



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
8 mars 2017

Date d'examen par la Commission : 22 février 2017

teduglutide

REVESTIVE 5 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 28 flacons de 5 mg de poudre + 28 seringues préremplies de 0,5 mL de solvant + 6 pistons (CIP : 34009 277 220 9 7)

Laboratoire SHIRE FRANCE S.A.

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

SMR	Important
ASMR	Prenant en compte : - le niveau de preuve faible de la démonstration de l'efficacité du teduglutide (étude non randomisée, en ouvert, non comparative), - la quantité d'effet sur la réduction des besoins en nutrition parentérale, - l'absence d'alternative thérapeutique, - le besoin médical non couvert dans le syndrome de grêle court, tout particulièrement chez l'enfant, la Commission considère que REVESTIVE apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez les enfants à partir d'un an et les adolescents, ayant un syndrome du grêle court, en nutrition parentérale depuis plusieurs mois et pour lesquels les possibilités d'adaptation n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la nutrition parentérale.
ISP	Pas d'ISP
Place dans la stratégie thérapeutique	REVESTIVE est un analogue du GLP-2 qui peut être utilisé chez les patients ayant un syndrome du grêle court, après une phase d'adaptation de 6 à 12 mois en nutrition parentérale et pour lesquels les possibilités d'adaptation n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la nutrition parentérale.
Recommandations	► Conditionnements La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement. Par conséquent, les boîtes de 28 flacons de 5 mg de poudre + 28 seringues préremplies de 0,5 mL de solvant présentées dans ce dossier, ne sont pas adaptées aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement, et ne respectent donc pas ces recommandations. ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission recommande que la prescription soit instaurée et renouvelée annuellement par les praticiens des centres agréés de nutrition parentérale et après que toutes les mesures nécessaires à l'obtention d'un sevrage en nutrition parentérale aient été mises en œuvre. ► Demandes de données La Commission demande à ce que les enfants et les adolescents traités par REVESTIVE soient inclus dans l'étude observationnelle TED-R13-002, comme prévu dans le protocole. Compte tenu de l'absence de données sur l'effet à long terme de REVESTIVE dans cette population, la Commission souhaite être destinataire des données issues de cette étude, et notamment : - la fréquence de sevrage de la nutrition parentérale, - la fréquence des complications liées à la nutrition parentérale, - la survie, - la tolérance du médicament, en particulier sur la survenue de cancers digestifs. La Commission souhaite de plus être informée du calendrier prévisionnel de soumission des données intermédiaires.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

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

02 CONTEXTE

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

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

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

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

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

04 POSOLOGIE

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

Le traitement ne doit pas être instauré avant qu'il ne soit raisonnablement prévisible que le patient soit stable suite à la période d'adaptation intestinale. Les apports liquidiens et nutritionnels intraveineux doivent être optimisés et stabilisés avant le début du traitement.

L'évaluation clinique par le médecin devra prendre en compte les objectifs du traitement et les choix individuels du patient. En l'absence d'amélioration de l'état général du patient, le traitement doit être arrêté. L'efficacité et la sécurité doivent faire l'objet chez tous les patients d'une surveillance étroite régulière conformément aux recommandations thérapeutiques.

[...]

Population pédiatrique (âge ≥ 1 an)

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge du SGC chez les patients pédiatriques.

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

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

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

« Populations particulières

[...]

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

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

05 BESOIN MEDICAL¹

Le syndrome du grêle court (SGC) est à l'origine d'une insuffisance intestinale définie par l'incapacité du tube digestif à assurer des apports protéino-énergétiques, hydro-électrolytiques et en micronutriments. Il s'agit d'une maladie rare dont l'incidence serait comprise entre 0,02 % et 1,2 % des naissances vivantes².

Chez l'enfant, le SGC est secondaire à une résection majeure de l'intestin grêle consécutive à des anomalies congénitales (volvulus de l'intestin grêle, atrésie intestinale, laparoschisis, maladie de Hirschsprung étendue à l'intestin grêle) ou à une maladie intestinale acquise comme l'entérocolite ulcéro-nécrosante. La cause la plus fréquente de SGC en France est le volvulus sur mésentère commun³.

Les conséquences fonctionnelles de cette résection dépendent de la longueur et de la nature (jéjunum ou iléon) de l'intestin réséqué, de la préservation de la valvule iléo-cæcale et surtout, du côlon ainsi que de la qualité motrice du grêle résiduel. Les manifestations cliniques secondaires à une malabsorption intestinale sont : une diarrhée, une stéatorrhée, des troubles hydro-électrolytiques et une malnutrition protéino-énergétique grave. Elles peuvent conduire à une incapacité chez l'enfant à maintenir une croissance et un développement normaux. La prise en charge de cette insuffisance intestinale repose sur la mise en place précoce d'une nutrition parentérale, afin d'éviter la dénutrition.

Les semaines suivant la résection intestinale sont marquées par des pertes digestives importantes d'eau et d'électrolytes, majorées par une hypersécrétion gastrique. A ce stade, une nutrition parentérale précoce, adaptée à chaque patient, est nécessaire à la poursuite de la croissance staturopondérale. Les anti-sécrétoires de type anti-H2 (ranitidine) peuvent être ajoutés au mélange de nutrition parentérale.

Après cette phase aigüe, le caractère chronique de la malabsorption intestinale nécessite que la nutrition parentérale soit poursuivie pendant des mois ou des années. Le sevrage en nutrition parentérale des patients est possible grâce au processus physiologique d'adaptation intestinale. La capacité d'adaptation dépend de la longueur et de l'état fonctionnel du grêle restant, ainsi que de l'âge de l'enfant. L'utilisation précoce de l'axe digestif, de préférence par voie orale, est l'une des principales conditions pour stimuler l'adaptation intestinale. La régulation de l'absorption intestinale, de la vidange gastrique et de la prise alimentaire sont contrôlées en grande partie par des neuro-hormones gastro-intestinales ou entéro-peptides, elles-mêmes stimulées par la prise alimentaire : gastrine, ghréline, sécrétions pancréatiques, IGF-1, peptide YY, GLP-1 et GLP-2. Certains patients ayant une insuffisance intestinale sont capables de compenser leur

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

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

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

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

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

La survie des nourrissons et des enfants ayant un SGC, a considérablement augmenté dépassant, actuellement, 95 % à 15 ans⁴. Cependant, malgré une prise en charge nutritionnelle optimale, certains enfants peuvent rester dépendants d'une nutrition parentérale à long terme, voire définitivement. Aujourd'hui, la mortalité associée au SGC est la plupart du temps liée aux complications de la nutrition parentérale (infection sur cathéter et complications hépatiques).

Les techniques d'allongement intestinal permettent un gain d'autonomie mais, la plupart du temps, pas le sevrage de la nutrition parentérale. La transplantation intestinale n'est proposée qu'en cas de complications limitant ou empêchant la poursuite de la nutrition parentérale.

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

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

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

06.2 Comparateurs non médicamenteux

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

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

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

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

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

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	3 décembre 2014 Inscription Collectivités REVESTIVE 5 mg
Indication	REVESTIVE est indiqué pour le traitement du syndrome de l'intestin court chez l'adulte. Les patients doivent être en état stable après la période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	ASMR III
Etudes demandées	La Commission souhaite avoir des données sur l'effet à long terme de REVESTIVE sur l'ensemble des patients traités en France, à savoir : - la fréquence de sevrage de la nutrition parentérale, - la fréquence des complications liées à la nutrition parentérale, - la survie, - la tolérance du médicament, en particulier sur la survenue de cancers digestifs.

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

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

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

09.1 Efficacité

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

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

9.1.1 Méthodologie

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

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

Date et lieux de l'étude	Du 14 novembre 2013 (recrutement du premier patient) au 9 Janvier 2015 (dernier patient, dernière visite). 17 centres d'étude répartis dans deux pays (Etats-Unis: 16 ; Royaume-Uni : 1).
Critères d'inclusion	• Age de 1 à 17 ans ; • SCG résultant d'une résection intestinale majeure (entérocolite nécrosante, volvulus, atésie intestinale ou laparoschisis) depuis au moins 12 mois ; • nécessité d'un support parentéral fournissant au moins 30 % des apports caloriques et/ou en fluides/électrolytes ; • apports parentéraux/entéraux stables depuis au moins 3 mois (définis par l'incapacité à réduire significativement les apports en nutrition parentérale/nutrition entérale, soit moins de 10 % de variation des volumes de nutrition parentérale /progression de la ration alimentaire), sur la base de l'évaluation réalisée par l'investigateur ;
Critères de non inclusion	• Entéroplastie transverse ou toute autre procédure d'allongement de l'intestin réalisée dans les 3 mois précédents ; • preuve clinique significative d'une obstruction intestinale non traitée ou d'une sténose active ; • absorption intestinale instable en raison d'une mucoviscidose, d'une maladie de Hirschsprung non traitée ou d'anomalies connues de l'ADN (Polypose Adénomateuse Familiale, syndrome de Fanconi) ; • preuve radiographique ou manométrique de pseudo-obstruction ou syndrome de dysmotricité intestinale connu, secondaire à une atésie du grêle ou un laparoschisis ; • preuve clinique significative d'obstruction observée par radiographie gastro-intestinale réalisée dans les 6 mois précédents ; • intervention chirurgicale gastro-intestinale majeure dans les 3 mois précédents (l'insertion de la sonde d'alimentation ou la procédure endoscopique était autorisée) ; • antécédent de cancer ou maladie lymphoproliférative cliniquement significative, n'incluant pas un carcinome squameux ou cutané basal réséqué, ou un cancer non agressif et réséqué de façon chirurgicale ; • utilisation antérieure du GLP-2 natif ou GLP-1 ou de l'hormone de croissance humaine dans les 3 mois précédents ; • utilisation antérieure de glutamine (par voie orale ou IV), d'octréotide ou d'inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) dans les 3 mois précédents ; • maladie de Crohn active traitée par thérapie biologique (natalizumab ou anti-TNF) au cours des 6 derniers mois ; • maladie inflammatoire de l'intestin nécessitant une thérapie immunosuppressive systémique chronique mise en place ou modifiée au cours des 3 derniers mois ; • plus de 3 admissions à l'hôpital liées au SGC ou à la nutrition parentérale (sepsis, obstruction de l'intestin, troubles électrolytiques, ...) dans les 3 mois précédents ; • poids corporel < 5ème percentile de l'âge ou < 10 kg.
Produits étudiés	Groupe 1 : 0,0125 mg/kg/jour de teduglutide pendant 12 semaines Groupe 2 : 0,025 mg/kg/jour de teduglutide pendant 12 semaines Groupe 3 : 0,05 mg/kg/jour de teduglutide pendant 12 semaines (dose recommandée chez l'adulte) Groupe 4 : traitement conventionnel (traitement habituel et approprié du SGC chez l'enfant sans teduglutide) pendant 12 semaines. Les doses de teduglutide dans les groupes 1 à 3 ont été fixées selon une approche séquentielle en commençant par la plus faible dose.

	Cohorte 1: 0,0125 mg/kg/jour (n=8) Sélection ≥ 2 semaines* → Traitement actif teduglutide (12 sem) → Suivi de 4 semaines Cohorte 2: 0,025 mg/kg/jour (n=14) Sélection ≥ 2 semaines* → Traitement actif teduglutide (12 sem) → Suivi de 4 semaines Cohorte 3: 0,05 mg/kg/jour (n=15) Sélection ≥ 2 semaines* → Traitement actif teduglutide (12 sem) → Suivi de 4 semaines Sélection ≥ 2 semaines* → Observation: standard of care (12 semaines, n=5) → Suivi de 4 semaines
Principaux critères de jugement exploratoires	<u>Paramètres pharmacocinétiques</u> • aire sous la courbe de la concentration au cours du temps ; • concentration maximale observée (C_{max}) ; • demi-vie ($t_{1/2}$). <u>Paramètres pharmacodynamiques/efficacité</u> • réduction d'au moins 20 % du besoin en nutrition parentérale (NP) à 12 semaines (sur la base des données de prescription) ; • variation du volume (sur la base des données patient) et de l'apport calorique (sur la base des données de prescription) en nutrition entérale orale ou par sonde gastrique ; • évolution de la citrulline plasmatique de la visite initiale à la visite de la semaine 12 ; • évolution du besoin en NP 4 semaines après la fin du traitement (semaine 16) ; • évolution du temps de perfusion de NP (en jours par semaine, sur la base des données patient) ; • nombre de patients sevrés de la nutrition parentérale (sur la base des données de prescription). A chaque visite, les données de prescription de nutrition entérale et parentérale (volume, calories, nombre de jours par semaine) étaient rapportées et chaque modification dans la prescription était notifiée. Par ailleurs, chaque patient avait l'obligation de consigner dans un agenda les volumes de nutrition parentérale, entérale et orale (non formulée) réellement pris pour chaque administration.
Taille de l'échantillon	Il était prévu d'inclure 24 à 36 patients (8 dans le groupe 0,0125 mg/kg/jour, 8 dans le groupe 0,025 mg/kg/jour, 8 dans la cohorte de 0,05 mg/kg/jour et 12 dans le groupe traitement de référence).
Méthode de randomisation	Cette étude n'était pas randomisée. À tout moment au cours de la période de sélection de 2 semaines, les patients pouvaient décider à quelle cohorte participer (cohortes actives ou cohorte observationnelle).
Méthode d'analyse des résultats	Population d'analyse : ITT Analyse descriptive

