurs neuroendocrines dites fonctionnelles ayant des métastases hépatiques. L'inhibition de la TPH1 périphérique, en réduisant la production de sérotonine, vise à atténuer les symptômes associés au syndrome carcinoïde.

Ce médicament a eu le statut de médicament orphelin dans le traitement des tumeurs carcinoïdes (08/10/2009), puis dans celui du syndrome carcinoïde (amendement du 30/05/2016).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« XERMELO est indiqué dans le traitement de la diarrhée du syndrome carcinoïde en association avec un analogue de la somatostatine (ASS) chez l'adulte, en cas de contrôle insuffisant avec le traitement par ASS. »

04 POSOLOGIE

La dose recommandée est de 250 mg trois fois par jour par voie orale. Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est généralement obtenue au cours des 12 premières semaines du traitement. Il est recommandé de réévaluer l'intérêt de la poursuite du traitement chez un patient qui ne répond pas dans ce délai.

Compte tenu de la forte variabilité interindividuelle, une accumulation ne peut être exclue chez certains patients atteints de syndrome carcinoïde. Par conséquent, la prise de doses plus élevées n'est pas recommandée.

¹ Mentions du cadre bleu (« Blue Box ») décidée par la France notifiés au laboratoire IPSEN PHARMA par l'ANSM le 12/10/2017.

Patients âgés (65 ans et plus)

Aucune recommandation posologique spécifique n'est disponible chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez des patients présentant une insuffisance rénale. Les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée doivent être traités avec prudence. Aucune recommandation posologique spécifique n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. L'administration du télotristat n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère et chez les patients ayant une maladie rénale terminale nécessitant une dialyse.

Insuffisance hépatique

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (classe A de la classification de Child Pugh), il peut être nécessaire de réduire la posologie à 250 mg deux fois par jour en fonction de la tolérance. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de la classification de Child Pugh), il peut être nécessaire de réduire la posologie à 250 mg une fois par jour en fonction de la tolérance. L'administration de télotristat n'est pas recommandée en cas d'insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child Pugh) en raison de l'absence de données.

05 BESOIN MEDICAL

Le syndrome carcinoïde est un syndrome clinique secondaire à la sécrétion non contrôlée de substances vasoactives par les cellules tumorales d'une tumeur neuroendocrine (TNE). Les TNE sont des tumeurs rares qui se développent le plus souvent au niveau du tube digestif, du pancréas et des bronches².

Leur incidence annuelle est comprise entre 2,5 et 7 cas pour 100 000 habitants³⁴. Lorsqu'elles sont bien différenciées, les TNE sont le plus souvent diagnostiquées tardivement, au stade métastatique. Elles sont dites "fonctionnelles" lorsque les substances vasoactives libérées entraînent des symptômes cliniques. Lorsqu'il s'agit de sérotonine, on parle de syndrome carcinoïde. Les TNE doivent développer des métastases hépatiques pour que le syndrome carcinoïde apparaisse, les substances vasoactives libérées étant généralement inactivées dans la circulation portale.

Le syndrome carcinoïde est présent le plus souvent chez des patients atteints d'une TNE bien différenciée originaire de l'intestin moyen (en particulier iléon et jéjunum), lorsque la tumeur a des métastases hépatiques. Il peut aussi survenir plus rarement en cas de TNE d'origine pulmonaire, ovarienne, colique ou gastrique. La tumeur étant d'évolution lente, avec une médiane de survie d'environ 5 ans (médiane de survie comprise entre 31 à 75 mois au stade métastatique selon l'EPAR), le syndrome carcinoïde constitue une affection pouvant survenir sur une période prolongée.

Les symptômes les plus fréquents du syndrome carcinoïde sont les flushs et la diarrhée (chez ¾ des patients) induite par la libération de sérotonine. La diarrhée peut être très sévère (≥ 10 selles par jour) et s'accompagner de douleurs abdominales. Mal contrôlée, la diarrhée entraîne des troubles hydro-électrolytiques et une dénutrition altérant l'état général du patient. A long terme, ce syndrome peut provoquer des complications graves notamment une cardiopathie carcinoïde

² Salameh A, T. Aparicio, R. Cohen. Tumeurs neuroendocrines digestives : Mise au point. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2013;11:1-11.

³ Modlin I. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol 2008 ; 9:61-72.

⁴ Caldarella A, Crocetti E, Paci E. Distribution, incidence, and prognosis in neuroendocrine tumors: a population based study from a cancer registry. Pathol Oncol Res 2011;17:759-63.

(atteinte valvulaire cardiaque) et une fibrose mésentérique. Le syndrome carcinoïde altère donc la qualité de vie des patients et engage le pronostic du patient à long terme⁵.

Les analogues de la somatostatine (ASS), les médicaments à base d'octréotide ou de lanréotide⁶, sont le traitement de référence des symptômes (dont la diarrhée et les flush) du syndrome carcinoïde. Dans la majorité des cas, ils permettent de les contrôler. Néanmoins, chez environ 30 % des patients, les ASS sont moins efficaces^{7,8} et une diminution de leur efficacité (tachyphylaxie) peut aussi survenir au cours du temps chez 10 à 64% des patients selon l'EPAR. En cas de symptômes insuffisamment contrôlés, la posologie (dose ou fréquence d'injection) de l'ASS à libération prolongée peut être augmentée, y compris parfois au-delà de celle recommandée (hors AMM). Un ASS à libération prolongée peut être associée à un ASS à action immédiate pour traiter les symptômes intercurrents. Les antidiarrhéiques constituent un traitement symptomatique d'appoint dans cette situation.

Lorsque ces mesures sont insuffisantes, les options thérapeutiques sont limitées, et généralement peu efficaces et/ou mal tolérées. Les interventions visent à agir sur le développement de la tumeur dans le but de réduire la charge tumorale, avec comme possible conséquence une réduction des symptômes liés à l'hypersécrétion. Elles peuvent être soit médicamenteuses (radiothérapie interne vectorisée, interféron, thérapies ciblées, chimiothérapie), soit non médicamenteuses (embolisation/chimioembolisation intraartérielle hépatique, chirurgie de cytoréduction). Ces traitements ne sont pas spécifiques du syndrome carcinoïde et ne constituent donc pas des comparateurs pertinents. La chirurgie curative de la tumeur n'est possible que dans moins de 5% des cas.

Le besoin médical n'est pas couvert lorsque les ASS, utilisés à posologie optimale, sont insuffisamment efficaces.

06 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les analogues de la somatostatine (ASS) indiqués dans le traitement des symptômes du syndrome carcinoïde ne sont pas des comparateurs cliniquement pertinents, XERMELO étant indiqué en association avec eux et en cas de contrôle insuffisant.

06.2 Compareurs non médicamenteux

La résection hépatique, l'ablation par radiofréquence, l'embolisation/chimioembolisation intra-artérielle hépatique...) sont des techniques invasives envisagées en dernier recours.

⁵ XEMERLO. EPAR; Assessment report. EMA/508026/2017, Committee for medicinal Products for human use (CHMP), 20 July 2017.

⁶ En France, les médicaments à base d'octréotide et de lanréotide sont :

- ASS à courte durée : SANDOSTATINE 50, 100 et 500 microgrammes/mL, solution injectable/pour perfusion (et leurs génériques) par voie SC (octréotide)

- ASS à libération prolongée :

 - SANDOSTATINE LP 10 mg, 20 mg et 30 mg, suspension injectable par voie IM (octréotide)

 - SOMATULINE LP 60 mg, 90 mg et 120 mg, solution injectable par voie SC ; SOMATULINE LP 30 mg, suspension injectable par voie IM (lanréotide).

⁷ Dimitriadis GK, Weickert MO, Randeva HS, Kaltsas G, Grossman A. Medical management of secretory syndromes related to gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2016 ;23:R423-36.

⁸ Modlin IM, Pavel M, Kidd M & Gustafsson BI. Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Alimentary Pharmacology&Ther* 2010;31:169-88.

⁹ Toumpanakis C. et al. Long-term results of patients with malignant carcinoid syndrome receiving octreotide LAR. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:733-40.

Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le traitement de la diarrhée du syndrome carcinoïde en cas de contrôle insuffisant avec le traitement par ASS.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL¹⁰

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	
Autriche	Oui Demande faite par le médecin pour chaque patient.	
Danemark, Grèce, Luxembourg, Suède,	Oui	
Ecosse, Pays de Galles	oui	Patients ayant > 4selles/j

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le traitement du syndrome carcinoïde chez des adultes atteints de tumeurs neuroendocrines métastatiques en association à un analogue de la somatostatine (ASS), le laboratoire a déposé deux études de phase III comparatives, randomisées, double aveugles :

- L'étude LX 1606-301 « TELESTAR » a comparé deux posologies de télotristat, en association au ASS (500 mg x 3/j et 250 mg x 3/j) versus placebo en termes de variation de la fréquence quotidienne des selles par rapport à la l'inclusion au cours des 12 semaines de traitement. Dans la mesure où la posologie validée par l'AMM est de 250 mg/ x 3/j, seuls les résultats relatifs à ce groupe de traitement seront présentés.
- L'étude LX1606.1-303-CS « TELECAST » a comparé deux posologies de télotristat (250 mg x 3/j et 500 mg x3/j) versus placebo en termes de variation par rapport à l'inclusion de l'excrétion du 5-HIAA à la 12^{ème} semaine. Les patients inclus pouvant ne pas recevoir de traitement concomitant par ASS (hors AMM) et/ou avoir une diarrhée moins sévère (< 4 selles/j) et le critère principal de jugement étant un critère biologique, les résultats d'efficacité du groupe 250 mg ne sont donc présentés qu'à titre indicatif.

¹⁰ Aux Etats-Unis d'Amérique (USA), XERMELO est aussi indiqué dans le traitement de la diarrhée du syndrome carcinoïde en association à un traitement par ASS chez les adultes mal contrôlés par le traitement par ASS depuis le 28/02/2017.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude pivot LX1606-301-CS

METHODOLOGIE

Référence	Etude LX1606-301-CS ¹¹
Type de l'étude	Etude de phase III, comparative versus placebo, double-aveugle, groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	L'étude a été conduite entre janvier 2013 et septembre 2015.
Objectif de l'étude	Démontrer l'efficacité du télotristat en comparaison au placebo, chez des patients atteints de syndrome carcinoïde insuffisamment contrôlé par analogue de la somatostatine, en termes de réduction de la fréquence des selles au cours des 12 semaines de traitement.
METHODE	
Critères d'inclusion	- Homme ou femme âgé d'au moins 18 ans - Patients atteints d'une tumeur neuroendocrine métastatique bien différenciée. - Antécédents documentés de syndrome carcinoïde. - Nombre moyen de selles $\geq$ 4/jour. - Patient recevant un analogue de la somatostatine à libération prolongée ou en perfusion continue par pompe, administré à dose stable depuis au moins 3 mois avant l'entrée dans l'étude (même dose et même fréquence d'administration), à une dose d'au moins 30 mg toutes les 4 semaines pour l'octréotide ou d'au moins 120 mg toutes les 4 semaines pour le lanréotide. En cas d'intolérance à cette posologie, les patients recevaient la dose maximale tolérée. Des doses d'ASS supérieures ou des intervalles d'injection plus rapprochés que ceux approuvés étaient autorisés.
Parmi les critères de non inclusion	- Diarrhée de cause autre que le syndrome carcinoïde (par exemple malabsorption des graisses ou des acides biliaires). - Nombre de selles liquides > 12/j associé à une hypovolémie, une déshydratation ou une hypotension artérielle. - Score de Karnofsky $\leq$ 60 % - Traitement antitumoral au cours des 4 semaines précédant l'entrée dans l'étude (notamment par interféron-alpha 2b, chimiothérapie, inhibiteurs de m-TOR) ; embolisation artérielle hépatique, radiothérapie, radiothérapie métabolique et/ou chirurgie de résection tumorale au cours des 12 semaines précédant l'entrée dans l'étude. - Anomalies importantes des tests hépatiques (ASAT, ALAT, bilirubine totale, phosphatases alcalines) ou hématologiques.
Cadre et lieu de l'étude	Les patients ont été inclus par 48 centres investigateurs situés dans 12 pays (États-Unis, Canada, Allemagne, Royaume-Uni, Italie, France, Espagne, Suède, Belgique, Pays-Bas, Israël et Australie).
Produits étudiés	Durant la phase comparative, les patients pouvaient recevoir soit un placebo, soit télotristat à la posologie de 250 mg x 3/j ou de 500 mg x 3/j (hors AMM). Les patients ont été randomisés dans l'un des groupes selon le ratio 1 :1 :1. Puis, une phase de suivi en ouvert de 36 semaines au cours de laquelle tous les patients pouvaient recevoir le télotristat à la dose de 500 mg x 3/j (hors AMM). Une réduction de la dose de télotristat était possible en cas d'intolérance à la dose de 500 mg x 3/j. En cas d'intolérance à la dose de 250 mg x 3/j, les patients étaient sortis de l'étude.

¹¹ Etude enregistrée dans la base ClinicalTrials.gov ; Identifier: NCT01677910.

Traitements concomitants	Le traitement à l'inclusion par ASS devait être maintenu à dose stable pendant toute la durée de la phase en double-aveugle. En cas de symptômes intercurrents, les patients pouvaient recevoir à la demande un traitement « de secours » par octréotide à courte durée d'action par voie SC en complément de leur traitement par ASS à libération prolongée. La fréquence d'utilisation et les doses d'octréotide SC administrées étaient enregistrées dans le carnet de bord afin de pouvoir évaluer leur éventuel impact sur les résultats d'efficacité. Les patients étaient également autorisés à poursuivre leur traitement anti diarrhéique non spécifique à dose stable pendant la durée de l'étude. L'utilisation de traitement antitumoral devait être évitée au cours de la phase en double-aveugle, sauf en cas de risque inacceptable pour le patient.
Critère de jugement principal	Variation de la fréquence quotidienne des selles par rapport à l'inclusion, calculée en moyenne sur les 12 semaines de la phase double-aveugle.
Parmi les critères de jugement secondaires	Entre l'inclusion et la semaine 12 : • Pourcentage moyen de variation du taux de 5-HIAA urinaire (métabolite de la sérotonine). • Variation moyenne de la fréquence quotidienne des flushs. • Variation moyenne de la sévérité des douleurs abdominales cotée sur une échelle de 0 à 10 points. NB. Ces trois critères ont été analysés selon une analyse séquentielle hiérarchisée. Autres critères (analyses à caractère exploratoire) : • Proportion de patients ayant une « réponse durable », définie comme une réduction $\geq 30\%$ du nombre quotidien de selles pendant une durée $\geq 50\%$ de la phase en double aveugle (soit au moins 6 semaines). • Proportion de jours avec une réduction du nombre de selles $\geq 30\%$ ou $\geq 1,5$. • Nombre de jours avec impériosité. • Consistance des selles (sur l'échelle de Bristol allant de 1 : morceaux de selles dures à 7 : selles aqueuses). • Consommation d'octréotide à courte durée d'action (voie SC) pour traiter les symptômes intercurrents. • Variation des scores de qualité de vie EORTC QLQ-C30 et GI.NET 21¹². Analyses complémentaires : la variation de l'intensité des symptômes ressentis pendant l'étude au moment de la sortie d'étude chez 35 patients Une analyse, post-hoc, a estimé, chez les patients durablement répondeurs, l'efficacité en termes de fréquence des selles, de jours avec impériosité et de qualité de vie.
Taille de l'échantillon	Elle a été calculée sur la base des hypothèses suivantes : • taille d'effet estimée à -1,5 selles/jour ; • puissance de 96 % pour de détecter un effet d'au moins - 0,562 selles/jour ; • déviation standard de 1 selle/jour et taux de sortie de l'étude de 20 %. Selon ces hypothèses, l'inclusion de 35 patients par groupe était requise, avec un test bilatéral dont le risque α était fixé à 0,025.
Méthode d'analyse des résultats	• L'analyse du critère principal a été effectuée dans la population en intention de traiter (ITT) en utilisant un test statistique bloqué de somme de rangs de Wilcoxon (test de Van Elteren), stratifié sur le taux de 5-HIAA urinaire à l'inclusion. L'estimateur de Hodges-Lehmann (test non-paramétrique) avec un intervalle de confiance à 97,5 % a été utilisé pour estimer la taille de l'effet du traitement. Une méthode d'analyse similaire a été employée pour les critères suivants : variation du taux de 5-HIAAu, nombre d'épisodes de flush, sévérité des douleurs abdominales, score EORTC QLQ C30, consistance des selles, proportion de jours avec impériosité. • La méthode de Bonferroni pour comparaisons multiples a été appliquée pour la comparaison deux doses de télotristat au placebo pour l'évaluation du critère principal. Une procédure de hiérarchisation des tests sur le critère principal et

¹² Yadegarfar G et al. Validation of the EORTC QLQ-GINET21 questionnaire for assessing quality of life of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. BJC 2013;108:301-10.

	certains des critères secondaires a été faite afin de contrôler le risque d'erreur de type I. Les critères secondaires concernés, évalués entre l'inclusion et la semaine 12, ont été les suivants : - variation du taux de 5HIAA urinaire. - variation moyenne de la fréquence quotidienne des flushs cutanés. - variation moyenne de la sévérité des douleurs abdominales.
--	--

RESULTATS

► Déroulement et effectifs de l'étude

Après 12 semaines de traitement, sur les 135 patients randomisés (population ITT ; 45 dans chaque groupe), 117 (86% de l'effectif) ont terminé la phase comparative : 41/45 (91%) dans le groupe télotristat 250 mg x3/j, 38/45 (82,6%) dans le groupe télotristat 500 mg x3/j (hors AMM) et 38/45 (84,4%) dans le groupe placebo.

La majorité des patients a reçu la posologie prévue au protocole (> 86% dans les trois groupes). Dix-huit patients ont arrêté prématurément l'étude : 7 dans le groupe placebo, 3 dans le groupe télotristat 250mg et 8 dans le groupe télotristat 500 mg, principalement du fait de la survenue d'un événement indésirable.

A la fin de la phase comparative, 115 patients sur 117 patients ont débuté la phase ouverte : 39 du groupe télotristat 250 mg, 38 du groupe télotristat 500 mg et 38 du groupe placebo. A la clôture de la base (13/09/ 2016), 79 patients (69 %) ont terminé la phase d'extension et 36 patients (31 %) ont arrêté l'étude. Le motif le plus fréquent d'arrêt de traitement a été la survenue d'événements indésirables (15 patients).

► Caractéristiques des patients

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques des patients ont été similaires entre les 3 groupes de traitement, avec un âge moyen de 64 ans et une parité homme/femme. Lors de la randomisation, le délai moyen entre le diagnostic de TNE et l'inclusion a été de 6 ans (médiane de 5,2 ans). La tumeur primitive siégeait au niveau de l'intestin moyen dans 80 % des cas. Le délai moyen entre le diagnostic de syndrome carcinoïde et l'inclusion a été de 7 ans. Environ un tiers des patients avait une insuffisance valvulaire tricuspide.

En dépit du traitement par ASS, la fréquence quotidienne des selles était en moyenne de 5,2 à 6,1 selles/jour selon les groupes (diarrhées sévères). A l'inclusion, la majorité des patients avait des flushs et des douleurs abdominales peu sévères : 39 % d'entre eux avaient au moins deux flushs cutanés par jour et 39 % un score de sévérité des douleurs abdominales ≥ 3 (sur une échelle de 10).

Le taux de 5-HIAA urinaire était compris entre 81,0 et 92,6 mg/24h. Il était supérieur à la limite normale chez plus de 57 % des patients. A l'inclusion, les patients pouvaient avoir un taux de 5-HIAA normal ou élevé ; la randomisation a fait l'objet d'une stratification sur le taux de 5-HIAAu.

► Traitements concomitants

Les patients étaient traités par ASS à libération prolongée depuis 3 ans en moyenne et recevaient une injection toutes les 3 ou 4 semaines. L'analogue de la somatostatine (ASS) à libération prolongée administré a été l'octréotide à libération prolongée (LP) chez respectivement 66,7 %, 88,9 % et 73,3 % des patients des groupes placebo, télotristat 250 mg et télotristat 500 mg. Les autres patients ont reçu du lanréotide LP.

Par ailleurs, 43% des patients recevaient une posologie élevée d'ASS, c'est-à-dire supérieure à celle préconisée par l'AMM (> 30 mg d'octréotide L.P ou > 120 mg de lanréotide LP toutes les 4 semaines).

En complément de leur traitement par ASS à libération prolongée, 63 (47%) patients pouvaient avoir recours à un traitement « de secours » par octréotide SC à action rapide, avec, à l'inclusion, une fréquence moyenne de recours similaire entre les 3 groupes : 0,470 injections/j (placebo), 0,450 injections/j (télotristat 250 mg) et 0,505 injections/j (télotristat 500 mg).

A l'inclusion, l'utilisation des autres traitements à visée symptomatique sur la diarrhée n'était pas équilibrée entre les groupes :

- Les antidiarrhéiques étaient administrés chez 13 patients (29%), 19 patients (42%) and 23 patients (51%) respectivement dans les groupes placebo, télotristat 250 mg and 500 mg.
- Les opioïdes étaient administrés chez 6 patients (13%), 13 patients (29%) et 15 patients (33%) respectivement dans les groupes placebo, télotristat 250 mg and 500 mg.

Ce déséquilibre a été maintenu au cours de la phase comparative, conformément au protocole qui requérait que la prise de traitements concomitants reste stable tout au long de l'étude.

► Critère de jugement principal

En moyenne sur les 12 semaines de traitement, la diminution de la fréquence moyenne des selles a été de - 0,81 selles/jour (IC_{97,5%} : - 1,26 ; - 0,29) dans le groupe télotristat 250 mg par rapport au placebo, $p < 0,001$. La pertinence clinique de cette taille d'effet est faible ; elle est inférieure à la différence minimale attendue (- 1,5 selles/j).

Tableau 1 : Etude TELESTAR : résultat du critère principal de jugement dans la population ITT

		Placebo (n= 45)	Télotristat 250 mg (n= 45)	Télotristat 500 mg (n= 45)
Nombre de selles/jour à l'inclusion	Moyenne (EC)	5,20 (1,35)	6,09 (2,07)	5,81 (1,96)
	Médiane (min ; max)	5,06 (3,50 ; 9,00)	5,49 (3,52 ; 12,97)	5,39 (3,61 ; 12,46)
Résultats après les 12 semaines de la phase comparative	Différence par rapport au placebo (estimateur de Hodges- Lehmann) (IC 97,5%)		- 0,81 (- 1,26 ; - 0,29)	- 0,69 (- 1,17 ; - 0,22)
	p		< 0,001	< 0,001

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

- **Taux de 5-HIAA urinaire**

Le traitement par télotristat a réduit significativement le pourcentage moyen de variation du taux de 5-HIAAu par rapport au placebo entre l'inclusion et la semaine 12 ($p < 0,001$). La différence a été de - 30,1 mg/24 heures (IC_{97,5%} : - 56,0 ; - 8,1) en faveur du groupe télotristat 250 mg par rapport au placebo.

- **Flush cutané et Score de douleur abdominale**

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes télotristat 250 mg et placebo.

Les données des autres critères d'efficacité ne sont présentées qu'à titre indicatif dans la mesure où ils ne permettent que de générer des hypothèses restant à confirmer par une méthodologie appropriée :

► Critères exploratoires au cours de la phase comparative de 12 semaines

- **Proportion de patients ayant eu une réponse durable**

La proportion des patients ayant eu une réduction $\geq 30\%$ du nombre quotidien de selles pendant au moins 6 semaines a été de 44,4% (20/45) dans le groupe télotristat 250 mg et de 20% (9/45) dans le groupe placebo ($p < 0,02$), ce qui correspond à un odds ratio de 3,49 (IC_{95%} [1,33 ; 9,16]).

- **Proportion de jours avec une réduction du nombre de selles $\geq 30\%$ par rapport à l'inclusion**

Une diminution du nombre de selles d'au moins 30% par rapport à l'inclusion a été observée au cours de 44 % des jours sous traitement dans le groupe télotristat 250 mg et 28 % des jours dans le groupe placebo ($p \leq 0,02$).

- **Proportion de jours avec une réduction du nombre de selles $\geq 1,5$ par rapport à l'inclusion**

Une réduction du nombre de selles $\geq 1,5$ par rapport à l'inclusion a été observée au cours de 50 % des jours sous traitement dans le groupe télotristat 250 mg et 32 % des jours dans le groupe placebo ($p \leq 0,02$).

- **Nombre de jours avec impériosité.**

Aucune différence sur la diminution du nombre de jours avec impériosité n'a été mise en évidence entre les groupes télotristat 250 mg (56 jours) et placebo (50 jours) (NS).

- **Consistance des selles (sur l'échelle de Bristol allant de 1 : morceaux de selles dures à 7 : selles aqueuses).**

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes télotristat 250 mg et placebo sur la consistance des selles (NS).

- **Consommation d'octréotide SC à courte durée d'action.**

La fréquence de recours aux injections « de secours » d'octréotide SC au cours des 12 semaines de la phase comparative a été de 0,3 ($\pm$ 0,80) dans le groupe télotristat 250 mg et de 0,7 ($\pm$ 1,3) dans le groupe placebo (différence non significative).

Une analyse complémentaire post hoc des résultats de l'étude a été proposée par le laboratoire afin d'estimer la proportion de patients ayant rapporté une réduction de la fréquence quotidienne des selles par rapport à l'inclusion (en moyenne sur 12 semaines). Les résultats sont les suivants :

- la proportion de patient avec une réduction moyenne d'au moins 1 selle par jour a été de 66,7% (groupe télotristat 250 mg) et de 31,1% (groupe placebo) ;
- la proportion de patient avec une réduction moyenne d'au moins 1,5 selles par jour a été de : 46,7% (télotristat 250 mg) et 20,0% (placebo) ;
- la proportion des patients avec une réduction moyenne d'au moins 2 selles par jour a été de : 33,3% (télotristat 250 mg) et 4,4% (placebo).

Une autre analyse complémentaire a été effectuée afin d'estimer l'effet du traitement chez les patients ayant eu une réponse durable. Chez ces patients, la réduction de la fréquence de selles à la semaine 12 a été de - 2,6 selles/j dans le groupe télotristat 250 mg et de - 1 selle/j dans le groupe placebo. La diminution du nombre de jours avec impériosité a été de 41% dans le groupe télotristat 250 mg et de 1% dans le groupe placebo.

Aucune conclusion fiable ne peut être tirée de ces résultats compte de la méthodologie employée (analyse post-hoc).

8.1.2 Etude LX1606.1-303-CS « TELECAST » (à titre informatif)

Une étude de phase III (TELECAST) a évalué l'efficacité du télotristat en comparaison au placebo chez 76 patients. L'objectif était de démontrer l'efficacité du télotristat à la posologie de 250 mg x 3/j et/ou à celle de 500 mg x 3/j sur le pourcentage de variation du taux de 5-HIAA urinaire à la semaine 12 par rapport à la baseline (critère principal) chez des patients atteints de syndrome carcinoïde. Les patients inclus pouvaient être traités par ASS (à libération prolongée ou en perfusion) à dose stable en cas de nombre moyen de selles < 4/jour, soit ne pas recevoir d'ASS en cas de nombre moyen de selles $\geq$ 4/jour.

Résultats

L'âge moyen des patients était de 63 ans (35 à 84 ans), 55% étaient des hommes. Tous avaient une tumeur neuroendocrine métastatique bien différenciée et un syndrome carcinoïde.

- L'excrétion moyenne de 5-HIAAu à l'inclusion était de 69,1 mg/24 heures dans le groupe télotristat 250 mg (n=17) et 84,8 mg/24 heures dans le groupe placebo (n=22). Le pourcentage de variation par rapport à l'inclusion de l'excrétion du 5-HIAAu à la 12^{ème} semaine (critère de jugement principal) a été de +97,7 % dans le groupe placebo et de - 33,2 % dans le groupe télotristat 250 mg (différence significative).
- La majorité (92,1 %) des patients inclus avait moins de 4 selles/j et ont été traités (sauf 9) par ASS. Le nombre moyen de selles par jour à l'inclusion était respectivement de 2,2 et de 2,5 dans les groupes placebo (n=25) et 250 mg (n=25). La variation du nombre quotidien de selles par rapport à l'inclusion calculée sur la moyenne des 12 semaines (critère de jugement secondaire) a été de + 0,1 dans le groupe placebo et de - 0,5 dans le groupe télotristat 250 mg.

Dans cette étude, on notera que la taille d'effet sous télotristat n'a pas été accrue bien que la dose administrée ait été doublée. La corrélation entre le métabolite de la sérotonine (5-HIAA urinaire) et les symptômes cliniques (notamment les diarrhées) n'est pas établie.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données des études cliniques

L'ensemble des données de tolérance basées sur les études de phase II et de phase III randomisées ainsi que de leurs extensions porte au total sur 239 patients ayant un syndrome carcinoïde. Ce faible nombre de patients est considéré comme trop petit pour être en mesure de détecter des événements indésirables rares¹³. Parmi eux, 170 patients ont reçu le télotristat au moins 24 semaines et 111 patients au moins 48 semaines. Ils ont été exposés au télotristat pendant une durée moyenne de 51,3 semaines, ce qui correspond à 235 patients-année. La majorité des données à long terme a été obtenue à la dose de télotristat 500 mg x3/j, posologie hors AMM.

Dans l'étude de phase III LX 1606-301 comparative versus placebo, 18 patients (13,2%) ont arrêté prématurément l'étude au cours la période en double aveugle, 7 patients dans le groupe placebo, 3 dans le groupe télotristat 250 mg et 8 dans le groupe à dose plus élevée. À la fin de la période en double aveugle de 12 semaines, 115 patients (85,2%) ont intégré la période d'extension en ouvert de 36 semaines, au cours de laquelle tous les patients ont reçu une dose de 500 mg x3/j (hors AMM) de télotristat. Les patients ont ensuite participé à une étude d'extension (TELEPATH) pour évaluer la sécurité d'emploi à long terme du télotristat. Dans cette étude, la durée maximale d'exposition était de plus de 5 ans.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par télotristat ont été des douleurs abdominales (26%), une élévation de la gamma-glutamyl transférase (γGT) (11%) et la fatigue (10%). Ils étaient en général d'intensité légère ou modérée.

L'effet indésirable entraînant l'arrêt du télotristat le plus souvent rapporté a été les douleurs abdominales chez 7,1% des patients (5/70).

Compte tenu de son mécanisme d'action (effet anti-sérotonine), la survenue d'effets neuropsychiatriques (troubles dépressif et/ou cognitifs) a été recherchée chez les patients recevant le télotristat. Bien qu'une dépression, un état dépressif et une diminution de l'intérêt aient été rapportés au cours des études cliniques chez certains patients traités par télotristat ou placebo, aucune relation de causalité entre les troubles dépressifs et le télotristat n'a été établie¹⁴. Une mise en garde recommandant de signaler au médecin tout symptôme de dépression, d'état dépressif ou diminution de l'intérêt figure dans au RCP de XERMELO par précaution.

8.2.2 Données issues du RCP

Douleurs abdominales, distension abdominale et flatulence

- « L'événement indésirable le plus souvent rapporté chez les patients recevant le télotristat 250 mg a été les douleurs abdominales (25,7% ; 18/70) par rapport au placebo (19,7% ; 14/71).
- Une distension abdominale a été rapportée chez 7,1% des patients (5/70) recevant télotristat 250 mg contre 4,2% dans le groupe placebo (3/71).
- Des flatulences ont été observées chez 5,7% des patients (4/70) et 1,4% (1/71) respectivement dans les groupes éthyle de télotristat 250 mg et placebo. La plupart de ces événements ont été d'intensité légère ou modérée et n'ont pas constitué une limite au traitement.

Constipation

- Le télotristat réduit la fréquence des selles. Une constipation a été signalée chez 5,7 % des patients (4/70) du groupe télotristat 250 mg et 4,2 % des patients (3/71) du groupe placebo.

¹³ Cf. EPAR, 2.6.1 Discussion on clinical safety, p 138.

¹⁴ Cf. RCP de XERMELO, chap. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

Une constipation grave a été observée chez 3 patients traités à dose plus élevée (500 mg) sur l'ensemble de la population évaluée sur le plan de l'innocuité (soit 239 patients).

- Une surveillance des signes et symptômes de constipation doit être mise en place. En cas de survenue d'une constipation, l'utilisation du télotristat et de tout autre traitement concomitant affectant la motilité intestinale doit être réévaluée.

Élévations des enzymes hépatiques

- Des élévations des ALAT $>3 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) ou des phosphatases alcalines > 2 LSN ont été rapportées chez des patients traités par télotristat, le plus souvent à la dose la plus élevée (500 mg x3/j). Elles n'étaient pas associées à des élévations concomitantes de la bilirubine totale sérique.
- Ces élévations ont été généralement réversibles à l'arrêt du traitement ou à la réduction de la posologie ou ont été résolues lors de la poursuite du traitement à la même posologie. »

Autres effets indésirables (de survenue fréquente ou très fréquente selon le RCP)

- Céphalées, diminution de l'appétit, fatigue, œdème périphérique, pyrexie..

8.2.3 Plan de gestion des risques

Les effets indésirables suivants ont été identifiés :

- élévation des enzymes hépatiques et constipation, comme « risques importants identifiés»
- fécalome et dépression comme « risques importants potentiels ».

Ils ne font pas l'objet de mesures additionnelles particulières de minimisation des risques.

08.3 Qualité de vie

Dans l'étude de phase III, aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes télotristat 250 mg et placebo sur la qualité de vie évaluée par la variation des scores des échelles EORTC QLQ-C30 et GI.NET 21 (critères secondaires exploratoires).

A noter qu'une analyse complémentaire pré-spécifiée, fondée sur un entretien avec le patient au moment de la sortie de l'étude pivot LX1606-301-CS, a été réalisée pour évaluer la pertinence clinique et l'ampleur de l'amélioration des symptômes chez 35 patients/135. Les questions ont été posées en aveugle aux participants pour mieux définir le degré de changement ressenti pendant l'étude. Les 12 patients se déclarant « très satisfaits » avaient tous été traités par télotristat. La proportion de patients « très satisfaits » a été de 0/9 (0%) dans le groupe placebo et de 5/9 (56%) dans le groupe télotristat 250 mg. Aucune conclusion ne peut être tirée de ces données compte de la méthodologie (résultats descriptifs portant sur un faible effectif dont la représentativité n'est pas assuré).

08.4 Résumé & discussion

L'évaluation de XERMELO (éthyle de télotristat, inhibiteur de la biosynthèse de la sérotonine) indiqué dans le traitement de la diarrhée associée à un syndrome carcinoïde, repose principalement sur une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, double-aveugle, multicentrique. Cette étude, a été réalisée chez 135 patients adultes dont 52% d'hommes, d'âge moyen 64 ans, ayant une tumeur neuroendocrine métastatique bien différenciée et un syndrome carcinoïde, avec au moins 4 selles/j quotidiennes malgré un traitement par analogue de la somatostatine (ASS).

Les patients ont été randomisés dans l'un des trois groupes suivants : 250 mg x3/j ou 500 mg x3/j (hors AMM) de télotristat ou placebo. Le critère de jugement principal a été la variation du nombre moyen de selles journalières au cours des 12 semaines de la phase comparative de l'étude. Trois critères secondaires d'efficacité ont été analysés selon une analyse séquentielle hiérarchisée : le

pourcentage moyen de variation du taux de 5-HIAA urinaire évalué entre l'inclusion et la semaine 12, et la variation moyenne de la fréquence quotidienne des flushs et la variation moyenne de la sévérité des douleurs abdominales cotée sur une échelle de 0 à 10 points, évalués au cours des 12 semaines de la phase randomisée de l'étude

Seuls les résultats du groupe recevant la posologie validée par l'AMM de 250 mg x3/j de télotristat sont discutés.

A l'inclusion, la fréquence quotidienne des selles était en moyenne de 5,2 à 6,1 selles/jour selon les groupes (patients ayant des diarrhées sévères) ; 39 % d'entre eux avaient au moins deux flushs cutanés par jour et 39 % des douleurs abdominales (score de sévérité coté ≥ 3 sur une échelle dont la valeur maximale est de 10). Au cours des 12 semaines de la phase comparative, les patients ont reçu un traitement de secours par un analogue de la somatostatine (ASS) à courte durée d'action à la demande et/ou un antidiarrhéique à posologie stable. L'ASS à libération prolongée administré a été majoritairement l'octréotide, les autres patients recevant le lanréotide LP. Un traitement antidiarrhéique a été utilisé chez 38% des patients du groupe placebo et chez 51 % de ceux du groupe télotristat), un analgésique opioïde chez 22 % des patients du groupe placebo et chez 31% de ceux du groupe télotristat.

Après 12 semaines de traitement, la diminution de la fréquence moyenne des selles (critère de jugement principal) a été de - 0,81 selles/jour (IC_{97,5%} : - 1,26 ; - 0,29) dans le groupe télotristat 250 mg par rapport au placebo, $p < 0,001$. La pertinence clinique de cette quantité d'effet est faible. Une réduction significative du 5-HIUAU à la 12^{ème} semaine a été observée par rapport au placebo. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes sur l'incidence des flushs cutanés et des douleurs abdominales.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par télotristat ont été des douleurs abdominales (26%), une élévation de la gamma-glutamyl transférase (γGT) (11%) et la fatigue (10%). Ils étaient en général d'intensité légère ou modérée. L'effet indésirable entraînant l'arrêt du télotristat le plus souvent rapporté a été les douleurs abdominales chez 7,1% des patients (5/70).

XERMELO peut provoquer une constipation ; une surveillance est nécessaire (risque de fécalome). Le RCP préconise de pas le prescrire à une posologie supérieure à 250 mg x3/j.

Principaux points de discussion à propos des données :

Bien que le schéma de l'étude (comparative, randomisée dans une maladie rare), le choix du placebo comme comparateur et celui du critère de jugement soient satisfaisants, la portée des résultats est limitée par :

- le calcul du nombre de sujets nécessaires est basé sur une réduction moyenne du nombre de diarrhée de 1,5 par jour. Cette taille minimum d'efficacité a été fixée de manière empirique (cf. EPAR, p110/151).
- la quantité d'effet observée sur la diminution de la fréquence moyenne des selles en moyenne au cours des 12 semaines de traitement a été faible. Elle est, par ailleurs, inférieure à la différence minimale attendue dans le protocole. La pertinence clinique de cette différence est discutable. De plus, aucune différence sur la survenue des flushs cutanés et des douleurs abdominales, autres symptômes fréquents du syndrome carcinoïde, n'a été mise en évidence entre les groupes télotristat et placebo.
- le maintien de l'efficacité n'est pas connu en l'absence de données de suivi au-delà de 12 semaines à la posologie validée par l'AMM.
- le profil de tolérance est documenté à court terme chez un nombre limité de patients, en particulier à la posologie validée. Il reste à établir à plus long terme, notamment pour les risques de survenue de troubles de l'humeur, d'atteintes hépatiques et de constipation sévère.

La Commission souligne toutefois, que malgré ses nombreuses limites, des résultats exploratoires suggèrent un intérêt clinique dans un sous-groupe de patients répondeurs (c'est-à-dire ayant une diminution du nombre de selles d'au moins 30%) sans que l'on puisse les identifier a priori, et sans démonstration robuste.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats et de pertinence de la quantité d'effet, il n'est pas attendu d'impact de XERMELO sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie. En conséquence, XERMELO n'apporte pas de réponse au besoin médical non couvert identifié.

08.5 Programme d'études

Néant.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Lorsqu'une tumeur neuroendocrine (TNE) bien différenciée est à l'origine d'un syndrome carcinoïde, le traitement a plusieurs objectifs^{15, 16, 17, 18} :

- améliorer la qualité de vie des patients en diminuant les symptômes invalidants, dont les diarrhées et les flushs.
- éviter la survenue des complications à long terme, notamment une cardiopathie carcinoïde.

La chirurgie d'exérèse, à visée curative, est rarement possible, des métastases étant généralement présentes lors du diagnostic. Elle n'est envisagée qu'en cas de TNE de grade G1 et G2.

Les analogues de la somatostatine, à libération prolongée (ASS : lanréotide ou octréotide) et par voie parentérale, sont le traitement de référence de 1^{ère} intention pour contrôler les symptômes dont la diarrhée sévère. Ils sont efficaces chez la majorité des patients. Ils agissent en réduisant les sécrétions hormonales de la TNE, dont celles de sérotonine.

De plus, les ASS ont une indication à visée antiproliférative :

- SANDOSTATINE : « traitement des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées de l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les sites primitifs ne correspondant pas à l'intestin moyen ont été exclus.
- SOMATULIE : « traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) gastro-entéro-pancréatiques non résécables de l'adulte, localement avancées ou métastatiques, de grade 1 ou de grade 2 avec un index Ki67 ≤ 10 %, ayant pour origine l'intestin moyen, le pancréas, ou d'origine inconnue après exclusion d'un site primitif au niveau de l'intestin postérieur. »

Lorsque le syndrome carcinoïde est insuffisamment contrôlé par un ASS à libération prolongée, il n'existe pas de consensus sur la prise en charge optimale.

L'utilisation d'octréotide à courte durée d'action, par voie sous cutanée, en cas de symptômes intercurrents et l'utilisation de médicaments d'appoint (antidiarrhéiques, enzymes pancréatiques, chélateurs de sels biliaires) et les mesures hygiéno-diététiques sont utilisés en complément du traitement antisécrétoire.

Le remplacement d'un ASS à un autre, voire le recours au pasiréotide, un autre analogue de la somatostatine indiqué dans le traitement de la maladie de Cushing et de l'acromégalie (hors AMM)

¹⁵ Pavel M et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016;103:172-85.

¹⁶ Thésaurus national cancérologie digestive. Chapitre 11 : Tumeurs neuroendocrines digestives. Dernière mise à jour : 10/03/2016. <http://www.tnacd.org/>

¹⁷ Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, Bertino EM, Brendtro K, Chan JA, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2013;42:557-77.

¹⁸ National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Neuroendocrine Tumors*. Version 4, 2017.

est une alternative. Une augmentation de la posologie de l'ASS (hors AMM) est aussi préconisée (augmentation des doses ou raccourcissement de l'intervalle entre deux injections).

En l'absence d'alternative médicamenteuse à effet spécifique antisécrétoire, seul le traitement à effet antitumoral reste possible :

- par des techniques interventionnelles :
 - o chirurgie de cytoréduction chez quelques patients.
 - o traitement locorégional des métastases hépatiques par ablation par radiofréquence, embolisation intra-artérielle hépatique et chimioembolisation, radioembolisation.
 - o transplantation hépatique chez de rares patients (si métastases hépatiques diffuses et non résécables, non ou faiblement évolutives et en l'absence de métastases extra-hépatiques).
- Par chimiothérapies anticancéreuses (évérolimus, interféron alfa-2b très mal toléré, radiothérapie vectorisée interne (ASS couplé à un radio-isotope : LUTATHERA 370MBq/ml).

Ces traitements à visée antitumorale ne sont envisageables qu'un nombre limité de fois et/ou uniquement chez certains patients. De plus, leur intérêt pour contrôler le syndrome carcinoïde n'a pas été clairement établi dans des études cliniques de bonne qualité méthodologique.

Place de XERMELO dans la prise en charge

Bien que la supériorité de XERMELO, en association aux analogues de la somatostatine, versus placebo soit d'une quantité d'effet supplémentaire faible et de pertinence clinique discutable (réduction de -0,81 selles par jour après 12 semaines de traitement), et compte tenu de résultats exploratoires qui suggèrent un intérêt clinique potentiel dans un sous-groupe de patients « répondeurs », la Commission considère que XERMELO a une place dans la stratégie du traitement des diarrhées du syndrome carcinoïde.

La prescription de XERMELO doit être faite en association avec un analogue de la somatostatine(ASS) lorsque la diarrhée n'est pas contrôlée malgré un traitement par ASS à dose optimisée. XERMELO est donc un traitement de 2^{ème} intention de la diarrhée sévère du syndrome carcinoïde chez l'adulte.

Devant l'impossibilité d'identifier a priori les patients « répondeurs » qui pourraient bénéficier d'un effet clinique à court terme de XERMELO, la Commission recommande qu'une réévaluation de l'intérêt clinique du traitement soit systématiquement réalisée, au maximum 12 semaines après l'instauration du traitement. Si le patient a atteint les objectifs fixés pour son traitement en termes de réduction du nombre de selles par jour et d'amélioration de sa qualité de vie et en l'absence d'effet indésirable grave, le traitement par XERMELO pourra être renouvelé.

La Commission recommande que toutes les décisions d'instauration de traitement soient faites après avis d'une RCP dans le cadre du réseau national spécifique aux TNE, RENATEN.

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

010.1 Service Médical Rendu

► Le syndrome carcinoïde se caractérise principalement par des flushs cutanés et des diarrhées. Il s'agit d'une maladie grave chronique pouvant altérer de façon importante la qualité de vie des patients et engager le pronostic suite à la survenue de complications (troubles hydroélectrolytiques sévères, atteinte valvulaire cardiaque, fibrose mésentérique).

► XERMELO est un traitement à visée symptomatique.

► Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi : quantité d'effet faible observée versus placebo sans pertinence clinique sur la diminution de la fréquence moyenne des selles après 12 semaines, sans effet sur les flushs et les douleurs abdominales, et avec un profil de tolérance établi uniquement à court terme et chez un nombre limité de patients. Des données exploratoires suggèrent néanmoins qu'une réduction du nombre de selles plus cliniquement pertinentes serait possible chez certains patients (qualifiés de répondeurs, sans que l'on puisse les identifier a priori).

► XERMELO en association avec un analogue de la somatostatine (ASS) est un traitement de 2^{ème} intention de la diarrhée sévère du syndrome carcinoïde chez l'adulte.

► Intérêt de Santé Publique

Compte tenu :

- de la gravité du syndrome carcinoïde, du faible nombre de patients concernés (statut de médicament orphelin),
 - d'un besoin médical non couvert,
 - d'une absence de réponse au besoin médical, avec en comparaison au placebo, une quantité d'effet faible, de pertinence clinique discutable sur la fréquence des diarrhées et l'absence de bénéfice démontré sur les flushs cutanés et les douleurs abdominales,
 - de l'absence d'impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
- XERMELO 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 XERMELO 250 mg, comprimé pelliculé est faible dans l'indication de l'AMM.

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 « traitement de la diarrhée du syndrome carcinoïde en association avec un analogue de la somatostatine (ASS) chez l'adulte, en cas de contrôle insuffisant avec le traitement par ASS » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité du télotristat en association aux analogues de la somatostatine par rapport au placebo en termes de variation du nombre moyen de selles journalières après 12 semaines de traitement chez des patients ayant une tumeur neuroendocrine métastatique bien différenciée et un syndrome carcinoïde, avec au moins 4 selles/j quotidiennes malgré un traitement par analogue de la somatostatine ;
- de la quantité d'effet supplémentaire faible et dont la pertinence clinique est discutable (réduction de -0,81 selles par jour après 12 semaines de traitement),
- des incertitudes sur la quantité d'effet réelle dans la mesure où plus de patients du groupe traité ont reçu des traitements concomitants que dans le groupe placebo,

- des résultats exploratoires qui suggèrent un intérêt clinique, dans un sous-groupe de patients répondeurs (c'est-à-dire ayant une diminution du nombre de selles d'au moins 30%) sans que l'on puisse les identifier a priori, et sans démonstration robuste d'efficacité ;
- de l'absence d'efficacité démontrée sur les flushs et les douleurs abdominales,
- du profil de tolérance établi uniquement à court terme et chez un nombre limité de patients.

XERMELO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement de la diarrhée du syndrome carcinoïde en association avec un analogue de la somatostatine (ASS) chez l'adulte, en cas de contrôle insuffisant avec le traitement par ASS.

010.3 Population cible

La population estimée est celle des patients adultes ayant un syndrome carcinoïde entraînant des diarrhées sévères malgré un traitement par analogue de la somatostatine (ASS) bien conduit.

Parmi les TNE, la proportion de patients ayant un syndrome carcinoïde varie selon l'origine de la tumeur primitive. Un syndrome carcinoïde est très rarement présent en cas de TNE originaire du pancréas, de l'appendice ou du rectum^{19,20,21}. Deux étiologies sont principalement à l'origine du syndrome carcinoïde : les **TNE intestinales bien différenciées** et les **TNE carcinoïdes pulmonaires**.

- La proportion des TNE selon leur localisation anatomique est décrite dans une étude italienne basée sur le registre toscan des cancers publiée en 2011²². Les TNE d'origine pulmonaire représenteraient 25,7 % et celles originaires de l'intestin grêle 23,5 % du nombre total de TNE. Des chiffres similaires sont rapportés dans une étude fondée sur le registre norvégien du cancer, publiée en 2008²³, avec une proportion de TNE pulmonaires de 21 % et de TNE de l'intestin grêle de 25,5 %.
- Parmi les TNE intestinales, les TNE bien différenciées (grade G1 et G2), qui représentent 91 % des TNE intestinales²⁴, sont les plus susceptibles d'être associées à un syndrome carcinoïde.
- En cas de TNE intestinale bien différenciée, les données de la littérature montrent qu'un syndrome carcinoïde est présent dans environ 30 % des cas. En cas de TNE carcinoïde pulmonaire, il serait présent au maximum dans 5 % des cas²⁵.

Estimation de la prévalence des TNE :

- La prévalence des tumeurs neuroendocrines (TNE) peut être estimée à 26,9 selon les données calculées au niveau européen et 37/100 000 ou 48/100 000 selon le registre américain du SEER^{26,27}.

¹⁹ Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012;95:98-119.

²⁰ Oberg KE. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2010;21 Supp 7:vii72-80.

²¹ Stamatakis M et al. Gastrointestinal carcinoid tumors: diagnosis and treatment. *Chirurgia (Bucur)* 2010;105:759-66.

²² Caldarella A, Crocetti E, Paci E. Distribution, incidence, and prognosis in neuroendocrine tumors: a population based study from a cancer registry. *Pathol Oncol Res* 2011;17:759-63.

²³ Hauso O et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008;113:2655-64.

²⁴ Korse CM, Taal BG, van Velthuisen ML, Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer* 2013;49:1975-83.

²⁵ Caplin ME et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol* 2015;26:1604-20.

²⁶ Yao JC et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-72.

- Sur la base de ces données, la prévalence du syndrome carcinoïde calculée à partir des trois hypothèses de prévalence des TNE décrites ci-dessus et rapportées à la population française, 66 990 000 au 01/01/2017 selon l'INSEE, serait comprise entre 1 400 et 2 500 patients.

En cas de syndrome carcinoïde, seuls les patients insuffisamment contrôlés par un analogue de la somatostatine relèvent de XERMELO, soit **environ 30 % des patients**^{28,29,30}.

Estimation

Sur ces bases, la population cible de XERMELO est estimée à 420 à 740 patients en France.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Conditions de prescription

La Commission recommande que toutes les décisions d'instauration de traitement soient faites après avis d'une RCP dans le cadre du réseau national spécifique aux TNE, RENATEN.

► Demandes de données

En raison des incertitudes entourant l'intérêt clinique de XERMELO chez des patients « répondeurs », la Commission souhaite que des données descriptives des motifs d'instauration, d'arrêt ou de maintien du traitement par XERMELO et de son impact sur le syndrome carcinoïde soient recueillies pour l'ensemble des patients en France. Ces données sont attendues un délai maximal de 5 ans.

²⁷ Dasari A, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients with Neuroendocrine Tumors in the United States. JAMA Oncol 2017;E1-E8.

²⁸ Dimitriadis GK, Weickert MO, Randeve HS, Kaltsas G, Grossman A. Medical management of secretory syndromes related to gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Endocr Relat Cancer 2016 ;23:R423-R436.

²⁹ Modlin IM, Pavel M, Kidd M & Gustafsson BI. Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. Alimentary Pharmacology & Ther 2010; 31:169-188.

³⁰ Toumpanakis C, Caplin ME. Update on the role of somatostatin analogs for the treatment of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Semin Oncol 2013;40:56-68.