



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TELOTRISTAT

INDICAȚIA: Tratamentul diareii din cadrul sindromului carcinoid, în combinație cu terapia cu analog de somatostatină (ASS), la adulții care nu sunt controlați în mod corespunzător prin terapia cu ASS.

Data depunerii dosarului

08.10.2019

Număr dosar

4142

PUNCTAJ: 75





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: TELOTRISTAT

1.2. DC: XERMELO comprimate 250 mg

1.3 Cod ATC: A16AX15

1.4. Data eliberării APP: 18.09.2017

1.5. Deținătorul APP: Ipsen Pharma Sas Franța reprezentat prin Ipsen Pharma România S.R.L.

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrația	250 mg
Calea de administrare	orala
Mărimea ambalajului	Comprimate filmate 250 mg – cutie cu blist. PVC-PCTFE-PVC X 90 comprimate

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj 250 mg	5018,37 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	55,759 Lei/comprimat filmat

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP XERMELO:

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Xermelo este indicat pentru tratamentul diareei din cadrul sindromului carcinoid, în combinație cu terapia cu analog de somatostatină (ASS), la adulții care nu sunt controlați în mod corespunzător prin terapia cu ASS.	Doza recomandată este 250 mg de trei ori pe zi	Tratament cronic.

Informații suplimentare din RCP Xermelo:

Grupe speciale de pacienți:

Pacienți vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)

Nu sunt disponibile recomandări specifice cu privire la doze la pacienții vârstnici.



Insuficiență renală

Nu este necesară nicio modificare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă care nu necesită dializă. Ca măsură de precauție, se recomandă ca pacienții cu insuficiență renală severă să fie monitorizați pentru a vedea dacă apar semne de toleranță redusă. Utilizarea Xermelo nu este recomandată la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă (EGFR <15 ml/min care necesită dializă), deoarece eficacitatea și siguranța administrării Xermelo la acești pacienți nu au fost stabilite.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child Pugh A), poate fi necesară reducerea dozei la 250 mg de două ori pe zi, în funcție de toleranță. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child Pugh B), poate fi necesară reducerea dozei la 250 mg o dată pe zi, în funcție de toleranță. Utilizarea telotristat nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child Pugh C).

Copii și adolescenți

Nu există o utilizare relevantă a Telotristat la copii și adolescenți în indicația de sindrom carcinoid .

2. GENERALITĂȚI SINDROM CARCINOID

Sindromul carcinoid (CS) este o afecțiune cronică rară, asociată predominant cu tumorile neuroendocrine care secretă serotonină (NET) ale mezenterului intestinal și plămânilor. Pe baza unei prevalențe NET de 48 la 100.000, se estimează că CS prevalează la 1,3 la 100.000 populație și CS refractar în doar 0,4 la 100.000.

Termenul „tumori neuroendocrine” (NET) acoperă o gamă largă de tumori provenite din celule neuroendocrine din diferite organe. Eterogeneitatea și raritatea NET au împiedicat diagnosticul precoce și tratamentul standardizat de ani buni, mulți medici nefiind conștienți de relevanța clinică a NET. Deși extinderea cunoștințelor despre caracteristicile moleculare ale celulelor neuroendocrine a dus la noi posibilități diagnostice și terapeutice, integrarea lor în algoritmi de gestionare este încă în desfășurare. Mai mult, disponibilitatea instrumentelor de diagnosticare și terapeutice variază considerabil în diferite regiuni ale lumii.

Tumorile carcinoide sunt tumori cu creștere lentă care se dezvoltă în celulele producătoare de hormoni, de obicei în apendice sau în intestinul subțire. Tumora poate secreta hormoni precum serotonina, dar acestea sunt descompuse în mod normal de ficat și nu provoacă simptome. Cu toate acestea, atunci când tumora se răspândește în ficat, hormonii pot intra în fluxul sanguin și pot cauza simptome ale sindromului carcinoid, cum ar fi diaree severă, crampe abdominale și flush (înroșirea pielii). Unii pacienți dezvoltă, de asemenea, boli cardiace valvulare (deteriorarea valvelor inimii) sau constricția căilor respiratorii (bronhoconstricție)¹.

Sindromul carcinoid este o afecțiune debilitantă și care poate pune viața în pericol, deoarece poate duce la insuficiență cardiacă și dificultăți de respirație.



De obicei, CS prezintă o multitudine de simptome debilitante împovărătoare legate de secrețiile hormonale (simptome secretorii) și de progresia tumorii (simptome legate de tumoră, de exemplu, creșterea masei tumorale, metastaze), ambele jucând un rol în prognosticul pacientului. Cele mai frecvente simptome secretoare sunt înroșirea cutanată (flush) (60% -93% dintre pacienți) și diareea (68% -84%) care apar la majoritatea pacienților cu CS; dureri abdominale și respirație șuierătoare (wheezing) sunt raportate la 30% dintre pacienți.

În timp ce suprimarea creșterii tumorii este un obiectiv recunoscut în tratamentul celor mai multe tipuri de cancer, pentru NET, gestionarea secreției hormonale este, de asemenea, critică și, dacă este lăsată necontrolată, poate declanșa dezvoltarea de complicații grave care pot pune viața în pericol, precum boli cardiace carcinoide, obstrucție intestinală din cauza fibrozei mezenterice și a crizei carcinoide și poate duce la deces cu mult înainte de ca acesta să survină din cauza progresiei tumorii. Un bun management al simptomelor CS este esențial pentru a permite pacienților cu cancer să fie într-o stare cât mai bună, pentru o perioadă cât mai lungă de timp.