9.1.2 Résultats

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

► Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

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

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion.

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

► Résultats sur les paramètres pharmacocinétiques

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

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

► Résultats d'efficacité sur les critères de jugement

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

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

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

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

• Variation du nombre de jours de nutrition parentérale

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

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

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

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

• Patients sevrés de nutrition parentérale

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Evolution de la citrulline plasmatique**

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

Tableau 7 : Evolution de la citrulline plasmatique

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

09.2 Tolérance

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

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

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

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

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

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

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

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

9.2.2 Plan de Gestion des Risques (PGR)

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

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

Polypes colorectaux/néoplasies

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

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

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

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

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

Risques importants identifiés	Risques importants potentiels	Informations manquantes
• Troubles des voies biliaires (cholécystite) • Troubles pancréatiques • Événements cardiovasculaires associés à une surcharge liquidienne • Obstruction et sténose gastro-intestinale • Complications de la stomie gastro-intestinale • Croissance de polypes préexistant dans le colon • Néoplasie bénigne du tractus gastro-intestinal incluant le système hépatobiliaire • Capacité à promouvoir une tumeur • Immunogénicité (anticorps anti-teduglutide, réaction croisée avec le GLP-2, et présence d'anticorps anti-E. coli) • Anxiété	• Événements indésirables associés à une augmentation de l'absorption d'un co-traitement oral • Taux de protéine C réactive élevé • Réactions cutanées au site d'injection • Utilisation potentielle hors-AMM chez les patients avec maladie de Crohn active • Erreurs médicamenteuses • Statut nutritionnel compromis	• Manque d'expérience pour l'administration de REVESTIVE chez les sujets avec une maladie concomitante sévère et cliniquement instable (maladie cardiovasculaire, respiratoire, rénale, infectieuse, hormonale, hépatique ou neurologique ou chez les patients avec tumeurs malignes dans les 5 dernières années) • Utilisation chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement • Utilisation chez la population pédiatrique • Données de tolérance à long terme limitées chez la population pédiatrique • Données de tolérance à long terme limitées au-delà d'un an d'exposition • Manque de données chez les sujets avec une insuffisance hépatique sévère préexistante

9.2.3 Données issues des PSUR

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

9.2.4 Données issues du RCP

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

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

09.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription de REVESTIVE dans le traitement du syndrome du grêle court (SGC) chez les patients âgés de 1 à 17 ans sous nutrition parentérale stable s'appuie sur l'étude TED-C13-003 de phase III, non randomisée, en ouvert.

Les patients ont été traités sur une période de 12 semaines et répartis en 4 groupes : traitement conventionnel (n=5), teduglutide 0,0125 mg/kg/j (n=8), teduglutide 0,025 mg/kg/j (n=14) et teduglutide 0,05 mg/kg/j (n=15). La médiane d'âge des patients inclus était de 2 ans dans le groupe recevant le traitement conventionnel et environ 4 ans dans les groupes traités par teduglutide.

A la 12^{ème} semaine, 10 patients sur les 14 du groupe 0,025 mg/kg/jour et 8 sur les 15 du groupe 0,05 mg/kg/jour ont réduit d'au moins 20 % leurs apports en nutrition parentérale. Cette réduction a été rapportée par un patient sur les huit du groupe 0,0125 mg/kg/jour et aucun du groupe de traitement conventionnel. Un patient du groupe teduglutide 0,025 mg/kg/jour (n=12) et 4 patients du groupe 0,05 mg/kg/jour (n=12) ont atteint une réduction hebdomadaire d'au moins 3 jours de nutrition parentérale. Trois patients du groupe teduglutide 0,05 mg/kg/jour (n=15) et un seul du groupe 0,025 mg/kg/jour (n=14) ont été sevrés de nutrition parentérale. Après une période de sevrage de 4 semaines, le support nutritionnel parentéral a été réinstauré chez deux de ces patients.

Aucun événement indésirable inattendu n'a été observé chez les enfants inclus et traités par teduglutide pendant 12 semaines. Les données de sécurité à long terme ne sont pas disponibles pour la population pédiatrique.

Remarques :

La demande de REVESTIVE s'appuie sur une étude, dont le niveau de preuve est faible, non randomisée, en ouvert, en l'absence de hiérarchisation de l'analyse des critères de jugement et d'analyse comparative : ces résultats ne peuvent donc être considérés que comme exploratoires.

La période d'étude de 12 semaines ne permet pas d'évaluer les effets du teduglutide en termes d'efficacité et de tolérance à long terme.

Au vu des résultats observés sur la réduction du volume de perfusions équivalent à la réduction d'une journée des besoins hebdomadaires en NP, et en l'absence de données sur la réduction des symptômes digestifs, sur la réduction des complications associées à la nutrition parentérale (infections et thromboses veineuses liées au cathéter, complications métaboliques et altération des fonctions hépatiques) et considérant le peu de données disponibles sur le sevrage en NP, il ne peut être attendu d'impact de REVESTIVE sur la morbidité des patients traités.

En réduisant faiblement le degré de dépendance à la nutrition parentérale à domicile, un impact sur la qualité de vie pourrait être présumé. Cependant, en l'absence de données spécifiques sur la qualité de vie et au regard des événements indésirables rapportés, l'impact de REVESTIVE sur la qualité de vie ne peut être quantifié.

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

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

09.4 Programme d'études

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

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

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

De plus, le laboratoire a fourni le protocole d'une étude en ouvert monocentrique française visant à évaluer l'efficacité de REVESTIVE chez les enfants atteints de SGC et sous nutrition parentérale à domicile. Le recrutement des patients n'a pas encore commencé. La Commission sera attentive aux résultats de cette étude.

Enfin, une étude observationnelle (TED-R13-002) des patients atteints du syndrome du grêle court est en cours. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le profil de sécurité à long terme des patients traités par teduglutide (pour les adultes et les enfants), notamment de suivre la survenue de cancer colorectal. Cette étude prévoit une période d'inclusion de 5 ans et une période de suivi de 10 ans.

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

REVESTIVE est un analogue du GLP-2 qui peut être utilisé chez les patients ayant un syndrome du grêle court, après une phase d'adaptation de 6 à 12 mois en nutrition parentérale et pour lesquels les possibilités d'adaptation n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la nutrition parentérale.

Les prescriptions de REVESTIVE chez l'enfant ne seront effectuées que par les praticiens des centres agréés de nutrition parentérale et après que toutes les mesures nécessaires à l'obtention d'un sevrage en nutrition parentérale aient été mises en œuvre.

Selon le RCP :

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

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

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

011.1 Service Médical Rendu

► Le syndrome du grêle court est une maladie rare et grave, à l'origine d'une insuffisance intestinale qui peut être transitoire ou définitive, et dont le traitement de soutien est la nutrition parentérale. Le pronostic vital peut être mis en jeu en raison des complications mécaniques, infectieuses ou métaboliques liées à la nutrition parentérale.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

► REVESTIVE est un analogue du GLP-2 qui peut être utilisé chez les patients âgés d'un an et plus ayant un syndrome du grêle court, après une phase d'adaptation de 6 à 12 mois en nutrition parentérale et pour lesquels les possibilités d'adaptation n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la nutrition parentérale.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

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

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

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

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

la Commission considère que REVESTIVE apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez les enfants à partir d'un an et les adolescents, ayant un syndrome du grêle court, en nutrition parentérale depuis plusieurs mois et pour lesquels les possibilités d'adaptation n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la nutrition parentérale.

011.3 Population cible

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

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

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

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

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

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

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande que la prescription soit instaurée et renouvelée annuellement par les praticiens des centres agréés de nutrition parentérale⁷ et après que toutes les mesures nécessaires à l'obtention d'un sevrage en nutrition parentérale aient été mises en œuvre.

► Demandes de données

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

Compte tenu de l'absence de données sur l'effet à long terme de REVESTIVE dans cette population, la Commission souhaite être destinataire des données issues de cette étude, et notamment :

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

La Commission souhaite de plus être informée du calendrier prévisionnel de soumission des données intermédiaires.

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