

SHIRE REÇOIT LE PRIX GALIEN 2017 POUR REVESTIVE® (TEDUGLUTIDE), PREMIER ET SEUL TRAITEMENT SPÉCIFIQUE INDIQUÉ DANS LE TRAITEMENT DU SYNDROME DE GRÊLE COURT

[Paris] – 7 décembre 2017 – Le laboratoire Shire annonce que Revestive® (teduglutide) vient d'être hautement récompensé en recevant le Prix Galien 2017, dans la catégorie Médicaments destinés aux maladies rares. Premier traitement développé spécifiquement pour les patients âgés d'un an et plus présentant un syndrome de grêle court, Revestive® vise à augmenter la capacité d'absorption de l'intestin et à minimiser les symptômes de malabsorption. En réduisant la dépendance vis-à-vis de la nutrition parentérale, il améliore la qualité de vie des patients et celle de leur famille. De plus, une distribution en officine de ville facilite l'accès des patients au traitement.

Le Prix Galien est la plus haute distinction attribuée chaque année à la recherche pharmaceutique. Il récompense des innovations thérapeutiques récentes mises à la disposition des professionnels de santé et des patients, ainsi que des travaux de recherche pharmaceutique. Il a primé cette année Revestive® (teduglutide), médicament orphelin commercialisé par Shire.

Revestive®, nouvelle solution thérapeutique, est le premier et le seul traitement indiqué chez les patients âgés d'un an et plus présentant un syndrome de grêle court (SGC). Les patients doivent être en état stable après la période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale.

Indiqué depuis 2012 chez l'adulte, Revestive® a obtenu en 2016 l'AMM dans le traitement du SGC chez l'enfant de plus d'un an. « *L'introduction de Revestive® dans la pratique médicale marque un réel changement de paradigme dans la prise en charge pluridisciplinaire des patients atteints de syndrome de grêle court. Le caractère innovant et l'impact que génère ce produit sur la vie des patients a été reconnu à deux reprises par la Commission de la Transparence via l'octroi en décembre 2014 d'une ASMR III chez l'adulte, puis en mars 2017 d'une ASMR III chez l'enfant dès l'âge d'un an* », indique le Docteur Dominique Batou, président de Shire France.

Les patients atteints du SGC concernés par Revestive® représentent une population extrêmement restreinte. Bien que présentant un statut de médicament orphelin, Revestive® bénéficie d'une distribution en circuit « ville » depuis juillet 2016. « *A ce titre, Revestive® fait figure de pionnier : ce mode de distribution tout à fait singulier pour un médicament orphelin conforte l'idée qu'un circuit officinal de proximité est possible et nécessaire pour contribuer à la normalisation de la vie des patients atteints de pathologies rares, graves et invalidantes* », ajoute Dominique Batou.

Nutrition parentérale : une thérapie de soutien peu satisfaisante à long terme

Maladie rare et grave, le SGC est un état de malabsorption consécutif à la résection de tout ou partie de l'intestin grêle et/ou du colon, laissant en place moins de 1.5/2 mètres d'intestin ^[1,2]. Il a pour principale cause, chez l'adulte, en France, l'infarctus mésentérique ^[3]. Chez l'enfant, les causes les plus fréquentes sont les anomalies congénitales et l'entérocolite ulcéro-nécrosante ^[4,5,6].

Le SGC est à l'origine d'une insuffisance intestinale - transitoire ou définitive - caractérisée par l'incapacité du tube digestif à assurer l'équilibre énergétique, protéique, hydro-électrolytique et en micronutriments ^[3,4,5,6]. Du fait de la réduction de la fonction intestinale, un support nutritionnel et hydro-électrolytique par nutrition parentérale (NP) s'avère nécessaire. L'objectif est d'éviter les conséquences de la déshydratation et/ou de la malnutrition, de préserver l'état de santé et de prévenir la dénutrition et la perte de poids. Chez l'enfant, il est également nécessaire de maintenir une croissance et un développement normal ^[7,8,9,10]. En effet, chez les plus jeunes, la malabsorption intestinale peut conduire à une cassure de la courbe staturo-pondérale et à des troubles du développement, voire engager le pronostic vital ^[6,11,12,13].

Grâce au processus physiologique d'adaptation intestinale qui suit la résection du grêle, le sevrage de la NP est possible pour la majeure partie des patients ^[6]. Ce processus varie d'un individu à l'autre ^[14,15] et il est plus long chez l'enfant (3-4 ans contre 2 ans) en raison de besoins protéino-énergétiques supérieurs pour assurer croissance et développement ^[5,16]. Cependant, près de la moitié des patients adultes stabilisés restent dépendants d'une assistance nutritionnelle chronique, de manière prolongée ou définitive ^[10].

Quant à l'enfant, il est considéré comme dépendant d'un soutien nutritionnel après quatre ans de NP ; dans près de 40% des cas, il le restera à très long terme voire définitivement ^[5,17].

Pour les patients chez qui les possibilités d'adaptation n'ont pas permis d'obtenir le sevrage, la NP, même conduite à domicile, représente un traitement de soutien lourd et contraignant. Souvent incompatible avec la poursuite d'une activité et d'une vie familiale et sociale normale, elle altère sérieusement la qualité de vie. Elle peut également entraîner des complications mécaniques, infectieuses ou métaboliques pouvant mettre en jeu le pronostic vital ^[18,19]. Elle nécessite, en outre, l'intervention de nombreux acteurs de santé à l'hôpital et en ambulatoire.

Jusqu'à ce jour, la NP reste le traitement de référence du SGC et la seule solution offerte aux patients - hormis les techniques d'allongement et la transplantation intestinale dans de très rares cas - pour pallier l'insuffisance intestinale et assurer les apports nécessaires à leur survie. Avant l'introduction de Revestiv[®] en France, il n'existait aucune alternative thérapeutique permettant de sevrer les patients de la NP.

Le syndrome de grêle court en chiffres ^[3, 20, 21, 22]

- L'incidence de cette maladie rare* est d'environ 1/1 000 000 d'habitants.
- L'insuffisance intestinale est transitoire chez 50% des patients adultes, avec un sevrage définitif de la NP dans la première année dans 95% des cas.
- Trois facteurs permettent de prédire la survenue d'une insuffisance intestinale définitive :
 - la longueur du grêle restant (1 m pour le type I**, 60 cm pour le type II**, 30 cm pour le type III**),
 - la durée de dépendance à la nutrition parentérale (> 2 ans),
 - le taux plasmatique de citrulline (< 20 µmol/L).
- La survie des patients adultes sous nutrition parentérale est estimée à 94% à un an et à 73% à trois ans.
- La survie des nourrissons et des enfants ayant un SGC dépasse actuellement 95% à 15 ans. Cependant, certains enfants peuvent rester dépendants d'un support nutritionnel à long terme, voire définitivement. Aujourd'hui, la mortalité associée au SGC est la plupart du temps liée aux complications de la NP.

* Une maladie est dite rare lorsqu'elle touche moins d'une personne sur 2 000. Dans le monde, 350 millions de personnes souffriraient d'une maladie rare, soit 1 personne sur 20. En France, ces maladies toucheraient plus de 3 millions de personnes.

Source : <https://globalgenes.org/rare-diseases-facts-statistics> ; www.plateforme-maladiesrares.org/presentation/les-maladies-rares.html

** On distingue 3 types de SGC caractérisés par la longueur de grêle résiduel post-duodénal, et son anastomose éventuelle au colon : type I = entérostomie terminale ; type II (majoritaire en France) = anastomose jéuno-colique ; type III = anastomose jéuno-iléo-colique.

Impact tangible sur la qualité de vie, accès équitable au traitement

Seule une amélioration franche de la capacité fonctionnelle de l'intestin résiduel - via l'accroissement de la surface d'absorption intestinale - peut permettre l'autonomie digestive et, par conséquent, le sevrage de la NP ^[6,23,24]. C'est l'objectif du traitement par Revestiv[®] (teduglutide), un analogue recombinant du GLP-2 humain (« Glucagon-like peptide-2 ») ^[25].

Méiateur neuro-hormonal, le GLP-2 joue un rôle clé dans la croissance de la muqueuse de l'intestin grêle et du gros intestin et l'amélioration des capacités fonctionnelles ^[26,27]. Revestiv[®] reproduit l'effet du GLP-2 natif : il a démontré sa capacité à préserver l'intégrité de la muqueuse en favorisant la réparation et la croissance normale de l'intestin ^[25,28], et à augmenter la masse entérocytaire pour améliorer la capacité d'absorption des nutriments ^[29,30].

Revestiv[®] (teduglutide) 5 mg, poudre et solvant pour solution injectable, a obtenu une AMM le 30 août 2012 dans le traitement de l'adulte atteint de SGC en état stable après une période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale.

En raison de l'originalité du produit reconnue chez l'adulte, un développement clinique a été réalisé chez l'enfant. L'objectif : répondre au besoin médical actuellement non couvert chez les enfants âgés d'un an et plus et mettre rapidement Revestive® à la disposition des centres experts ou agréés en nutrition parentérale à domicile. Cette étude clinique a permis l'obtention, le 29 juin 2016, d'une extension d'indication pour la population pédiatrique âgée d'un an et plus.

Chez l'enfant, Revestive® permet de stimuler la croissance intestinale, d'envisager à moyen terme un sevrage total ou partiel de la NP et de rendre au jeune patient une autonomie compatible avec une scolarité et des activités extrascolaires normales.

Du fait de lourdes contraintes, certains enfants sous NP au long cours ne peuvent grandir chez eux et sont donc complètement coupés du cocon familial. Le recours au traitement par Revestive® représente la seule option thérapeutique permettant d'envisager le retour de l'enfant dans sa famille lorsqu'il sera sevré de la NP.

Revestive® a démontré son efficacité et sa bonne tolérance, tant chez l'adulte que chez l'enfant, dans cette pathologie rare et grave qu'est le SGC. Il répond, de plus, à un besoin médical jusqu'à présent non satisfait et permet de réduire, totalement ou partiellement, une thérapie de soutien lourde et contraignante à long terme. Compte tenu de ces éléments, la Commission de la Transparence a estimé que ce médicament apportait une amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau III dans la population pédiatrique comme dans la population adulte ^[21, 22], par rapport à la prise en charge habituelle.

Revestive® est un médicament orphelin dont la prescription est réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie ou aux médecins compétents en nutrition. Il nécessite, de plus, une surveillance particulière. Il est disponible en ville depuis juillet 2016, ce qui facilite son accès à tous les patients, quel que soit leur lieu de résidence.

Selon la Commission de la Transparence, la population de patients atteints du SGC qui pourraient être traités par Revestive® est estimée à 300 adultes et 70 enfants sur l'ensemble du territoire français.

Etudes cliniques menées sur Revestive® ^[31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38]

- Les données cliniques d'efficacité et de tolérance du teduglutide sont principalement issues de deux études multinationales de phase III menées sur 24 semaines en double aveugle, randomisées, contrôlées par placebo : l'étude support CL0600-004, l'étude pivot CL0600-020 à l'origine de l'AMM obtenue en août 2012.

- Deux études d'extension ont permis de démontrer l'efficacité et le profil de tolérance favorable de teduglutide à long terme : l'étude CL0600-005 (extension de CL0600-004), l'étude CL0600-021 (extension de CL0600-020) qui a donné lieu à la révision de l'AMM en mai 2014.

- L'extension d'indication pédiatrique s'appuie sur les données de l'étude pivot de phase III TED-C13-003 réalisée en ouvert sur 12 semaines.

- Les résultats de l'étude clinique menée chez l'enfant permettent de penser qu'un sevrage total de nutrition parentérale pourrait être obtenu de façon encore plus rapide que chez l'adulte : 20% des enfants traités par Revestive® ont pu être sevrés de nutrition parentérale après seulement 3 mois de traitement.

L'engagement de Shire dans les maladies rares et ultra-rares

Les équipes de Shire travaillent chaque jour au service d'une mission commune : développer des traitements de pointe et les rendre accessibles à des centaines de millions de personnes à travers le monde, atteintes de maladies rares ou de pathologies très spécifiques et dont la qualité de vie est amoindrie par le manque de traitement efficace.

Concernant le SGC, Shire a mis en place un programme de développement clinique très complet pour le teduglutide (16 études finalisées chez l'adulte, 595 patients adultes traités et 86 patients inclus dans une étude pivot randomisée en double aveugle) afin d'offrir aux patients atteints de cette maladie rare un traitement de fond à visée curative et d'améliorer leur qualité de vie. Shire a également engagé rapidement des travaux pour obtenir dans les meilleurs délais une indication chez l'enfant. Il a en outre œuvré pour un accès facilité au traitement. Ce large investissement témoigne de l'engagement fort du laboratoire dans une pathologie ultra-rare.

Shire s'engage également aux côtés des patients, acteurs de leur santé grâce :

- au co-développement de l'application « Mon suivi – La vie par un fil » avec l'association La Vie Par Un Fil pour aider le patient dans la prise en charge de sa maladie et améliorer sa qualité de vie. Simple, intuitif et complet, cet outil de suivi vise à faciliter l'adaptation individuelle optimale de la nutrition parentérale avant et pendant le traitement. Elle est téléchargeable gratuitement sur Google Play et AppleStore.

- à la formation de patients-experts dans le domaine du SGC par l'Université des patients :

15 patients ont suivi cette formation de 56 heures depuis 2016 dans l'objectif d'intervenir auprès des centres experts afin de coacher, former et soutenir les patients sous NP avec un SGC, construire et valider des projets d'éducation des patients avec les centres experts, développer des brochures pour informer les patients et les aider dans la compréhension de leur maladie mais aussi de communiquer sur les actions menées dans les congrès nationaux et internationaux.

À propos de Shire

Shire est le leader mondial des biotechnologies au service des personnes atteintes de maladies rares et d'autres pathologies très spécifiques. Nous œuvrons au développement de médicaments qui sont à la pointe de leur catégorie. Avec de nombreux produits disponibles dans plus de 100 pays, nous couvrons différents domaines thérapeutiques, comprenant l'hématologie, l'immunologie, les neurosciences, l'ophtalmologie, les maladies de surcharge lysosomale, les maladies gastro-intestinales, la médecine interne, le système endocrinien, l'angioœdème héréditaire et l'oncologie.

Nos équipes travaillent chaque jour au service d'une mission commune : développer des traitements de pointe et les rendre accessibles à des centaines de millions de personnes à travers le monde, atteintes de maladies rares et d'autres pathologies très spécifiques, dont la qualité de vie est amoindrie par le manque de traitement efficace.

www.shire.com

A propos du Prix Galien

Le prix Galien récompense, chaque année, des innovations thérapeutiques récentes mises à la disposition du public ainsi que des travaux de recherche pharmaceutique. Il contribue, notamment, à promouvoir et à dynamiser la recherche en matière de médicament et à encourager les laboratoires et les équipes qui la font avancer. Il honore également des innovations d'exception dans les domaines de la santé que sont le dispositif médical, la dermocosmétique et la dermatologie esthétique, la e-santé, l'accompagnement du patient.

L'intérêt que lui portent les Pouvoirs publics, notamment les ministres de la Santé, de la Recherche et de l'Industrie ainsi que son audience à l'étranger, incitent les laboratoires et les équipes à se mobiliser toujours davantage pour obtenir cette distinction.

www.prixgalien.fr

Contacts presse :

Hélène Huy-Orlando

Head of France BENELUX Communications

Shire France SAS

112, avenue Kléber – 75116 Paris

Tél : 01 40 67 32 50

Helene.huy.orlando@shire.com

www.shire.com



Anne Leroux et Flore Houlet

16 rue de l'Arcade – 75008 Paris

Tél. : 01 45 03 89 89 / 01 45 03 89 93

Mail : a.leroux@ljcom.net / f.houlet@ljcom.net

<http://www.ljcom.net>

Références

1. A. Amiot, B. Messing, O. Corcos, Y. Panis et F. Joly, «Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome,» *Clinical Nutrition*, vol. 32, n° 13, pp. 368-374, Jun 2013.
2. [B. Messing, «Stratégie de l'adaptation du grêle court. [Short Bowel Adaptation],» vol. 196, n° 1373-4., 2012.
3. B. Messing, P. Crenn, P. Beau, M. C. Boutron-Ruault, J. C. Rambaud et C. Matuchansky, «Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome,» *Gastroenterology*, vol. 117, n° 15, pp. 1043-1050, Nov 1999.
4. P. Wales, «Short bowel syndrome: epidemiology and etiology,» *Semin Pediatr Surg*, vol. 19, pp. 3-9, 2010.
5. S. Kaufman, «Management of pediatric intestinal failure,» *Minerva Pediatr*, vol. 67, pp. 321-340, 2015.
6. O. Goulet, «Syndrome du grêle court de l'enfant,» 2016, pp. 1317-1339.
7. NIH, «Short Bowel Syndrome,» NIH Publication, vol. No. 09-4631 February, 2009.
8. P. Beau, «Traitement diététique et médicamenteux du syndrome du grêle court,» *Nutrition Clinique et Métabolisme*, vol. 14, n° 14, pp. 289-295, Décembre 2000.
9. K. Gosselin, «Enteral nutrition in the management of pediatric intestinal failure,» *J Pediatr*, vol. 165, pp. 1085-1090, 2014.
10. L. Pironi, «ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults,» *Clinical Nutrition*, vol. 34(2), pp. 171-80, 2015.
11. O. Goulet, «Causes and management of intestinal failure in children,» *Gastroenterology*, vol. 130, pp. 16-28, 2006.
12. L. D'Antiga, «Intestinal failure in children: the European view,» *J Pediatr Gastroenterol*, vol. 56, pp. 11826, 2013.
13. A. Diamanti, «Prevalence of life-threatening complications in pediatric patients affected by intestinal failure,» *Transplant*, vol. 39(5), pp. 1632-3, 2007.
14. A. R. Weale, A. G. Edwards, M. Bailey et P. A. Lear, «Intestinal adaptation after massive intestinal resection,» *Postgrad Med J*, vol. 81, n° 1953, pp. 178-184, Mar 2005.
15. S. J. D. O'Keefe, A. L. Buchman, T. M. Fishbein, K. N. Jeejeebhoy, P. B. Jeppesen et J. Shaffer, «Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview,» *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 4, n° 11, pp. 6-10, Jan 2006.
16. R. Coletta, «Short bowel syndrome in children: surgical and medical perspectives,» *Semin Pediatr Surg*, vol. 23, pp. 291-294, 2014.
17. R. Squires, «Natural history of pediatric intestinal failure: initial report from the Pediatric Intestinal Failure Consortium,» *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 62, pp. 462-468, 2012.
18. P. B. Jeppesen, «Spectrum of short bowel syndrome in adults: intestinal insufficiency to intestinal failure,» *JPEN*, Vol. 1 sur 238 (1 Suppl): 8S-13S, 2014.
19. E. Abi Nader, «Outcome of home parenteral nutrition in 251 children over a 14-y period: a report of a single center,» *Am J Clin Nutr*, vol. 103(5), pp. 1327-36, 2016.
20. P. Crenn, B. Messing et L. Cynober, «Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction,» *Clin Nutr*, vol. 27, n° 13, pp. 328-339, Jun 2008.
21. Commission de la transparence. Avis 3 décembre 2014.
22. Commission de la transparence. Avis 8 mars 2017.
23. M. Schwartz, «Novel therapies for the management of short bowel syndrome in children,» *Pediatr Surg Int*, vol. 29(10), pp. 967-74, 2013.
24. E. Spark, «Necrotizing enterocolitis is associated with earlier achievement of enteral autonomy in children with short bowel syndrome,» *J Pediatr Surg*, vol. 51(1), pp. 92-5, 2016.
25. P. B. Jeppesen, E. L. Sanguinetti, A. Buchman, L. Howard, J. S. Scolapio, T. R. Ziegler, J. Gregory, K. A. Tappenden, J. Holst et P. B. Mortensen, «Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients,» *Gut*, vol. 54, n° 19, pp. 1224-1231, Sep 2005. HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 142/174.
26. K. Wallis, J. R. F. Walters et S. Gabe, «Short bowel syndrome: the role of GLP-2 on improving outcome,» *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, vol. 12, n° 15, pp. 526-532, Sep 2009.
27. D. J. Drucker, «Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon-derived peptides,» *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, vol. 1, n° 11, pp. 22-31, 2005.
28. P. Janssen, A. Rotondo, F. Mulé et J. Tack, «Review article: a comparison of glucagon-like peptides 1 and 2,» *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 37, n° 11, pp. 18-36, 2013.
29. P. B. Jeppesen, R. Gilroy, M. Pertkiewicz, J. P. Allard, B. Messing et S. J. O'Keefe, «Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome,» *Gut*, vol. 60, n° 17, pp. 902-914, Jul 2011.
30. K. Tappenden, J. Edelman et B. Joelsson, «Teduglutide enhances structural adaptation of the small intestinal mucosa in patients with short bowel syndrome,» *J Clin Gastroenterol*, vol. 47, n° 17, pp. 602-607, 2013.
31. B. Carter, «Successful boost in intestinal adaptation with 12 weeks of teduglutide in pediatric patients with short bowel syndrome,» *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 61(Suppl 2), pp. S46-S47, 2015.
32. S. Kocoshis, «Clinical and nutritional status maintained with teduglutide treatment in pediatric patients with short bowel syndrome,» *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 61(Suppl 2), pp. S211-S12, 2015.

33. S. Kocoshis, «Intestinal adaptation in children with short bowel syndrome during treatment,» J Parenter Enteral Nutr, vol. 40(1), pp. 132-133, 2016.
34. R. Venick, «Increases in plasma citrulline levels following teduglutide treatment in children with short bowel syndrome,» J Pediatr Gastroenterol Nutr, vol. 61(Suppl 2), pp. S167-8, 2015.
35. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M et al. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. Gut 2011;60:902-14.
36. Seidner DL, Iyer KR, Joelsson B et al. Teduglutide, a novel analog of glucagon-like peptide 2, reduces parenteral volume in short bowel syndrome-intestinal failure subjects : results from a 24 week, placebocontrolled phase 3 trial. J Parenter Enteral Nutr. 2012;36:165.
37. O'Keefe SJ, Jeppesen PB, Gilroy R et al. Safety and efficacy of teduglutide after 52 weeks of treatment in patients with short bowel intestinal failure. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:815-23.
38. Schwartz L, O'Keefe S, Jeppesen P et al ; Long term safety and efficacy of teduglutide for the treatment of intestinal failure associated with short bowel syndrome : Final results of the STEPS-2 Study, a 2-year, multicenter, open-label clinical trial. Am J Gastroenterol. 2013;108:10