CS este relativ frecvent în rândul pacienților cu NET mezenteric și metastaze hepatice, unde apare la aproximativ 35% dintre pacienții afectați; cu toate acestea, rata de vindecare cu rezecție completă a tumorii este mai mică de 5%. Standardul de îngrijire pentru CS constă în tratamentul cu analogi cu somatostatina cu acțiune de lungă durată (LA-SSAs, cu efecte dovedite de combatere a tumorii și a simptomelor). Din păcate, în practică, nu toți pacienții obțin o îmbunătățire adecvată a simptomelor cu SSA și mulți dintre cei care sunt inițial controlați cu SSA pot înregistra o înrăutățire a simptomelor, necesitând terapii suplimentare. În CS necorespunzător controlat, îngrijirea obișnuită este LA-SSA până la doza maximă admisă, plus medicamente simptomatice (de exemplu agenți anti diareici, opioide, analgezice, ondansetron și octreotid cu acțiune scurtă). Ghidurile de tratament nu au un consens clar în ceea ce privește următorul pas pentru acești pacienți, în mare parte datorită dovezilor limitate de eficacitate și a riscului-beneficiu discutabil pentru alternative precum interferon alfa. Pacienții care se confruntă cu astfel de circumstanțe au, așadar, puține opțiuni și adesea pur și simplu trebuie să învețe să facă față stării lor, sau altfel să caute un tratament cu terapii și proceduri mai invazive care pot oferi o îmbunătățire limitată și trecătoare a simptomelor. După cum ne putem aștepta, pacienții refractari cu CS suferă de o afectare substanțială a calității vieții lor, inclusiv sub aspecte funcționale, emoționale și sociale.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

La 30 mai 2016, Comisia Europeană a acordat denumirea medicament de orfan (EU / 3/09/661) pentru "(S) -etil 2-amino-3- (4- (2-amino-6) -1- (4-clor-2- (3-metil-1 H-pirazol-1-il) fenil) -2,2,2-trifluoroetoxi) pirimidin-4-il) fenil) propanoat" (cunoscut și sub denumirea de etiprat telotristat) pentru tratamentul sindromului carcinoid. "(S) -etil 2-amino-3- (4- (2-amino-6) -1- (4-clor-2- (3-metil-1 H-pirazol-1-il) fenil) -2,2,2-trifluoroetoxi) pirimidin-4-il) fenil) propanoat" a fost autorizat în UE ca Xermelo din 18 septembrie 2017³.



Efectele medicamentului au fost evaluate în modele experimentale.

La momentul depunerii cererii de desemnare a orfanului, au fost în desfășurare studii clinice la pacienții cu sindrom carcinoid.

La momentul depunerii, medicamentul nu fusese autorizat nicăieri în UE pentru sindromul carcinoid.

Acest medicament a fost desemnat orfan la 8 octombrie 2009 pentru tratamentul tumorilor carcinoide. Denumirea inițială a fost acordată Lexicon Celtic Ltd, Marea Britanie. Sponsorizarea a fost transferată către Ipsen Pharma, Franța, în aprilie 2015. La solicitarea sponsorului și după evaluarea datelor suplimentare transmise, COMP a adoptat un aviz la 21 aprilie 2016 recomandând schimbarea statusului de orfan de la tumora carcinoidă la sindromul carcinoid.

Desemnarea de orfan a medicamentului a fost acordată în Statele Unite pentru gestionarea simptomelor sindromului carcinoid asociate cu tumora carcinoidă.

Opiniile pentru desemnarea medicamentului orfan se bazează pe următoarele trei criterii:

- gravitatea afecțiunii;
- existența unor metode alternative de diagnostic, prevenire sau tratament;
- raritatea afecțiunii (care afectează nu mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE) sau randamentul insuficient al investițiilor.

Medicamentele cu desemnare de orfan sunt încă în curs de investigare și sunt luate în considerare pentru desemnare pe baza unei activități potențiale. O desemnare de orfan nu este o autorizație de introducere pe piață. În consecință, demonstrarea calității, siguranței și eficacității este necesară înainte ca un produs să poată primi o autorizație de introducere pe piață.

La 25 iulie 2017, COMP a finalizat o revizuire a denumirii EU / 3/09/661 pentru Xermelo (telotristat, cunoscut anterior sub numele de (S)-etil 2-amino-3- (4- (2-amino-6 (-1- (4-cloro-2- (3-metil-1 H-pirazol-1-il) fenil)) -2,2,2-trifluoroetoxi) pirimidin-4-il) fenil) propanoat) ca medicament orfan pentru tratamentul sindromului carcinoid. COMP a evaluat dacă, la momentul introducerii autorizației de punere pe piață, medicamentul îndeplinea încă criteriile de desemnare a medicamentelor orfane. COMP a recomandat că desemnarea medicamentului ca orfan să fie menținută.

4. Locul Xermelo în strategia terapeutică

Protocolul terapeutic aferent tumorilor neuroendocrine este prevăzut în O.M.S./CNAS nr. 1301/500/2008:

DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TUMORILE NEUROENDOCRINE



Clasificarea OMS a tumorilor neuroendocrine gastroentero-pancreatice (2017) (WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2017) recunoaște următoarele categorii de TNE:

1. Tumori neuroendocrine, NET G1 (Ki 67 < 3% sau număr de mitoze < 2/10 HPF)
2. Tumori neuroendocrine, NET G2 (Ki 67 între 3 - 20% sau număr de mitoze 2 - 20/10 HPF)
3. Carcinoame neuroendocrine, NEC (cu celule mici sau cu celule mari) (Ki 67 > 20% sau număr de mitoze > 20/10 HPF)
4. Neoplasme mixte neuroendocrine-nonneuroendocrine, MINEN

Grading-ul tumoral, pe baza indicelui de proliferare Ki-67, propus de ENETS (Rindi G, et al. Virchows Arch. 2006; 449: 395 - 401):

Grading propus pentru TNE

GRAD	Indexul mitotic (10 HPF*)	Indicele Ki-67 (%)
G1	< 2	< 3
G2	2 - 20	3 - 20
G3	> 20	> 20

*) Ki-67 se bazează pe evaluarea a cel puțin 500 celule în ariile cu cel mai mare număr de mitoze ("hot spots"); pentru determinarea indexului Ki-67 evaluarea vizuală ocazională nu se recomandă, ci se recomandă numărarea manuală pe imagini printate.

Indexul mitotic se exprimă ca număr de mitoze pe 10 HPF (high power field = 0,2 mm²), cel puțin 40 câmpuri evaluate în zona cu cea mai mare densitate de mitoze și se exprimă pe 10 HPF (2,0 mm²).

Strategiile terapeutice pentru TNE include: rezecția chirurgicală a tumorii primitive, terapia cu analogi de somatostatin, imunoterapia (interferon), chimioterapia, radioterapia țintită pentru receptorii peptidici (PRRT), tratamentul local al metastazelor hepatice (chemoembolizare transarterială, distrucția prin radiofrecvență, rezecția chirurgicală), precum și terapiile biologice: inhibitorii de mTOR și inhibitorii de receptori tirozinkinazici.

Rezecția chirurgicală a tumorii trebuie efectuată ori de câte ori tumora este localizată. Tratamentul cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) reprezintă un tratament eficient în controlul simptomatologiei de sindrom carcinoid și cu efect recent dovedit în reducerea volumului tumoral (Octreotid, studiul PROMID și Lanreotid autogel, studiul Clarinet și Clarinet-OLE), în cazul TNE G1 și G2, de ansă mijlocie, care au progresat, dar și în tumorile neuroendocrine pancreatice și intestinale cu Ki-67 < 10% atât pentru a preveni creșterea tumorală dar și a o inhiba. Profilul de siguranță al acestor medicamente este foarte bun, sunt bine tolerate; există însă și cazuri rezistente la tratament.

I. CRITERII DE DIAGNOSTIC

1. Examenul histopatologic cu imunohistochimie este obligatoriu

Imunohistochimie pozitivă pentru markerii pan-neuroendocrini: cromogranina A, sinaptofizina, enolaza specific neuronală (NSE), CD56.

Obligatoriu pentru încadrarea diagnostică este pozitivitatea a minim 2 markeri (cromogranina A, sinaptofizina, enolaza specific neuronală, CD56).

Pentru stabilirea agresivității tumorii este obligatorie determinarea indexului de proliferare Ki-67 sau a indexului mitotic.

În cazuri selecționate sunt necesare colorații specifice pentru următorii hormoni: serotonină, gastrină, insulină, glucagon, VIP, etc sau imunohistochimia pentru receptorii de somatostatina.

2. Imagistica

Metodele imagistice tradiționale (radiografia toracică, ecografia abdominală, endoscopia digestivă superioară sau inferioară, TC torace, abdomen și pelvis, RMN abdomen și pelvis, echoendoscopia digestivă, bronhoscopia, scintigrafia osoasă cu tehneciu (dacă există simptomatologie specifică) pot evidenția o tumoră primară sau metastatică, fără a putea preciza însă natura neuroendocrină.

Metodele imagistice moleculare cu specificitate mai mare sunt: scintigrafia receptorilor de somatostatina Octreoscan, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu trăsori selectivi cum ar fi 11C-5HTP sau 68Galium sau F-DOPA (fluoro dihidroxi-fenilalanina). PET-CT-ul cu 18-FDG este utilă doar în identificarea TNE slab diferențiate, anaplazice și a extinderii lor.

3. Criterii biochimice umorale

În ciuda anumitor limitări, cromogranina A este în prezent cel mai util marker circulant pentru tumorile carcinoide și pancreatice și este crescut la 60% până la 100% din NET-uri. La pacienții cu TNE G3 cromogranina A plasmatică este adesea normală, dar enolaza specific neuronală (NSE) în plasmă poate fi modificată.

Pentru tumorile carcinoide de intestin subțire se recomandă măsurarea 5-HIAA, a serotoninei și a cromograninei A. Nivelurile crescute de serotonină, măsurată în urină ca 5 acid hidroxindolacetic (5HIAA) sunt corelate cu sindromul carcinooid și cu crizele carcinoide.

Markerii umorali specifici pentru diverse tipuri de tumori neuroendocrine sunt: gastrină, insulină, glucagon, ACTH - like, VIP, calcitonină, normetanefrine/metanefrine, etc.

4. Clinica

1. Sindromul carcinooid (flush, diaree, obstrucție bronșică, cianoză cutanată, boala cardiacă carcinooidă)
2. Alte manifestări clinice (durere abdominală, obstrucție intestinală, sindrom Cushing, acromegalie, etc)
3. Asimptomatic

Diagnosticul pozitiv de TNE se stabilește pe baza următoarelor criterii:

1. Diagnostic histopatologic de TNE cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE sau CD 56 și indexul de proliferare Ki-67/mitotic certifică diagnosticul de TNE și permit o clasificare corelată cu răspunsul la terapie și cu prognosticul bolii. De asemenea, pot fi pozitivi receptorii de somatostatină SSTR 2 și SSTR 5 pe examenul imunohistochimic la subtipuri selecționate de NET (Tumori neuroendocrine cu secreții hormonale specifice și NET G3).

2. Confirmare imagistică a tumorii primare și/sau a metastazelor (CT, RMN, echoendoscopia), scintigrafia tip Octreoscan sau PET-CT cu radiotrasori specifici.

3. Niveluri crescute de cromogranina A și/sau serotonină și/sau acid 5 hidroxiindolacetic (5-HIAA) cu semnificație clinică susțin diagnosticul de TNE funcțională. De asemenea, nivelul crescut seric al hormonilor imunoreactivi specifici pancreatici, gastrici, medulosuprarenali, ai celulelor parafoliculare C tiroidiene sau paraneoplazici susțin diagnosticul în cazuri selecționate.

Există cauze de rezultate **fals pozitive** ale dozării de cromogranină A (medicamente: inhibitori de pompă protonică, antagoniști de receptori H2; insuficiență renală; HTA; insuficiență cardiacă; ciroză hepatică; hepatită cronică; pancreatită; gastrită atrofică cronică; sindrom de colon iritabil; artrită reumatoidă; BPOC; hipertiroidism; diferite adenocarcinoame, etc.).

4. Tumorile neuroendocrine cu secreții hormonale specifice de tipul: insulinoamelor, gastrinoamelor, feocromocitoamelor, carcinoamelor medulare tiroidiene, etc. se diagnostichează prin teste specifice care evidențiază hormonul produs în exces în sânge (prin imunodozări) sau în țesutul tumoral (imunohistochimic).

Metode terapeutice:

1. Chirurgia radicală în boala locală/loco-regională sau citoreducțională în boala avansată/metastatică;
2. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, ablație prin radiofrecvență (RFA), radioterapie internă selectivă (SIRT);

3. Tratamentul medical cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) ca terapie de primă linie în TNE G1 și G2, nemetastazate care au progresat sau cu metastaze care au progresat sau nu, funcționale sau nefuncționale. TNE care au progresat sunt TNE cunoscute (rezecate curativ) la care la un bilanț imagistic de urmărire, se constată creșterea tumorii, apariția recidivei locoregionale sau a metastazelor. **Nu există** încă nici o indicație de folosire a analogilor de somatostatină **cu scop adjuvant în TNE G1 sau G2**, indiferent de localizarea tumorii primare sau pentru tratamentul posibilelor metastaze microscopice (ESMO 2012).

4. Chimioterapia sistemică;

5. Radioterapia externă pentru metastazele osoase și cerebrale;



6. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină: Indiu-DTPA-Octreotid, Ytriu90-DOTATOC și Lutețiu177-DOTA-Octreotat;

7. Tratament medical imunologic cu Interferon.

Protocol de tratament

I. Principii

1. Rezecția chirurgicală radicală sau citoreducțională a tumorii primare și metastazelor este indicația primară, utilă în orice moment al evoluției bolii dacă se poate face.

2. Tratamentul chimioterapic este indicat pentru TNE slab diferențiate, anaplazice, dar și pentru TNE pancreatice G1, G2 local avansate/metastazate.

Se poate asocia cu analogi de somatostatină, dacă prezintă elemente clinice de sindrom carcinoid clinic manifest, pentru care analogii de somatostatină devin terapie adjuvantă.

3. Tratamentul cu analogi de somatostatină controlează eficient simptomatologia clinică, nivelul seric de hormoni și progresia tumorală. Studiul PROMID a arătat reducerea volumului tumoral cu Octreotid 30 mg/28 zile în TNE G1 și G2, de ansă intestinală mijlocie care au progresat. Studiul Clarinet a arătat o creștere a supraviețuirii fără progresie la pacienții cu NET pancreatice și intestinale cu Ki-67 < 10%, care au prezentat stabilitatea bolii la includerea în studiu, indiferent de volumul tumoral hepatic. De asemenea, studiul Clarinet OLE a dovedit o creștere a folosirii Lanreotidului autogel 120 mg/28 zile la pacienții incluși în studiul Clarinet care au continuat tratamentul în studiul Clarinet OLE ceea ce a dovedit că analogul de somatostatină are și efect antitumoral.

4. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină (PRRT) este disponibilă în prezent doar în centre europene de referință.

