

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

XERMELO (télotristat), antidiarrhéique



Intérêt clinique faible en cas de diarrhée sévère due à un syndrome carcinoïde mais pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie thérapeutique

L'essentiel

- ▶ XERMELO a l'AMM 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.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi : quantité d'effet faible versus placebo, et 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 un profil de tolérance établi à court terme et chez un nombre limité de patients.
- ▶ Des données complémentaires suggèrent qu'une réduction du nombre de selles plus cliniquement pertinentes serait possible chez des patients « répondeurs », sans que l'on puisse les identifier a priori. Son utilisation doit être impérativement réévaluée au plus tard après les 12 premières semaines.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de seconde intention en cas de diarrhée sévère résistante aux ASS.

Stratégie thérapeutique

- Lorsqu'une tumeur neuroendocrine (TNE) bien différenciée est à l'origine d'un syndrome carcinoïde, le traitement a pour objectifs d'améliorer la qualité de vie en diminuant les symptômes invalidants, dont la diarrhée et les flushs et d'éviter la survenue des complications à long terme, notamment une cardiopathie carcinoïde.
- La chirurgie d'exérèse, à visée curative est rarement possible en raison de la présence de métastases généralement présentes lors du diagnostic. Elle n'est envisagée qu'en cas de TNE de grades 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.
- En cas d'échec à un ASS, la prise en charge n'est pas consensuelle. L'octréotide à courte durée d'action, par voie sous cutanée, en cas de symptômes intercurrents, les médicaments d'appoint (antidiarrhéiques, enzymes pancréatiques, chélateurs de sels biliaires) et les mesures hygiéno-diététiques sont utilisés en complément du traitement antisécrétoire. La prescription d'un autre ASS ou l'augmentation de la posologie de l'ASS est une alternative.
- En cas d'inefficacité des médicaments à effet spécifique antisécrétoire, le traitement à effet antitumoral est la seule autre option.

■ **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**

L'instauration d'un traitement est décidée après avis d'une RCP dans le cadre du réseau national spécifique aux TNE, RENATEN. XERMELO est un traitement de 2^e intention de la diarrhée sévère du syndrome carcinoïde chez l'adulte. Sa prescription doit être envisagée en association avec un ASS, lorsque la diarrhée n'est pas contrôlée malgré un traitement par ASS à dose optimisée.

Une réévaluation de la prescription doit être faite au maximum 12 semaines après l'instauration du traitement. Le traitement ne sera renouvelé que si le patient 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.

Données cliniques

- Une étude comparative versus placebo, randomisée, double-aveugle a été réalisée chez des adultes ayant une TNE métastatique bien différenciée et un syndrome carcinoïde. 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. Après 12 semaines de traitement, sur les 135 patients randomisés, 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, 3 fois par jour (hors AMM), et 38/45 (84,4%) dans le groupe placebo. En dépit du traitement par ASS, la fréquence quotidienne des selles était en moyenne de 5,2 à 6,1 selon les groupes (diarrhée sévère). A l'inclusion, 39 % des patients avaient au moins deux flushs cutanés par jour et 39 % un score de sévérité des douleurs abdominales ≥ 3 (sur une échelle de 10). Les patients étaient traités par ASS à libération prolongée depuis 3 ans en moyenne.
- 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 cet effet, inférieure à la différence minimale attendue de - 1,5 selles/j, a été faible. 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 fréquents sous télotristat, en général d'intensité légère ou modérée, ont été des douleurs abdominales (26%), une élévation des gamma-glutamyl transférase (11%) et la fatigue (10%). L'effet indésirable ayant entraîné le plus souvent l'arrêt du télotristat a été les douleurs abdominales chez 7,1% des patients (5/70). XERMELO peut provoquer une constipation, avec un risque de fécalome.

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par XERMELO est faible.
- XERMELO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans le traitement de la diarrhée du syndrome carcinoïde.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 23 janvier 2019 (CT-16851) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »