

## **XERMELO<sup>MC</sup> – Diarrhée réfractaire associée au syndrome carcinoïde**

**Avis transmis à la ministre en mai 2019**

**Marque de commerce :** Xermelo

**Dénomination commune :** Télotristat éthyl

**Fabricant :** Ipsen

**Forme :** Comprimé

**Teneur :** 250 mg

### **Refus d'inscription**

---

#### **RECOMMANDATION**

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire Xermelo<sup>MC</sup> pour le traitement de la diarrhée réfractaire associée au syndrome carcinoïde, car la valeur thérapeutique n'est pas démontrée.

#### **À l'intention du public**

Le télotristat éthyl (Xermelo<sup>MC</sup>) est un médicament utilisé pour traiter la diarrhée grave causée par le syndrome carcinoïde. Le syndrome carcinoïde est une complication pouvant survenir chez environ 10 % des patients atteints d'une tumeur neuroendocrine (TNE) de stade avancé située dans le système digestif. Il s'agit d'un type de cancer rare, qui ne cause habituellement pas de symptômes et qui progresse généralement lentement. Cependant, les symptômes du syndrome carcinoïde sont parfois graves, notamment les diarrhées, les bouffées de chaleur, les douleurs au ventre et les essoufflements, et nuisent à la qualité de vie des patients. Les traitements habituels, notamment le lanréotide (Somatuline Autogel<sup>MC</sup>) et l'octréotide (Sandostatine<sup>MC</sup> LAR), parviennent à réduire les symptômes et à améliorer le confort de la majorité des patients.

Santé Canada a autorisé la commercialisation du comprimé de 250 mg de télotristat éthyl, pour qu'il soit utilisé en ajout aux traitements habituels, lorsque la réduction des symptômes du syndrome carcinoïde n'est pas satisfaisante. L'évaluation de l'efficacité du télotristat éthyl repose sur une étude de qualité acceptable, mais qui comporte beaucoup de lacunes. Les résultats de cette étude montrent que le traitement au télotristat éthyl permet d'éviter en moyenne un peu moins d'une selle par jour, comparativement à un placebo. De plus, les résultats montrent que ce médicament ne semble pas avoir d'effet sur les autres symptômes du syndrome carcinoïde, ni améliorer la qualité de vie des patients.

L'INESSS juge que l'efficacité du télotristat éthyl sur la fréquence des selles est modeste, mais que cette étude comporte beaucoup trop de lacunes pour que les résultats puissent être pris en considération. En conséquence, l'INESSS n'est pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique du télotristat éthyl.

Puisque la valeur thérapeutique du télotristat éthyl n'est pas reconnue, les quatre autres aspects

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

prévus par la loi (justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux, et opportunité de l'inscription du médicament sur la liste au regard de l'objet du régime général) n'ont pas été évalués.

## Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le promédicament télotristat éthyl et son métabolite actif, le télotristat, sont des inhibiteurs des enzymes L-tryptophane hydroxylases (TPH 1 et TPH 2), nécessaires à la production de la sérotonine (5-hydroxytryptophane ou 5-HT). Il s'agit d'un neurotransmetteur impliqué dans la régulation de plusieurs processus physiologiques importants, tels que la motilité gastro-intestinale, les sécrétions digestives et la réponse inflammatoire. Le syndrome carcinoïde étant associé à une surproduction de sérotonine, le télotristat éthyl est indiqué « pour le traitement de la diarrhée réfractaire associée au syndrome carcinoïde, en association avec un analogue de la somatostatine, chez les patients qui n'obtiennent pas une maîtrise adéquate avec un analogue de la somatostatine utilisé seul ». Des analogues de la somatostatine (AS) utilisés pour cette indication, le lanréotide (Somatuline Autogel<sup>MC</sup>) et l'octréotide (Sandostatin<sup>MC</sup> LAR), figurent sur les listes des médicaments. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de Xermelo<sup>MC</sup>, dans le cadre d'un processus d'évaluation simultanée avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

Le syndrome carcinoïde est une complication paranéoplasique endocrinienne le plus souvent associée à la présence d'une tumeur neuroendocrine (TNE) bien différenciée, située dans l'intestin grêle. Les TNE forment un groupe hétérogène de cancers rares prenant naissance dans le système neuroendocrinien diffus. Ces tumeurs évoluent habituellement lentement, sont souvent asymptomatiques ou associées à des symptômes non spécifiques, ce qui retarde le diagnostic (Modlin 2008). Au Canada, l'incidence annuelle de ce type de tumeur est estimée à 1 cas sur 100 000 personnes (Hallet 2015). Les TNE de l'intestin grêle sécrètent de grandes quantités de substances vasoactives telles que la 5-HT. Le syndrome carcinoïde survient lorsque le foie, surchargé par la présence de métastases, ne parvient plus à métaboliser l'excès de substances vasoactives sécrétées par la tumeur et les métastases hépatiques. Les symptômes les plus fréquents sont les bouffées vasomotrices (flushing), la diarrhée, les douleurs abdominales, les téléangiectasies et la bronchoconstriction (dyspnée) (Oberg 2010). De 7 à 35 % des patients atteints d'une TNE pourraient développer un syndrome carcinoïde et la diarrhée serait présente dans environ 75 % des cas (Santé Canada 2019). Les diarrhées associées au syndrome carcinoïde produisent de grandes quantités de liquide, peuvent être associées à des crampes abdominales ou se manifester de façon urgente (impériosité). De plus, leur fréquence quotidienne peut être très élevée au point de provoquer une déshydratation grave ou d'entraver les activités du patient de façon importante.

Lorsqu'un patient montre des symptômes du syndrome carcinoïde, il est notamment recommandé de confirmer le diagnostic en mesurant la concentration urinaire d'acide 5-HIAA (5-hydroxy-indol-acétique), un métabolite de la 5-HT. Les symptômes liés à l'hypersécrétion sérotoninergique sont habituellement

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

contrôlés par un traitement à AS à longue action (NCCN 2019; Singh 2016). Selon les résultats d'une méta-analyse évaluant l'efficacité de différents modes d'intervention sur la réduction des symptômes du syndrome carcinoïde, les patients traités par un AS auraient rapporté une amélioration de leurs symptômes de diarrhée dans une proportion de 65 % (Hofland 2019). Pour les patients n'ayant pas obtenu une maîtrise adéquate de leurs symptômes avec la posologie usuelle d'AS, il est recommandé d'augmenter la dose ou la fréquence d'administration de ces médicaments. Des thérapies locorégionales ciblant le foie, telle l'embolisation artérielle hépatique, peuvent être considérées, tout comme, en dernier recours, un traitement plus agressif de la tumeur primaire avec l'ajout d'évérolimus (Afinitor<sup>MC</sup>) ou de <sup>177</sup>Lu-Oxodotréotide (Lutathera<sup>MC</sup>) (NCCN 2019; Singh 2016).

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, seule l'étude TELESTAR (Kulke 2017) a été retenue. L'essai TELECAST (Pavel 2018) n'a pas été sélectionné puisqu'il porte sur une population différente de celle ciblée par l'indication du télotristat éthyl. Quant aux essais de phase II (Kulke 2014, Pavel 2015), ils n'ont pas été retenus en raison de la faiblesse de la preuve.

L'étude TELESTAR est un essai de phase III multicentrique, comprenant une phase à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et à double insu d'une durée de 12 semaines, suivie d'une phase de prolongation à devis ouvert. La population à l'étude est composée d'adultes atteints d'une TNE métastatique bien différenciée associée, à un syndrome carcinoïde. Les patients devaient recevoir un traitement à l'octréotide ou au lanréotide, à une dose minimale respective de 30 mg par mois ou de 120 mg par mois, et ces doses devaient être stables depuis au moins trois mois. Les patients sélectionnés sont ceux qui, durant une période d'observation d'un mois, ont rapporté avoir eu au moins quatre selles par jour. Les patients étaient toutefois exclus s'ils présentaient plus de 12 selles aqueuses quotidiennes. Une stratification a été effectuée selon la concentration de départ de 5-HIAA urinaire et les patients ont été répartis pour recevoir, trois fois par jour, une dose de 250 mg ou de 500 mg de télotristat éthyl ou un placebo. Durant la phase à double insu, les patients poursuivaient leur traitement habituel par AS à action prolongée, sans en modifier la posologie. L'utilisation d'un traitement antitumoral était interdite, mais les patients pouvaient prendre une thérapie de secours, c'est-à-dire l'octréotide à courte action ou des antidiarrhéiques. Après la semaine 12, tous les patients pouvaient se joindre à une phase de prolongation ouverte de 36 semaines afin de recevoir une dose de 500 mg de télotristat éthyl 3 fois par jour.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation, par rapport au nombre initial, du nombre moyen de selles par jour pendant 12 semaines. Afin de contrôler le risque d'erreur de type 1 (alpha), le paramètre d'évaluation principal et les paramètres secondaires clés ont été évalués selon l'approche hiérarchisée suivante : la variation de l'excrétion urinaire de 5-HIAA, la variation du nombre d'épisodes de bouffées vasomotrices, puis la variation de l'intensité de la douleur abdominale. Les principaux résultats obtenus pendant la phase à double insu de 12 semaines selon l'analyse de la population en intention de traiter (ITT) sont présentés dans le tableau suivant. Il est à noter que seuls les résultats relatifs à la posologie approuvée par Santé Canada (250 mg trois fois par jour) ont été retenus.

|   |
|---|
| Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1). |
|---|

### Principaux résultats de l'essai TELESTAR (Kulke 2017, HAS 2019)

| Paramètre d'évaluation                                | Télotristat éthyl<br>250 mg<br>(n = 45) | Placebo<br>(n = 45) | Différence (IC97,5 %)ª<br>et valeur p         |
|---|---|---------------------|---|
| Nombre de selles par jour <sup>b</sup>                | -1,43                                   | -0,62               | -0,81 (-1,26 à -0,29), p < 0,001 <sup>c</sup> |
| 5-HIAA urinaire, mg/24 h <sup>d</sup>                 | -40,1                                   | 11,5                | -30,1 (-56,0 à -8,1), p < 0,001 <sup>e</sup>  |
| Nombre de bouffées vasomotrices par jour <sup>b</sup> | -0,30                                   | -0,16               | 0,036 (nd), p = 0,39 <sup>e</sup>             |
| Intensité de la douleur abdominale <sup>b,f,g</sup>   | -0,49                                   | -0,23               | -0,17 (nd), p = 0,28 <sup>e</sup>             |

5-HIAA : 5-hydroxy-indol-acétique; IC97,5 % : Intervalle de confiance à 97,5 %; nd : Non disponible.

a Analyse selon le test de la somme des rangs de Wilcoxon avec deux échantillons bloqués (test de van Elteren), stratifié selon le taux initial de 5-HIAA urinaire. Intervalles de confiance dérivés de l'estimateur non paramétrique de Hodges-Lehmann de la différence appariée médiane. Résultats des IC97,5 % tirés de l'avis de la Haute Autorité de santé (HAS 2019).

b Différence entre les résultats sur 12 semaines et les valeurs initiales.

c Le seuil de signification statistique est établi à 5 %.

d Différence entre les résultats à la semaine 12 et les valeurs initiales.

e Le seuil de signification statistique est établi à 2,5 %.

f L'intensité de la douleur abdominale est évaluée sur une échelle de 0 (aucune douleur) à 10 (pire douleur imaginable).

g L'analyse statistique de ce paramètre est de nature exploratoire en raison de l'approche séquentielle hiérarchique et de l'obtention précédente d'un résultat non statistiquement significatif.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude TELESTAR sont les suivants :

- La première partie de cette étude, soit la phase à double insu de 12 semaines, porte sur un nombre limité de patients, mais est de qualité méthodologique acceptable, considérant la rareté de la maladie. Cependant, elle présente plusieurs limites.
- Le plan d'analyse statistique des résultats est considéré comme adéquat.
- Dans le groupe télotristat éthyl 250 mg, l'âge moyen des patients est de 62,4 ans, 46,7 % d'entre eux sont des hommes et 42,2 % utilisent des doses d'AS plus élevées que celles recommandées. L'âge des patients est un peu plus élevé dans le groupe placebo (63,3 ans), dont 53,3 % sont des hommes et dont 40 % utilisent des doses élevées d'AS. Les critères d'admissibilité sont pertinents, mais certaines caractéristiques de la population recrutée ne sont pas publiées, telles que le délai depuis le diagnostic de TNE ou du syndrome carcinoïde, les comorbidités associées à ces maladies, l'état de santé global des patients, les essais thérapeutiques antérieurs ou les traitements concomitants utilisés en plus des AS à action prolongée. Cela nuit à l'interprétation des résultats et complique l'appréciation de la validité externe de l'étude.
- L'analyse des caractéristiques initiales des patients de chaque groupe indique un déséquilibre concernant l'ampleur des symptômes initiaux. Par rapport au groupe télotristat éthyl 250 mg, les patients du groupe placebo avaient en moyenne 0,9 selle et 1 bouffée vasomotrice de moins chaque jour. Notons par ailleurs que les valeurs initiales de fréquence des selles témoignent d'une grande variabilité : dans le groupe télotristat éthyl 250 mg, leur fréquence varie de 3,5 à 13,0 épisodes par jour. De plus, bien que la répartition aléatoire tienne compte de la concentration initiale de 5-HIAA urinaire, la concentration moyenne de ce métabolite était plus élevée dans le groupe télotristat éthyl 250 mg que dans le groupe placebo.
- À l'inclusion, la distribution des patients sous octréotide ou sous lanréotide varie selon les groupes, tout comme l'utilisation d'autres traitements à visée symptomatique tels que des antidiarrhéiques ou des opioïdes (HAS 2019). Les patients pouvant poursuivre leur traitement

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

habituel à condition de ne pas en modifier la posologie, ce déséquilibre dans l'utilisation de traitements concomitants s'est maintenu au cours de la phase à double insu de 12 semaines.

- En cours d'étude, la fréquence d'utilisation de la thérapie de secours (octréotide à courte action) était de 0,3 injection par jour dans le groupe télotristat éthyl 250 mg et de 0,7 injection par jour dans le groupe placebo. De plus, un traitement antidiarrhéique ou un analgésique opioïde a été utilisé par des patients du groupe télotristat éthyl 250 mg, dans une proportion de 51 % et de 31 %, respectivement, contre 38 % et 21 % des patients du groupe placebo (HAS). Rien n'indique que l'effet de ces médicaments sur le paramètre d'évaluation principal et les paramètres secondaires clés aient été évalués et la présence d'un biais de performance ne peut être exclue.
- Selon les experts, l'utilisation d'injections d'octréotide à courte action, en plus du traitement par AS à action prolongée, n'est pas une pratique courante au Québec.
- Pour la dose de 250 mg de télotristat éthyl, trois fois par jour, la période de suivi est de courte durée.
- La majorité des patients ont terminé l'essai de 12 semaines, soit environ 91 % et 84 % des patients des groupes télotristat éthyl 250 mg et placebo.
- Le paramètre d'évaluation principal (la réduction de la fréquence des selles) ainsi que les paramètres secondaires sont pertinents. Cependant, considérant que la diarrhée est un symptôme fluctuant dont la fréquence varie quotidiennement chez un même individu et qu'une grande variabilité interindividuelle est observée dans chaque groupe de traitement, les experts jugent que l'analyse portant sur la moyenne du nombre quotidien de selles est difficile à interpréter.

Les résultats obtenus sur 12 semaines montrent une réduction statistiquement significative du nombre de selles par jour dans le groupe télotristat éthyl 250 mg, comparativement au groupe placebo, avec une différence absolue de 0,81 selle par jour. Cependant, l'ampleur de l'effet attribuable au télotristat éthyl est faible et sa signification clinique est discutable. En effet, la signification clinique de la réduction d'une selle par jour chez un patient qui, au début de l'étude, avait en moyenne 4 selles par jour, ne saurait être la même chez un autre qui en avait 12 par jour. De plus, rappelons qu'au départ, les patients du groupe télotristat éthyl 250 mg avaient en moyenne 0,9 selle par jour de plus que les patients du groupe placebo.

Par ailleurs, les résultats d'une analyse exploratoire, portant sur la proportion de patients ayant une réponse durable, définie par une réduction d'au moins 30 % du nombre quotidien de selles pendant au moins 50 % de la durée de la phase à double insu, montrent que 44 % des patients du groupe télotristat éthyl 250 mg ont eu une réponse durable, contre 20 % des patients du groupe placebo. Ces résultats sont intéressants et leur signification clinique est plus simple à interpréter, car ce paramètre tient compte de la variabilité de l'état des patients au départ et de la fluctuation des réponses individuelles. Toutefois, considérant leur caractère exploratoire et l'absence d'analyse statistique adéquate, ces résultats ne sont pas retenus.

L'effet régulateur du télotristat éthyl sur la production de 5-HT est observé après 12 semaines, avec une réduction, par rapport aux valeurs initiales, de la concentration urinaire de 5-HIAA. Bien que la différence d'efficacité entre les groupes soit statistiquement significative, il est difficile d'en apprécier la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

signification clinique, compte tenu de l'étendue des valeurs individuelles et du déséquilibre constaté entre les valeurs initiales de chaque groupe. De plus, sur 12 semaines, on ne décèle pas de différence significative entre les groupes sur la fréquence des épisodes de bouffée vasomotrice, sur l'intensité de la douleur abdominale ainsi que sur d'autres paramètres exploratoires pertinents tels que l'aspect des selles (évalué selon l'échelle de Bristol), la sensation d'impériosité et l'effet des traitements sur la qualité de vie des patients. L'interprétation de ces résultats est limitée par la présence de nombreux facteurs confondants, causés par le débalancement ou l'incertitude entourant les caractéristiques de départ des patients de chaque groupe, ainsi que par l'utilisation de traitements concomitants. Après la semaine 12, tous les patients pouvaient se joindre à une phase de prolongation ouverte de 36 semaines, mais pour y recevoir une dose de 500 mg de télotristat éthyl trois fois par jour, soit le double de la posologie recommandée. En conséquence, on ne dispose d'aucune donnée de suivi à long terme pour la dose de 250 mg de télotristat éthyl trois fois par jour.

En ce qui concerne l'innocuité, les pourcentages d'effets indésirables rapportés par les patients après 12 semaines de traitement étaient similaires entre les groupes télotristat éthyl 250 mg et placebo (82,2 % et 86,7 %, respectivement). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le traitement actif sont les nausées, les douleurs abdominales, les céphalées, la fatigue et l'augmentation d'une enzyme hépatique, la gamma-glutamyl transférase. Les abandons pour cause d'effet indésirable sont au nombre de trois et de six, dans les groupes télotristat éthyl 250 mg et placebo, respectivement. Un décès a été rapporté dans le groupe télotristat éthyl 250 mg et trois dans le groupe placebo; ils ont été attribués à l'évolution de la maladie et non à l'effet des traitements. Les résultats montrent que le traitement à la dose de 250 mg de télotristat éthyl 3 fois par jour pendant 12 semaines est bien toléré, mais on ne dispose pas de données concernant son innocuité à long terme.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre provenant d'un oncologue spécialisé dans le traitement des TNE. Les éléments qui suivent proviennent de cette lettre et reflètent également l'opinion des experts que l'INESSS a consultés.

Au sujet de l'apport éventuel du télotristat éthyl aux thérapies usuelles du syndrome carcinoïde, les experts insistent sur la rareté des patients qui pourraient en bénéficier. Le syndrome carcinoïde est une complication rare associée à un type de cancer qui est également très peu fréquent. Qui plus est, la majorité des patients atteints d'un syndrome carcinoïde obtiendront un soulagement de leurs symptômes avec un traitement par AS. Pour une minorité de patients avec une maladie plus avancée, un plus grand nombre de métastases, ou qui développent une tachyphylaxie, les doses usuelles d'AS ne suffisent plus, doivent être augmentées ou être données plus fréquemment (toutes les deux semaines plutôt que toutes les quatre semaines). Ultiment, même les doses plus élevées ne suffisent plus à contrôler les symptômes. De plus, certains patients ne tolèrent pas l'augmentation de la fréquence des doses et du nombre d'injections. L'injection intramusculaire d'AS dans la région supérieure externe du muscle fessier peut en effet provoquer des réactions aux points d'injection, notamment de l'induration, et il est conseillé d'alterner les injections mensuelles entre les côtés droit et gauche. Un intervalle de 2 semaines entre les injections serait donc insuffisant pour guérir ces nodules.

Il arrive souvent que l'état général du patient ne permette pas le recours aux thérapies locorégionales ciblant le foie. De plus, la pertinence d'employer, en dernier recours, un traitement antitumoral plus

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

agressif à des fins palliatives n'est pas appuyée par des données probantes. Peu d'options s'offrent donc au patient, hormis des soins de soutien ou l'emploi de traitements pharmacologiques d'appoint à l'efficacité limitée.

Lorsqu'ils sont mal contrôlés, les symptômes du syndrome carcinoïde, la diarrhée en particulier, ont des répercussions importantes sur la qualité de vie des patients, limitent leurs déplacements et créent de l'isolement. Il est donc essentiel d'avoir accès à des traitements efficaces afin de soulager ces patients. Selon les cliniciens, l'ajout du télotristat éthyl constituerait une option de traitement supplémentaire et permettrait de réduire les doses d'AS ou leur fréquence d'administration.

### **Perspective du patient**

Pendant l'évaluation du télotristat éthyl, une lettre provenant d'une association de patients a été reçue par l'INESSS. La Carcinoid-NeuroEndocrine Tumour Society (CNETS) – Canada rapporte les résultats d'un sondage en ligne portant sur la qualité de vie des personnes atteintes du syndrome carcinoïde. Dix patients ou proches aidants ont répondu au sondage. La diarrhée a été identifiée comme le symptôme le plus nocif et le plus important à contrôler. L'impériosité et la gravité de la diarrhée peuvent entraver les déplacements des patients, limiter leur capacité à occuper un emploi et à participer à des activités sociales, et créer de l'isolement. Tous les patients étaient traités par un AS et avaient fait l'essai du télotristat éthyl pour des diarrhées graves. Tous ont rapporté un meilleur contrôle des symptômes de diarrhée et une amélioration de la qualité de vie. Un patient rapporte les effets positifs du télotristat éthyl sur l'aspect des selles et le sentiment d'impériosité. Le télotristat éthyl a été bien toléré par la majorité des patients, un seul ayant dû cesser le traitement en raison d'éruptions cutanées.