5. Tratamentul medical imunologic cu Interferon.

II. Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină:

1. Diagnostic histopatologic de tumoră neuroendocrină G1/G2, cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A +/- sinaptofizină, +/- NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic, funcțională sau nefuncțională, cu tumoră prezentă sau metastaze/resturi tumorale prezente postoperator;

2. Tumori neuroendocrine avansate, nefuncționale G1/G2, de ansă intestinală mijlocie sau cu localizare primară necunoscută la care s-au exclus localizările de altă origine decât ansa intestinală mijlocie, cu diagnostic histopatologic și imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul PROMID, RCP Octreotid LAR);

3. Tumori neuroendocrine G1 și un subset G2 (indice Ki-67 până la 10%) de origine mezenterică, pancreatică sau necunoscută (acolo unde a fost exclusă originea în hemicolonul stâng și rect), la pacienții adulți cu boală local



avansată nerezecabilă sau la cei cu boală metastatică, cu diagnostic histopatologic și imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul Clarinet).

4. Prezența elementelor clinice de sindrom carcinoid și unul dintre markerii serici crescuți (cromogranina A +/- serotonina serică +/- 5-HIAA urinar);

5. Tumoră neuroendocrină slab diferențiată, TNE G3 (inclusiv NET bronhopulmonar, nerezecabil sau metastazat - NCCN 2017 -), cu condiția să fie însoțită de elemente clinice de sindrom carcinoid și confirmate de un marker seric cu nivel crescut +/- prezența receptorilor de somatostatina SSTR 2 și SSTR 5 în masa tumorală;

6. Tumorile neuroendocrine diferențiate, funcționale, cu secreții hormonale specifice (gastrină, insulină, catecolamine, ACTH like, calcitonină, etc) care pe lângă tratamentul specific al acestor tumori (în funcție de hormonul secretat și imunohistochimie specifică) vor necesita și o corecție a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonina serică crescută) sau care au receptori pentru somatostatina demonstrați în masa tumorală.

III. Criterii de urmărire terapeutică

- simptomatologie clinică de sindrom carcinoid;
- markeri serici: cromogranina A, serotonina, 5-HIAA;
- evaluarea răspunsului tumoral.

Prima evaluare se efectuează după 3 luni de tratament (a + b), apoi la 6 luni de tratament (a + b + c). Orice mărire a dozei de tratament (în limitele permise de protocol) necesită reevaluare la 3 luni (a + b).

Rezultatele evaluării:

- ameliorarea/controlarea simptomatologiei clinice
- scăderea concentrațiilor plasmaticice ale markerilor hormonal
- stabilizarea/reducerea volumului tumoral, evaluat imagistic **justifică menținerea aceleiași doze. În caz contrar se recomandă creșterea dozei, în limitele prevăzute de protocol.**

IV. Posologie

1. Octreotid (forme cu eliberare prelungită - LAR) 30 mg i. m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), cu posibilitatea creșterii progresive a dozei până la maxim 60 mg/28 zile (40 mg/28 zile; 50 mg/28 zile; 60 mg/28 zile).

- Pentru tratamentul pacienților cu simptome asociate tumorilor neuroendocrine funcționale gastro-enteropancreatice (RCP Octreotid LAR) doza inițială este 30 mg, i. m. la fiecare 28 zile.

2. Lanreotid Autogel 120 mg - soluție injectabilă s.c. profund în regiunea gluteală, cu eliberare prelungită, conține acetat de lanreotidă, asigurând injectarea s.c. profund a 120 mg Lanreotid. Doza inițială recomandată este de 120 mg s.c. profund la interval 28 de zile.

Ținând cont de variabilitatea sensibilității tumorilor la analogii de somatostatina, este recomandat să se înceapă tratamentul cu injecții test de analogi de somatostatina cu acțiune scurtă (Octreotid 100 μg x 3/zi subcutan), pentru a



evalua calitatea răspunsului (simptome legate de tumora carcinoidă, secreții tumorale) și toleranță. Doza inițială este de o injecție de Lanreotid autogel s.c. profund la fiecare 28 zile sau Octreotid LAR 30 mg, i. m. odată la 28 de zile.

Doza maximă de Octreotid LAR este de 60 mg/28 zile, iar de Lanreotid autogel 120 mg/28 zile.

În lipsa răspunsului la doza maximă cu unul dintre analogii de somatostatin se recomandă reevaluarea pacientului într-o clinică universitară și schimbarea recomandării terapeutice cu celălalt analog de somatostatină (dacă a fost pe Octreotid LAR 60 mg/28 zile va trece pe Lanreotid autogel 120 mg/28 zile sau invers dacă a fost pe Lanreotid autogel 120 mg/28 zile va trece pe Octreotid LAR 60 mg/28 zile)

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supravegherea medicului de familie sau a medicului prescriptor, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

V. Monitorizarea tratamentului

Există obligativitatea înscrierii pacientului de către acest medic, în Registrul Național de Tumori Endocrine de la Institutul Național de Endocrinologie, abilitat de către Ministerul Sănătății, din momentul în care acesta va deveni funcțional.

Perioadele de timp la care se face monitorizarea de către medicul curant: endocrinolog/oncolog/gastroenterolog:

- după trei luni de tratament cu un analog de somatostatină la doza recomandată
- dacă se menține controlul terapeutic, cel puțin stabil sau beneficiu clinic, cu preparatul și doza recomandată anterior, reevaluarea se face la fiecare 6 luni de tratament
- dacă preparatul și doza recomandată de medicul curant nu sunt eficiente la 3 luni, se poate recomanda creșterea dozei, dar nu peste doza maximă recomandată în protocol, cu reevaluare după alte 3 luni.

VI. Criterii de întrerupere a terapiei

- progresia bolii, evidențiată imagistic, pe doza maximă admisă (Octreotid LAR 60 mg/28 zile sau Somatuline autogel 120 mg/28 zile), dar în absența simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid
- apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor
- lipsa de complianță la tratament și monitorizare
- decesul pacientului

VII. PRESCRIPTORI: medicii endocrinologi și/sau oncologi și/sau gastroenterologi.

Xermelo (Telotristat) este un nou inhibitor de primă clasă al sintezei de serotonină, conceput pentru tratamentul simptomelor pacienților cu CS insuficient controlat. Prin țintirea sintezei de serotonină, telotristat se adresează unei componente cheie a fiziopatologiei CS, oferind o opțiune de tratament de care au foarte multă nevoie pacienții care nu au posibilitatea să-și gestioneze simptomele CS doar cu SSA.



Telotristat ca adjuvant al SSAs este prima și singura opțiune de tratament dovedită într-un studiu controlat randomizat dublu orb controlat pentru a trata în mod eficient pacienții cu CS necorespunzător controlați cu îngrijirea uzuală. În studiul Telotristat Etiprate pentru Somatostatin Analog Refractory Carcinoid Syndrome (TELESTAR), cel mai mare studiu efectuat vreodată la pacienți cu CS refractar (N = 135 pacienți cu diaree severă legată de CS; ≥ 4 motilități intestinale / zi), telotristat a demonstrat o reducere semnificativă statistic a frecvenței zilnice a motilității intestinale (MI; obiectivul primar) față de îngrijirea obișnuită. Mărimea efectului (reducerea de 1,7 MI / zi cu telotristat 250 mg) a fost comparabilă cu cea a SSA-urilor utilizate în tratamentul din prima linie și din a doua linie. Diferența semnificativă statistic față de placebo în modificarea principală față de valoarea inițială în frecvența MI a fost raportată pe toate tipurile de analize și indiferent de caracteristicile de bază, severitatea diareei sau medicamentele concomitente, și a fost menținută pe o perioadă prelungită (faza open-label), susținând robustețea rezultatelor. Telotristat este singurul tratament care demonstrează șanse mai mari de obținere a unui răspuns durabil față de îngrijirea obișnuită (raportul de probabilitate față de placebo + SSA = 3,49 pentru telotristat 250 mg). Răspunsul durabil (definit ca proporție de pacienți cu $\geq 30\%$ de reducere a MI pentru mai mult de 50% din perioada de studiu) a fost conceput în mod special a priori, bazat pe analiza literaturii, a punctelor utilizate în studiile clinice și pe analiza bazată pe datele de studiu din faza II, pentru a diferenția pacienții cu și fără ameliorarea adecvată a simptomelor CS. A fost apoi validată de către autoritățile de reglementare care examinează dovezile clinice ca măsurare a îmbunătățirii clinic semnificative. Semnificația răspunsului durabil a fost confirmată în continuare de datele din faza III, deoarece a fost asociată cu îmbunătățirea flushing-ului (-1,2 episod / zi [IC 95%: -1,8; -0,4]), a durerilor abdominale (scala de severitate: -1,2 puncte [95% CI: -1,8; -0,6]) și cu mai puține zile cu urgență pentru a defeca (-30% [95% CI: -40%; -20%] comparativ cu respondenții la care răspunsurile nu sunt durabile, ceea ce se traduce într-o îmbunătățire semnificativă a QoL Global (Stare globală de sănătate: +8,6 puncte [IC 95%: 0,2; 17,1] - îmbunătățire semnificativă în funcție de pragurile validate de Cocks și colab., 2012) Numai în brațele telotristat, unii pacienți (13% în telotristat 250 mg, față de niciunul din placebo, în ciuda utilizării medicamentelor de salvare concomitente), au înregistrat o îmbunătățire dramatică a MI (de exemplu, reducerea MI ≥ 4 la săptămâna 12). Interviu prestabilit de ieșire din sub-studiul dublu orb a arătat că doar pacienții tratați cu telotristat au fost foarte satisfăcuți cu medicamentul din cadrul studiului (50% în brațele TE față de 0 în placebo).

În concordanță cu mecanismul de acțiune al telotristatului, nivelurile reduse semnificativ ale metabolitului principal de serotonină (5-HIAA urinară; $P < 0,001$), au fost observate printre respondenții durabili, ceea ce sugerează că inhibarea sintezei de serotonină a jucat un rol cheie în gestionarea simptomelor CS. Cumulativ, aceste rezultate sugerează că unii pacienți răspund bine la tratament, în timp ce alții nu, ceea ce ar putea face posibilă diluarea efectului telotristatului. Deoarece respondenții nu pot fi identificați de la început, în RCP s-a recomandat ca beneficiul continuării tratamentului să fie reevaluat după 12 săptămâni pentru a încuraja continuarea tratamentului la pacienții care obțin o îmbunătățire semnificativă a simptomelor.



Important, reducerea frecvenței MI și a nivelului 5-HIAA a fost menținută până la 48 de săptămâni în studiul de extensie open-label de după studiul inițial dublu-orb de 12 săptămâni.