### **Besoin de santé**

Le syndrome carcinoïde est une complication grave et invalidante survenant chez des patients vulnérables, atteints d'une forme de cancer rare. L'INESSS juge qu'un grand besoin de santé pourrait être comblé par la venue d'un nouveau traitement permettant de soulager les symptômes de ce syndrome, notamment la diarrhée. Cependant, les données disponibles ne permettent pas d'affirmer que le télotristat éthyl pourrait combler ce besoin. De plus, en raison du caractère exploratoire de certaines analyses, on ne peut tirer de conclusion quant à son effet sur d'autres éléments jugés importants par les patients souffrant de cette maladie, soit la qualité de vie, le sentiment d'impériosité, l'aspect des selles ou le recours à des traitements d'appoint.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Xermelo<sup>MC</sup> n'est pas démontrée pour le traitement de la diarrhée réfractaire associée au syndrome carcinoïde.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

#### **Motifs de la position unanime**

- Les résultats d'un essai clinique montrent qu'un traitement au télotristat éthyl à une dose de 250 mg, trois fois par jour, en ajout à un traitement par AS, permet de réduire la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

fréquence des diarrhées de 0,81 selle par jour, sur 12 semaines, comparativement à un placebo.

- Cette étude comporte plusieurs limites méthodologiques qui nuisent à l'interprétation des résultats. Cependant, la démonstration d'efficacité du télotristat éthyl est de faible ampleur et la signification clinique d'une réduction de moins d'une selle par jour est discutable.
- La période de suivi est de courte durée et ne permet pas de vérifier si l'efficacité de la dose de 250 mg de télotristat éthyl se maintient au-delà de 12 semaines et si ce traitement est bien toléré à long terme.
- Selon les cliniciens, l'ajout du télotristat éthyl constituerait une option de traitement supplémentaire et permettrait de réduire les doses d'AS ou leur fréquence d'administration.
- Le besoin de santé est important, mais les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si le télotristat éthyl pourrait être une option thérapeutique efficace dans le contrôle des symptômes du syndrome carcinoïde.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Hallet J, Law CH, Cukier M, et coll.** Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015;121(4):589-97.
- **Haute autorité de santé (HAS).** XERMELO 250 mg, comprimé pelliculé. Avis 23 janvier 2019. HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. 2019. [En ligne. Page consultée le 14 février 2019] [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-01/xermelo\\_pic\\_ins\\_avis3\\_ct16851.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-01/xermelo_pic_ins_avis3_ct16851.pdf).
- **Hofland J, Herrera Martinez AD, Zandee WT, et coll.** Management of carcinoid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer* 2019;26(3):R145-56.
- **Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, et coll.** Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 2017;35(1):14-23.
- **Kulke MH, O'Dorisio T, Phan A, et coll.** Telotristat etiprate, a novel serotonin synthesis inhibitor, in patients with carcinoid syndrome and diarrhea not adequately controlled by octreotide. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(5):705-14.
- **Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et coll.** Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9(1):61-72.
- **National Comprehensive Cancer Network.** Neuroendocrine and adrenal tumors. NCCN Guidelines Version 8.2018 2019;139 pages.
- **Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, et coll.** Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii124-30.
- **Oberg KE.** Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 7:vii72-80.
- **Pavel M, Gross DJ, Benavent M, et coll.** Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(3):309-22.
- **Pavel M, Horsch D, Caplin M, et coll.** Telotristat etiprate for carcinoid syndrome: a single-arm, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1511-9.
- **Santé Canada.** Sommaire des motifs de décision (SMD) portant sur XERMELO. SMD émis le 25 janvier 2019. Bureau du métabolisme, de l'oncologie et des sciences de la reproduction. 2019. [En ligne. Page consultée le 4 février 2019] <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?lang=fr&linkID=SBD00414>
- **Singh S, Asa SL, Dey C, et coll.** Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: An evidence-based Canadian consensus. *Cancer Treat Rev* 2016;47:32-45.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).