Telotristat utilizat ca supliment la SSA a prezentat un profil de siguranță bun, comparabil cu cel al îngrijirilor obișnuite. Mai mult, QoL legat de sănătate a fost menținut cu telotristat în timpul perioadei de tratament dublu-orb și s-a îmbunătățit constant pe parcursul extensiei open-label. Pentru consolidarea relevanței clinice a rezultatului final, răspunsul durabil a fost asociat cu îmbunătățirea semnificativă statistic și / sau importantă a stării de sănătate globală (Δ : 8,6 [95% CI: 0,2; 17,1]), diaree (-14,5 [IC 95%: - 26,5; -2,6]) și simptom gastrointestinal (-9,6 [95% CI: -16,7; -2,5]) subscale ale Organizației Europene pentru Cercetare și Tratament al Cancerului (EORTC) Chestionarul privind calitatea vieții EORTC QLQ-C30 și EORTC QLQ- Chestionarul 21 specific NET (respectiv GINET21) și îmbunătățirea generală a bunăstării emoționale și a activității sociale și fizice EORTC QLQ-C30.

Pe baza datelor clinice, ghidurile NCCN, ENETS și ghidul consensului canadian au confirmat în baza dovezilor că aprobarea noului inhibitor de sinteză a serotoninei, telotristat, va oferi o nouă alternativă de tratament pacienților cu CS refractar.

Impactul bugetar asociat cu utilizarea telotristat este de așteptat să fie minor datorita populației mici de pacienți (prevalența estimată a CS refractar: 0,4 la 100,000) și a reducerilor de cost preconizate. În plus, utilizarea telotristatului în practica clinică va permite o abordare eficientă a îngrijirii pacienților cu CS refractari, prin identificarea precoce a respondenților la tratament. În timp ce efectul tratamentului cu telotristat asupra frecvenței MI a fost măsurat pe parcursul celor 12 săptămâni ale studiului pivotal dublu orb, evaluarea răspunsului la tratament după încă 6 săptămâni poate permite continuarea tratamentului numai la cei mai susceptibili să obțină beneficii.

Eficacitatea dovedită și toxicitatea scăzută a telotristat sugerează că acest nou tratament poate avea un impact pozitiv asupra vieții populației mici de pacienți incapabili să atingă și să mențină prin îngrijire obișnuită controlul simptomelor debilitante ale sindromului carcinoid.

5. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL ÎN SINDROM CARCINOID

Confruntându-se cu provocările foarte specifice ale NET, diverse grupuri și societăți profesionale au elaborat linii directoare pentru standardizarea abordării acestei afecțiuni. În special, Societatea Europeană de Tumori Neuroendocrine (ENETS) și-a actualizat continuu recomandările, începând cu 2004, cu o lucrare rezumativă, dar ulterior elaborează ghiduri specifice subtipului care recunosc marile diferențe între diferitele forme de NET. Aceste ghiduri s-au axat pe NET pancreatic funcțional și nefuncțional, NET gastric și duodenal, NET jejunal-ileal, NET din apendice, privind NET colorectal și, cel mai recent, pe NET pulmonar. Ghiduri separate au acoperit metastazele din NET, cu o atenție specială asupra metastazelor cerebrale, cardiace și ovariene (metastazelor osoase și pulmonare și carcinomatoza peritoneală). Importanța stadializării adecvate a fost recunoscută cu ghiduri specifice pentru NET slab diferențiată și, ulterior, cu ghiduri separat pentru tumorile neuroendocrine de înaltă calitate și carcinoamele



neuroendocrine. În ceea ce privește NET, ENETS a publicat, de asemenea, propuneri de consens privind clasificarea. În plus, ENETS a recunoscut nevoia de standarde de îngrijire atunci când aplică diverse tehnici diagnostice și terapeutice și bioterapie, prin urmare, a publicat specific recomandări privind diagnosticul morfologic și evaluarea endocrină a NET, localizarea tumorii prin ecografie, CT, RMN și medicină nucleară precum și evaluarea bolii cardiace. Au fost publicate standarde de terapie pentru chirurgie, cu recomandări specifice pentru terapia pre- și perioperatorie, pentru receptorul peptidic radionuclid terapie (PRRT), pentru chimioterapie și pentru monitorizare⁴.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic se obține de obicei în 12 săptămâni de tratament. Se recomandă reevaluarea beneficiului tratamentului continuu la un pacient care nu răspunde în această perioadă de timp. S-a demonstrat că Xermelo determină o reducere a numărului de defecări suferite de pacienții cu sindrom carcinoid, care nu pot fi combătute în totalitate cu alte medicamente. Deși de mică amploare, această reducere a fost considerată semnificativă, având în vedere că pacienții consideră frecvența defecărilor ca fiind un simptom cu impact major asupra calității vieții. Reacțiile adverse observate, care au afectat în principal intestinul, nu au generat motive de îngrijorare majore și au fost considerate ușoare și gestionabile. Prin urmare, Agenția Europeană pentru Medicamente a hotărât că beneficiile Xermelo sunt mai mari decât riscurile asociate și a recomandat aprobarea utilizării sale în UE².

5.1. GHIDUL ORGANIZAȚIEI EUROPENE PENTRU ONCOLOGIE MEDICALĂ

Ghidului Organizației Europene pentru oncologie medicală (ESMO) referitor la Neoplasmele neuroendocrine gastroenteropancreatice (GEPNET), publicat pe site-ul oficial al societății și revizuit în data de 25 martie 2020 prevede următoarele:

- Administrarea de Telotristat etil (inhibitor oral al triptofanului hidroxilazei), a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a numărului de mișcări intestinale conform rezultatelor obținute într-un studiu de fază III (TELESTAR) ce a cuprins 135 de pacienți cu diaree CS refractară (≥ 4 mișcări intestinale pe zi) comparativ cu placebo. Răspuns durabil a apărut la 44% și 42% dintre pacienții tratați cu 250 mg sau 500 mg de trei ori pe zi⁵. Un al doilea studiu (TELECAST) ce a inclus pacienți cu mișcări intestinale mai puțin frecvente susține eficacitatea și tolerabilitatea bună a etilului telotristat. Efectele adverse au arătat creșteri ușoare ale enzimelor hepatice. Au fost evenimente legate de depresie și greață observate la doze mai mari⁶. Pacienții cu răspuns durabil s-au dovedit a fi semnificativ și au fost evidențiate îmbunătățiri semnificative ale calității vieții globale (referitor la greață, durere, diaree și simptome gastrointestinale)⁷

- La pacienții cu diaree refractară legată de CS, telotristatul poate fi recomandat ca tratament suplimentar la terapia cu analog de somatostatină (ASS).

6. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

Evaluările internaționale din Franța, Marea Britanie, Scoția și Germania pentru DCI **Telotristat** în *tratamentul diareii din cadrul sindromului carcinoid, în combinație cu terapia cu analog de somatostatină (ASS), la adulții care nu sunt controlați în mod corespunzător prin terapia cu ASS*, sunt listate în tabelul următor:

Tabel 1: Concluziile rapoartelor de evaluare internațională a medicamentului Telotristat cu indicația menționată mai sus:

Autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale	Data	Referința	Concluzii raport
HAS	23.01.2019		Beneficiu terapeutic scăzut
SMC	04.05.2018	SMC1327/18	Este acceptat pentru utilizare restricționată în NHS Scoția
G-BA	05.04.2018		Beneficiul terapeutic adițional necuantificabil

7. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că **Telotristat** este rambursat în **12** state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Danemarca, Finlanda, Germania, Grecia, Irlanda, Luxemburg, Olanda, Slovacia, Suedia și Regatul Unit al Marii Britanii-Scotia. Detalii sunt prezentate în tabelul următor:

Țara	Compensare (da/nu)	Nivel de compensare	Condiții de prescriere (inclusiv restricții) (da/nu)	Protocol de prescriere
Austria	DA	100%	Restricții conform RCP	Conform RCP
Belgia	DA	100%	Restricții conform RCP	Compensare garantată după cea mai mare doză de SSA
Danemarca	DA	100%	Restricții conform RCP	Conform RCP
Finlanda	DA	100%	Restricții conform RCP	Conform RCP
Germania	DA	100%	Restricții conform RCP	Conform RCP
Grecia	DA	100%	Restricții conform RCP	Conform RCP
Luxemburg	DA	100%	Restricții conform RCP	Conform RCP
Olanda	DA	100%	Restricții conform RCP	Conform RCP
Slovacia	DA	100%	Restricții conform RCP	Conform RCP
Suedia	DA	100%	Restricții conform RCP	Conform RCP



UK- Scoția	DA	100%	Restricții conform RCP	Conform RCP
------------	----	------	------------------------	-------------

8. PUNCTAJ OBȚINUT

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	55
Statutul de compensare al DCI Telotristat în statele membre ale UE – 12 state	20
TOTAL PUNCTAJ	75

9. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Telotristat** pentru indicația: *”Tratamentul diareii din cadrul sindromului carcinoid, în combinație cu terapia cu analog de somatostatină (ASS), la adulții care nu sunt controlați în mod corespunzător prin terapia cu ASS”*, întrunește punctajul de **admitere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

10. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Telotristat** pentru indicația: *”Tratamentul diareii din cadrul sindromului carcinoid, în combinație cu terapia cu analog de somatostatină (ASS), la adulții care nu sunt controlați în mod corespunzător prin terapia cu ASS”*.

9. REFERINTE

- 1- RCP Xermelo; https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191119146164/anx_146164_ro.pdf
- 2- https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/xermelo-epar-summary-public_ro.pdf
- 3- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu309661>
- 4- Stephan Petersenn, Christian A. Koch Neuroendocrine neoplasms – still a challenge despite major advances in clinical care with the development of specialized guidelines 26 February 2018
- 5- Kulke MH, Horsch D, Caplin ME et al. Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. J Clin Oncol 2017; 35: 14-23.



MINISTERUL SĂNĂȚĂII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

- 6- Pavel M, Gross DJ, Benavent M et al. Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. *Endocr Relat Cancer* 2018; 25: 309-322.
- 7- Pavel M, Cella D, Beaumont JL et al. Relationship between symptoms and healthrelated quality of life benefits in patients with carcinoid syndrome: Post-hoc analyses from TELESTAR. *Ann Oncol* 2017; 28: v142-157.

Raport finalizat în data de: 25.05.2020



Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu