

La recherche clinique : les essais thérapeutiques (contraintes, bénéfiques, aspects réglementaires ...)



Dr Julien Hadoux – Gustave Roussy, Villejuif



Sommaire

- La recherche clinique: généralités
- Les essais thérapeutiques: de l'idée au médicament
- La réglementation
- Les recherches non médicamenteuses
- En résumé

La recherche clinique: généralités

La recherche clinique essaie de répondre à des questions médicales/scientifiques

1. Peut-on améliorer le traitement?

→ essai clinique/thérapeutique

2. Peut-on améliorer nos connaissances cliniques?

→ Cohorte observationnelle prospective

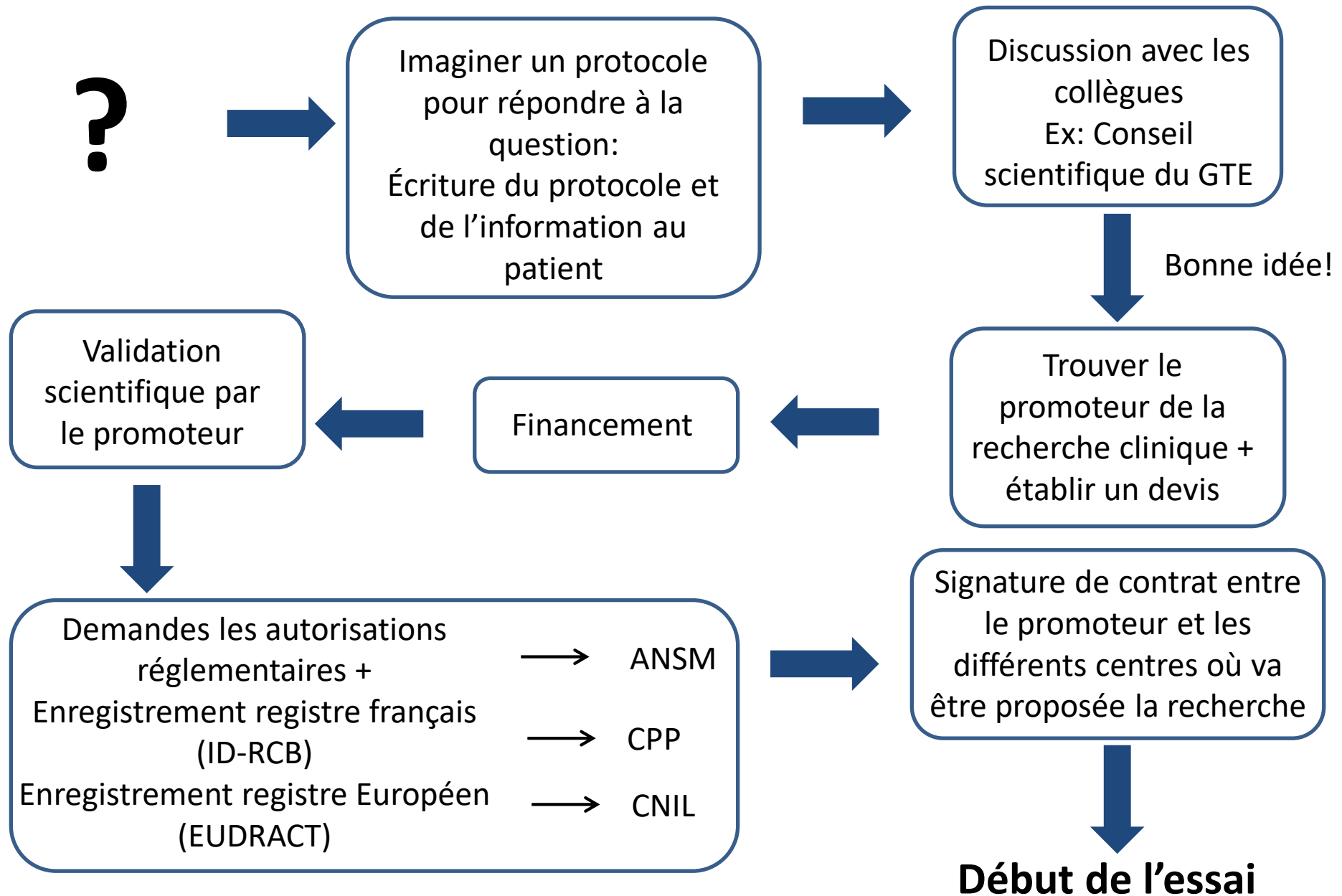
→ Étude rétrospective (sur dossier)

3. Peut-on mieux comprendre les mécanismes de la maladie?

→ Recherche translationnelle

→ Recherche fondamentale

La naissance d'un protocole...



Les acteurs de la recherche clinique

- Promoteur
- Investigateur(s)
- ARC: attaché de recherche clinique
- IRC: Infirmière de recherche clinique
- Protocole
- CRF (Case Report Form)

Les Bonnes Pratiques Cliniques

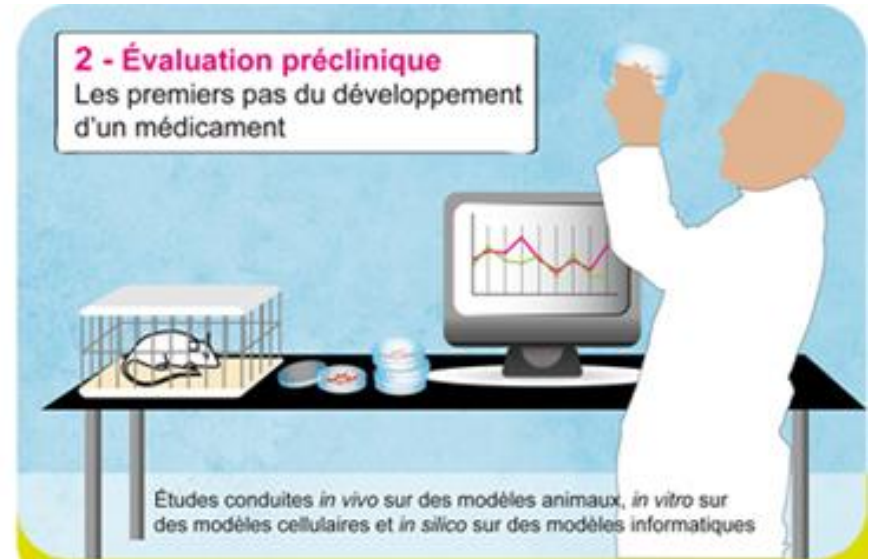
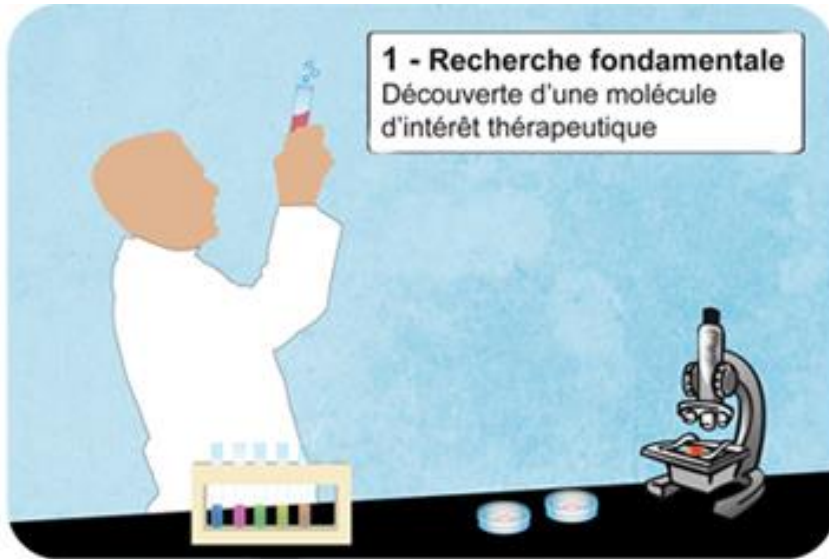
Ensemble de règles qui définissent les responsabilités du promoteur et de l'investigateur.

- Garantir la qualité et la crédibilité des données
- Protéger les droits et l'intégrité des personnes qui y participent

**De l'idée au
médicament...**

**... du médicament
au protocole**

1. Recherche pré-clinique

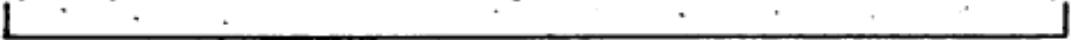


- Mettre en évidence d'une anomalie de la tumeur, d'une molécule, d'un mécanisme biologique
- Trouver une molécule potentiellement active sur cette anomalie

- Tester le médicament sur des cellules en culture
- Tester le médicament sur des modèles animaux

Janvier 1973: découverte de la somatostatine

H-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH



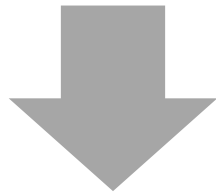
The synthetic replicaté is biologically active.

« Une protéine a été isolée de l'hypothalamus de mouton qui, à une concentration très faible, inhibe la sécrétion de l'hormone de croissance humaine et du rat in vitro (sur des cellules en culture) et in vivo (après injection chez le rat). La version sythétique de cette protéine est active de la même manière que la version naturelle »

*Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemin R.
Science. 1973 Jan 5;179(4068):77-9.*

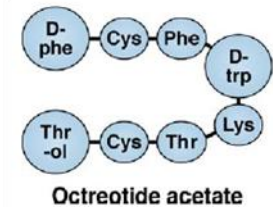
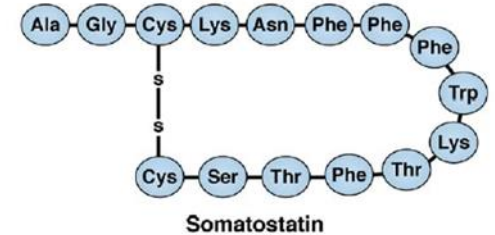
1973: Somatostatine humaine naturelle

H-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH



1982: Synthèse du premier analogue: SMS 201-995

D-Phe- Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys -Thr(ol)



Öberg et al, GASTROENTEROLOGY 2010

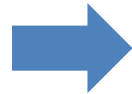
Compound	Substituents		Relative potencies GH-inhibition		
	A	B	<u>in vivo</u> ¹⁾	(72) ²⁾	<u>in vitro</u>
SRIF	-	-	100	(72) ²⁾	100
1	H-	-NH ₂	1.4	(3)	< 0.1
2	H-	-D-Ser(NH ₂)	3.3	(3)	< 0.1
3	D-Phe-	-NH ₂	165	(2)	4
4	D-Phe-	-D-Ser(NH ₂)	680	(3)	12
5	D-Phe-	-D-Thr(NH ₂)	1160	(2)	47
6	D-Phe-	-Ser(ol)	2800	(3)	19
7	D-Phe-	-Phe(ol)	560	(2)	32
8	D-Phe-	-D-Thr(ol)	1100	(1)	54
SMS 201-995	D-Phe-	-Thr(ol)	7000	(14)	300

Bauer W, Briner U, Doepfner W,
Haller R, Huguenin R, Marbach
P, Petcher TJ, Pless
Life Sci. **1982 Sep**
13;31(11):1133-40.

2. Recherche clinique

Phase 1:

- Quelle est la bonne dose?
- Quels ont les effets secondaires?
- Quels sont les effets du médicaments?



Phase 2:

- Evaluer l'efficacité
- Evaluer les effets secondaires



Phase 3:

- Prouver l'intérêt du médicament par rapport aux traitements existants ou au placebo
- Vérifier la fréquence et la nature des effets secondaires



10 à 50 patients

20 à 100 patients

100 à > 1000 patients

Aspects réglementaires: la de bioéthique de 2004 et la loi Jardé de 2012

Les 3 catégories de recherche impliquant la personne humaine

Type 1: Recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle

- Recherches portant sur médicament (y compris faible niveau d'intervention)
- Autres recherches (DM ; HPS)

Type 2: Recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales

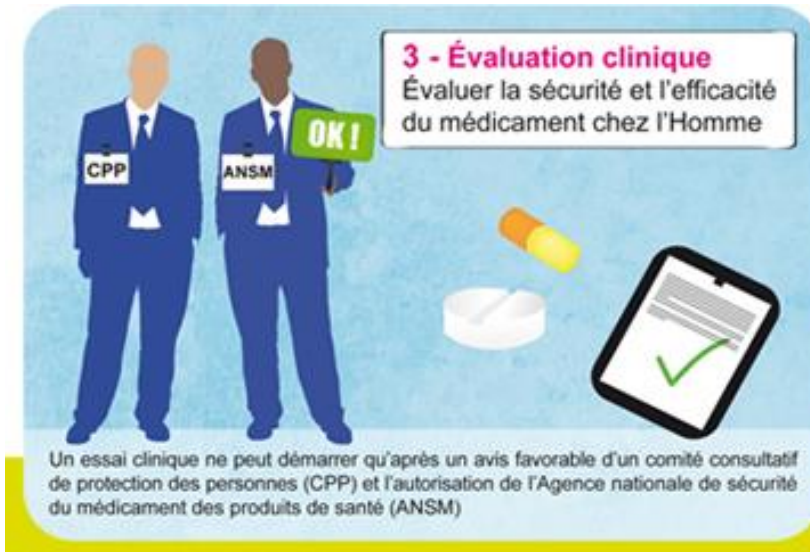
Liste fixée par l'Arrêté du 12 Avril 2018

Type 3: Recherches non-interventionnelles

Recherches qui comportent un ou plusieurs actes ou procédures réalisés conformément à la pratique courante.

Liste fixée par Arrêté du 12 Avril 2018

Aspects réglementaires



Avant toute chose:

- Accord ANSM
- Accord CNIL
- Accord CPP
- Inscription

Les comités de protection des personnes:

loi du 9 août 2004 portant sur la recherche biomédicale chez l'homme

14 membres titulaires et 14 suppléants.:

7 membres appartenant au **monde médical**, médecins qualifiés en matière de recherche (4, dont un méthodologiste au moins), médecin généraliste (1), pharmacien (1) et infirmier(e)s (1);

7 membres de la « **société civile** », dont un qualifié en matière d'éthique, un qualifié dans le domaine social, un psychologue, deux juristes et deux représentants d'associations agréées de malades ou d'usagers du système de santé.

RECHERCHES IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE

NON INTERVENTIONNELLES

TYPE 3 : OBSERVATIONNELLES

Pré requis :

- * Promoteur
- * N° enregistrement
- * Avis CPP
- * Notification ANSM (résumé + avis CPP)
- * Information et droit d'opposition
- * MR003 ou MR002 ou CNIL
- * Notification SAE/AESI conformément au protocole
- * Pas de RAS

Particularités :

Personnes ne bénéficiant pas de la Séc. Sociale peuvent participer

INTERVENTIONNELLES

TYPE 2 : A RISQUES ET CONTRAINTES MINIMES

Pré requis :

- * Promoteur
- * N° enregistrement
- * Avis CPP
- * Notification ANSM (résumé + avis CPP)
- * Information écrite et consentement écrit
- * Assurance
- * MR001 ou CNIL
- * Notification SAE/AESI sans délai
- * Déclaration SUSARS :
 - Fatal / MP : sans délai
 - Autres : 15 jours
- * Pas de RAS

Particularités :

En pédiatrie : un seul parent peut signer

TYPE 1 : QUI COMPORTENT UNE INTERVENTION SUR LA PERSONNE NON JUSTIFIÉE PAR SA PRISE EN CHARGE

Pré requis :

- * Promoteur
- * N° enregistrement (ID-RCB ou EudraCT)
- * Avis CPP
- * Autorisation ANSM
- * Information écrite et consentement écrit
- * Assurance
- * MR001 ou CNIL
- * Notification SAE/AESI sans délai
- * Déclaration SUSARS :
 - Fatal / MP : sans délai
 - Autres : 15 jours
- * RAS

Essais cliniques

Phase 1:

- Quelle est la bonne dose?
- Quels ont les effets secondaires?
- Quels sont les effets du médicaments?



10 à 50 patients

Octobre 1984: premières injection de sandostatine chez l'homme

LONG-ACTING AND SELECTIVE SUPPRESSION OF GROWTH HORMONE SECRETION BY SOMATOSTATIN ANALOGUE SMS 201-995 IN ACROMEGALY

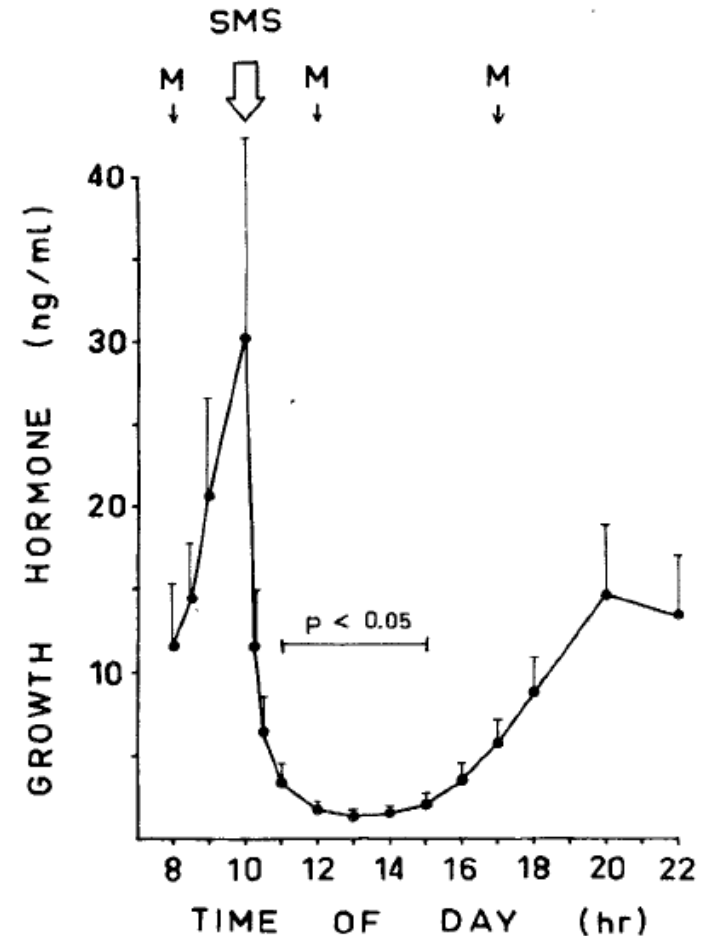
G. PLEWE
U. KRAUSE

J. BEYER
M. NEUFELD

E. DEL POZO

Department of Endocrinology, School of Medicine, University of Mainz, West Germany; and Experimental Therapeutics Department, Sandoz, Basle, Switzerland

- Phase I SMS201-995 7 patients acromégales
- Diminution de la GH durant 9h après injection de 50 µg chez 6 patients

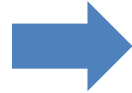


Plewe G, Beyer J, Krause U, Neufeld M, del Pozo E. Lancet. 1984 Oct 6;2(8406):782-4.

Essais cliniques

Phase 1:

- Quelle est la bonne dose?
- Quels ont les effets secondaires?
- Quels sont les effets du médicaments?



Phase 2:

- Evaluer l'efficacité
- Evaluer les effets secondaires



10 à 50 patients

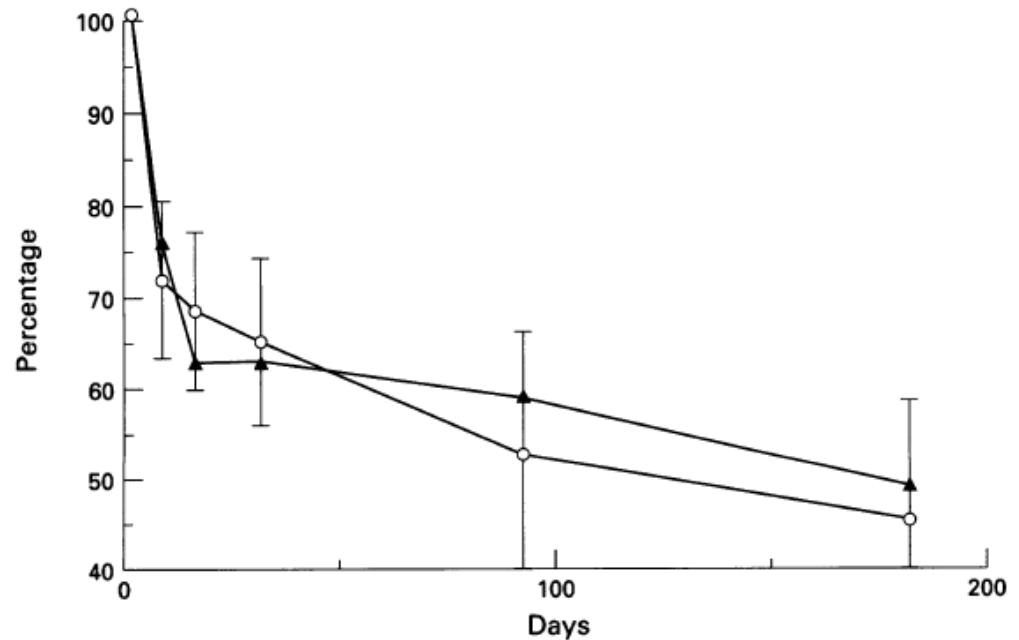
20 à 100 patients

Août 1996: étude de phase II chez les patients atteints de TNE du lanréotide (somatuline)

Gut 1996; 39: 279–283

Treatment of the carcinoid syndrome with the longacting somatostatin analogue lanreotide: a prospective study in 39 patients

- Étude de phase II
- Lanreotide 30 mg tous les 14 jours
- 39 patients
- 25 TNE digestives
- Diminution des flushs
- Diminution des diarrhées
- Diminution des 5 HIA urinaires des 24h



Ruszniewski P1, Ducreux M, Chayvialle JA, Blumberg J, Cloarec D, Michel H, Raymond JM, Dupas JL, Gouerou H, Jian R, Genestin E, Bernades P, Rougier P. Gut. 1996 Aug;39(2):279-83.

Essais cliniques

Phase 1:

- Quelle est la bonne dose?
- Quels ont les effets secondaires?
- Quels sont les effets du médicaments?



Phase 2:

- Evaluer l'efficacité
- Evaluer les effets secondaires



Phase 3:

- Prouver l'intérêt du médicament par rapport aux traitements existants ou au placebo
- Vérifier la fréquence et la nature des effets secondaires



10 à 50 patients

20 à 100 patients

100 à > 1000 patients

ÉTUDE DE PHASE III RANDOMISÉE CONTRE PLACEBO EN DOUBLE AVEUGLE

Définition:

- Randomisation = tirage au sort
- Double aveugle: ni le médecin ni le patient ne savent quelle substance est administrée
- Placebo: substance inerte sans principe actif

Pourquoi tout ça?

Pourquoi un tirage au sort?

Table 1. Baseline Demographic and Disease Characteristics of the Patients (Intention-to-Treat Population).*

Variable	Lanreotide (N= 101)	Placebo (N= 103)
Male sex — no. (%)	53 (52)	54 (52)
Age — yr	63.3±9.8	62.2±11.1
Time since diagnosis — mo		
Mean	32.6±46.1	34.4±41.4
Median	13.2	16.5
Prior treatment for neuroendocrine tumor — no. (%)	16 (16)	16 (16)
Primary tumor resected — no. (%)	40 (40)	39 (38)
Origin of neuroendocrine tumor — no. (%)†		
Pancreas	42 (42)	49 (48)
Midgut	33 (33)	40 (39)
Hindgut	11 (11)	3 (3)
Unknown or other	15 (15)	11 (11)
Tumor progression — no. (%)	4 (4)	5 (5)
Tumor grade — no. (%)‡		
1: Ki-67 0–2%	69 (68)	72 (70)
2: Ki-67 3–10%	32 (32)	29 (28)
Data missing	0	2 (2)

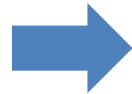
LE PLACEBO

- **Est-ce que faire quelque chose est plus bénéfique que ne rien faire?**
- Substance inerte sans principe actif
- Permet de mesurer l'activité basale, sans traitement, de la maladie
- Permet de prouver l'activité du médicament testé
- Utilisé uniquement en l'absence de traitement de référence dans l'indication thérapeutique étudiée.
- Dur à accepter...
 - Cross over (les patients traités par placebo reçoivent ensuite le médicament)
 - Tirage au sort déséquilibré

Recherche clinique

Phase 1:

- Quelle est la bonne dose?
- Quels ont les effets secondaires?
- Quels sont les effets du médicaments?



Phase 2:

- Evaluer l'efficacité
- Evaluer les effets secondaires



Phase 3:

- Prouver l'intérêt du médicament par rapport aux traitements existants ou au placebo
- Vérifier la fréquence et la nature des effets secondaires



10 à 50 patients

20 à 100 patients

100 à > 1000 patients

October 2009

Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective,
Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the
Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic
Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the
PROMID Study Group

*Anja Rinke, Hans-Helge Müller, Carmen Schade-Brittinger, Klaus-Jochen Klose, Peter Barth, Matthias Wied,
Christina Mayer, Behnaz Aminossadati, Ulrich-Frank Pape, Michael Bläker, Jan Harder, Christian Arnold,
Thomas Gress, and Rudolf Arnold*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Juillet 2014

ORIGINAL ARTICLE

Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors

Martyn E. Caplin, D.M., Marianne Pavel, M.D., Jarosław B. Ćwikła, M.D., Ph.D.,
Alexandria T. Phan, M.D., Markus Raderer, M.D., Eva Sedláčková, M.D.,
Guillaume Cadiot, M.D., Ph.D., Edward M. Wolin, M.D., Jaume Capdevila, M.D.,
Lucy Wall, M.D., Guido Rindi, M.D., Ph.D., Alison Langley, M.Sc.,
Séverine Martinez, B.Sc., Joëlle Blumberg, M.D.,
and Philippe Ruszniewski, M.D., Ph.D., for the CLARINET Investigators*

La sécurité des soins dans les essais cliniques

- Critères d'inclusion et de non inclusion pour éliminer les contre-indications
- Visites rapprochées au début du protocole.
- Recueil des effets secondaires et gradation du grade 1 au grade 4 selon une classification internationale.
- La conduite à tenir face aux évènements indésirables est pré-déterminée par le protocole.
- Les adaptations/interruptions de dose sont pré-déterminées par le protocole.
- Les effets indésirables graves sont déclarés dans les 48h
- Comité de pilotage de l'essai qui surveille le taux et la gravité des effets indésirables.

Objectif final: l'Autorisation de mise sur le marché et le remboursement du traitement pour les patients

- Méthodologie scientifique rigoureuse: étude de phase III, randomisée, en double aveugle
- Résultat positif, cliniquement significatif.
- Toxicité potentielle du médicament jugée acceptable et pouvant être gérée en pratique médicale courante

Le niveau de preuve

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins. Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Recherche
fondamentale

10 000
molécules

Développement
pré-clinique

250
molécules

Développement
clinique:

- Phase 1
- Phase 2
- Phase 3

5
molécules

Accord réglementaire



1 Médicament

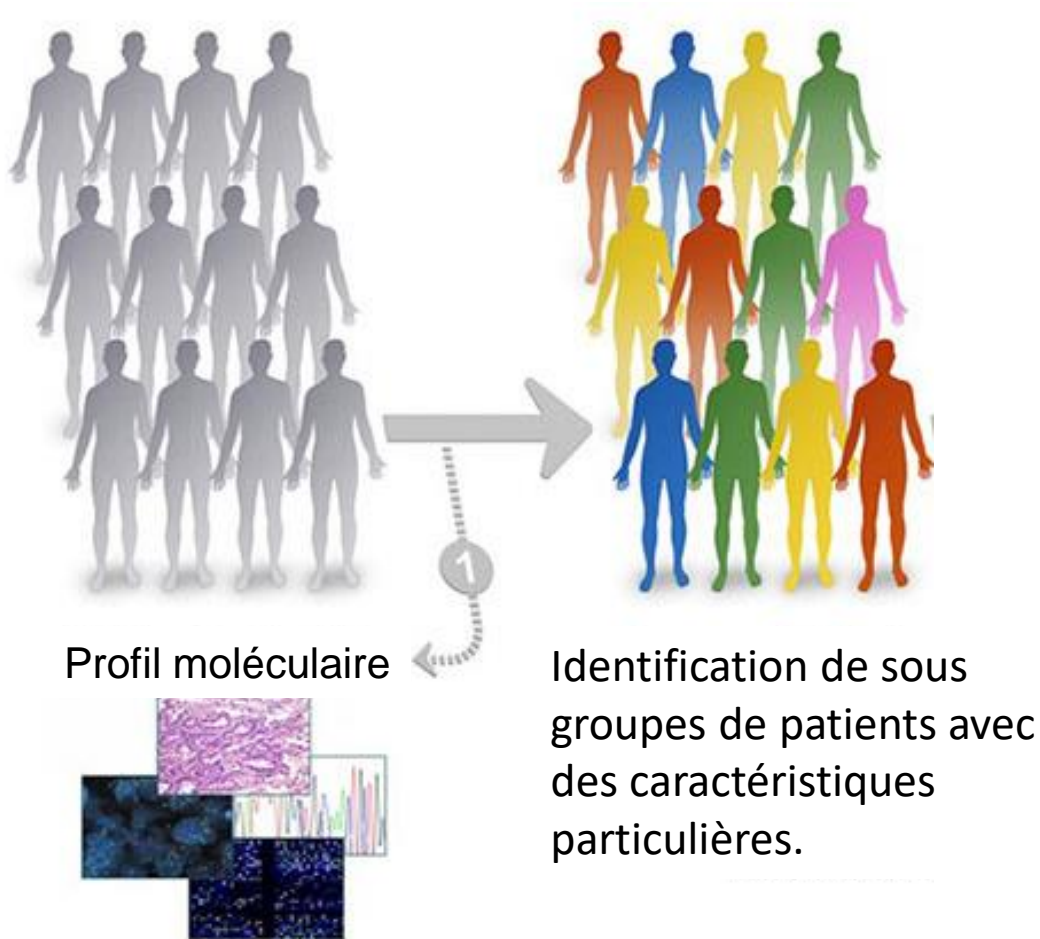


Patients atteints de TNE



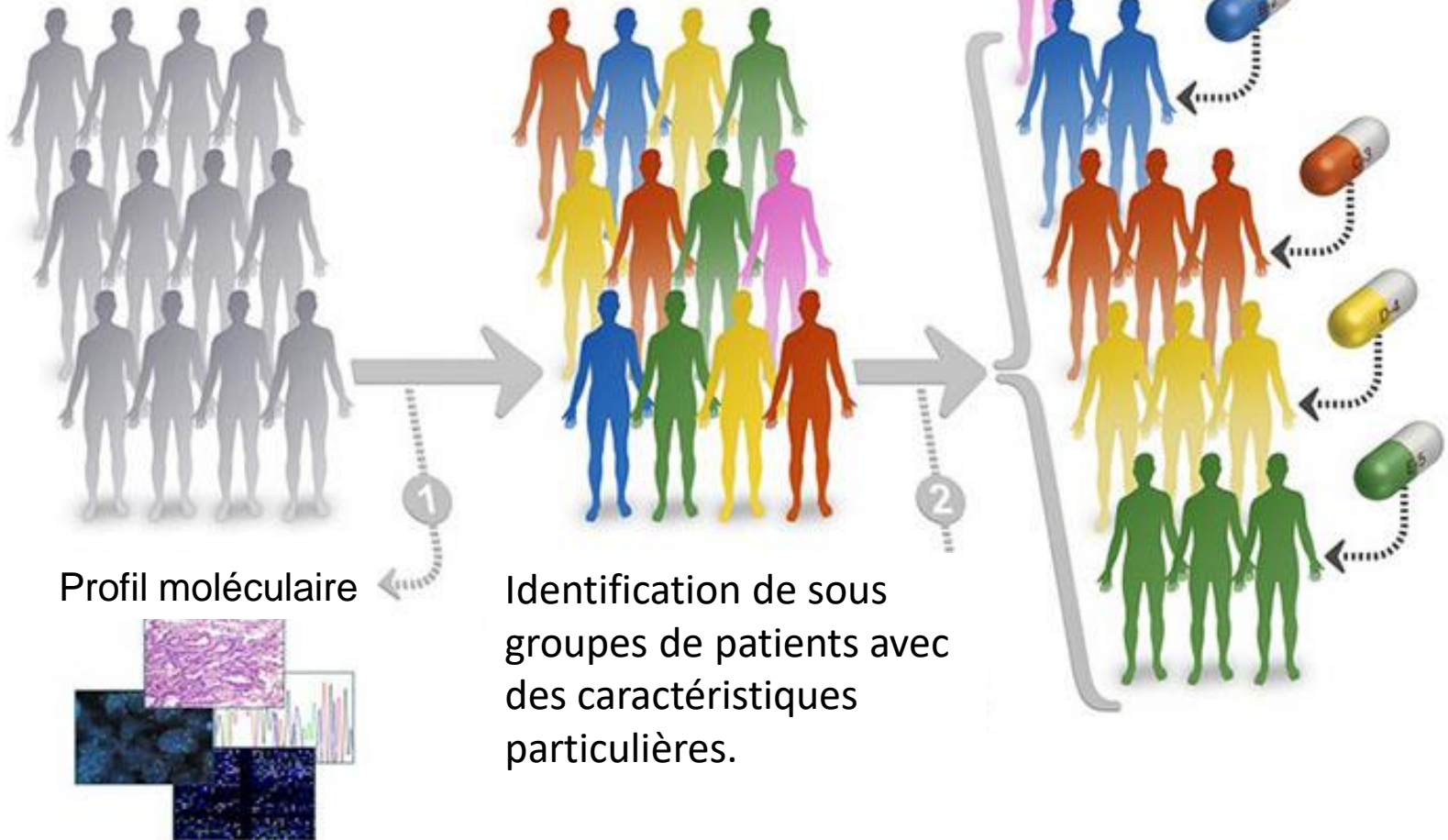
Médicament

Médecine personnalisée



= Biopsie pour analyser les caractéristiques particulières de la tumeur

Médecine personnalisée

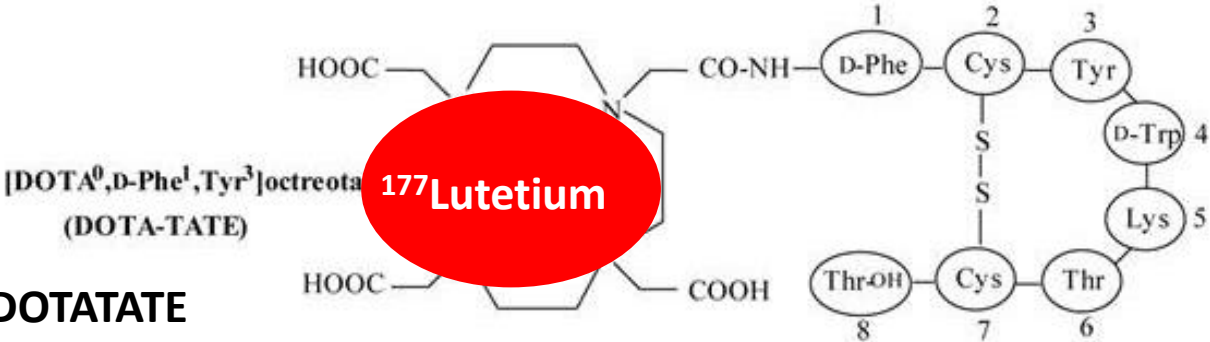


Profil moléculaire

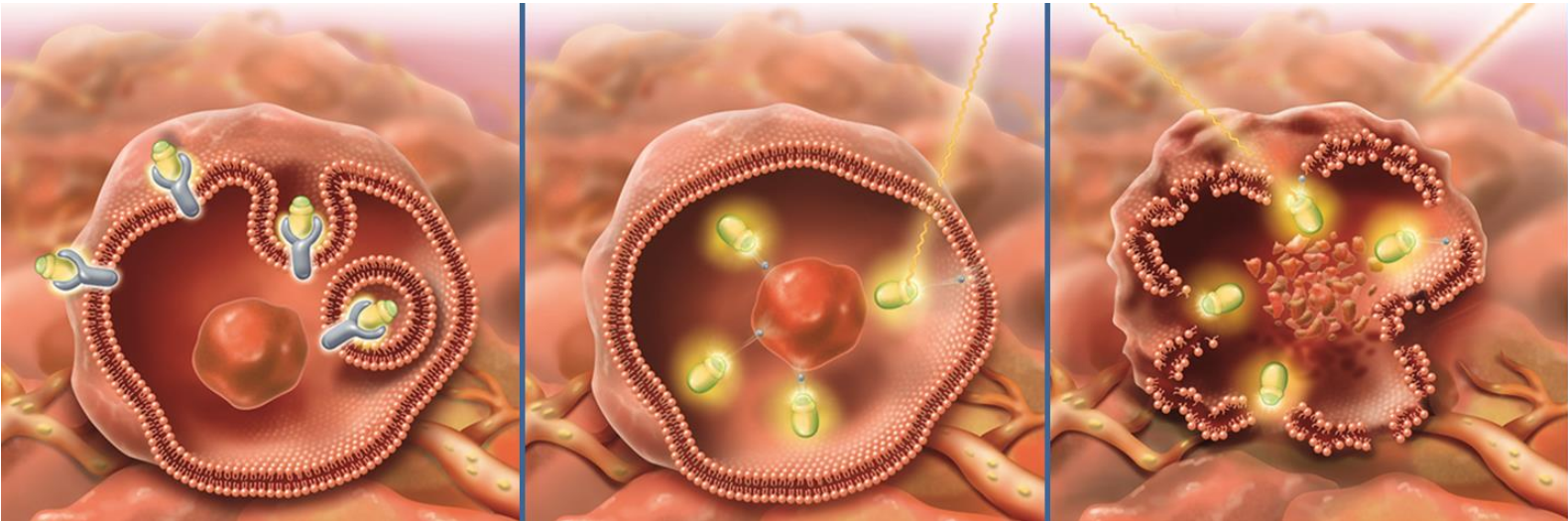
Identification de sous groupes de patients avec des caractéristiques particulières.

= Biopsie pour analyser les caractéristiques particulières de la tumeur

Exemple du lutathera



ANT (MIP)
⁶⁸Ga-DOTATOC



Le lutathera: l'expérience rétrospective de Rotterdam

n= 696 patients hollandais traités au¹⁷⁷Lu-DOTATATE

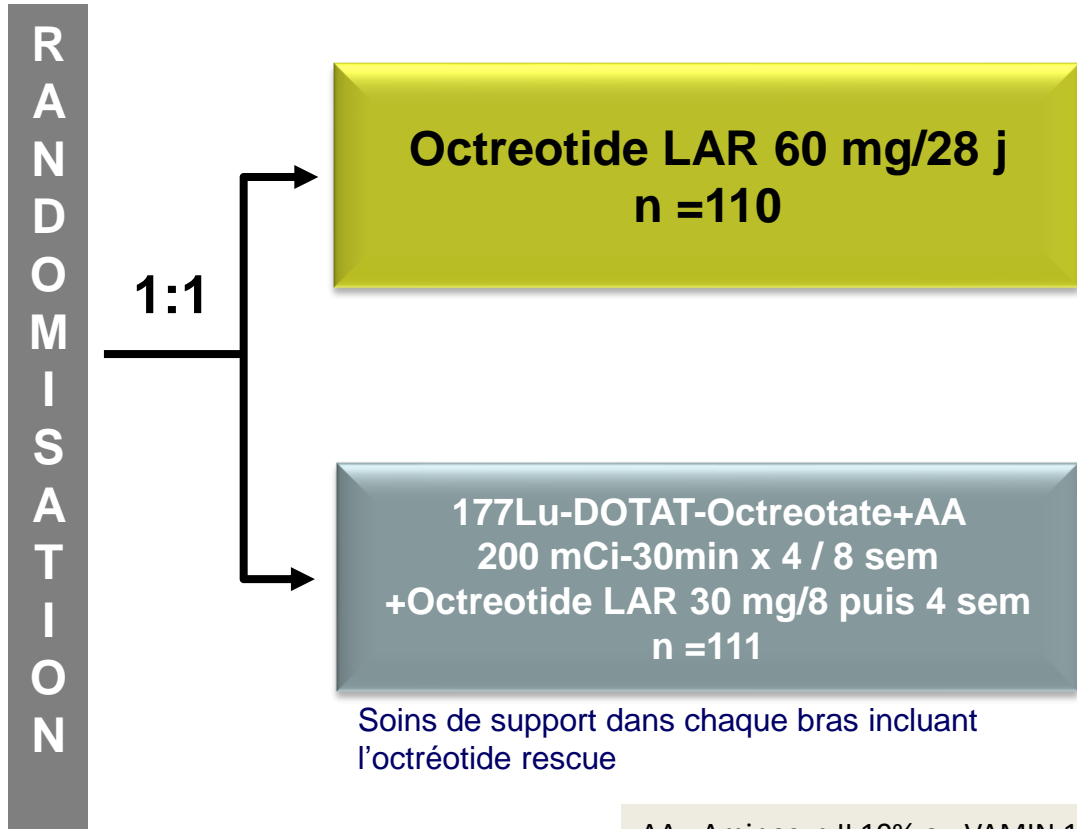
Primary NET location	Total no of pts	CR No. of pts (%)	PR No. of pts (%)	SD No. of pts (%)	PD No. of pts (%)	NE No. of pts (%)	Median PFS (months)
Midgut	181	2 (1)	55 (30)	99 (55)	16 (9)	9 (5)	30
Non-PD	32	0 (0)	10 (31)	18 (56)	3 (9)	1 (3)	24
PD	94	1 (1)	28 (30)	50 (53)	9 (10)	6 (6)	29
Hindgut	12	0 (0)	4 (33)	6 (50)	1 (8)	1 (8)	29
Pancreatic	133	6 (5)	66 (50)	40 (30)	17 (13)	4 (3)	30
Non-PD	21	1 (5)	9 (43)	10 (48)	1 (5)	0 (0)	31
PD	66	2 (3)	36 (55)	15 (23)	10 (15)	3 (5)	31
Functional	21	1 (5)	12 (57)	4 (19)	3 (14)	1 (5)	30
Nonfunctional	112	5 (4)	54 (48)	36 (32)	14 (13)	3 (3)	30
Bronchial	23	0 (0)	7 (30)	7 (30)	6 (26)	3 (13)	20
Other foregut ^a	12	1 (8)	4 (33)	5 (42)	2 (17)	0 (0)	25
Unknown	82	0 (0)	29 (35)	35 (43)	11 (13)	7 (9)	29
Total	443	9 (2)	165 (37)	192 (43)	53 (12)	24 (5)	29

- Efficacité retrouvée quelque soit l'origine de la TNE
- Pas uniquement dans l'intestin grêle
- MAIS, ce n'est pas une étude prospective et il n'a pas eu de comparaison à un autre standard → **est ce que le lutathera est vraiment plus efficace**

Phase III Netter 01: Est ce que le lutathera est plus efficace qu'une dose augmentée de sandostatine en cas de TNE iléale métastatique progressive?

Tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle

- Inoperable
- SRS positive >1
- OMS 2010 Grade 1-2
- Progressing RECIST within 3 yrs
- OC LAR 20-30/3-4 sem , 12 weeks
- WHO PS ≤2



Résultat principal: le lutathera réduit le risque de progression de la maladie de 79% par rapport à la sandostatine à dose augmentée.

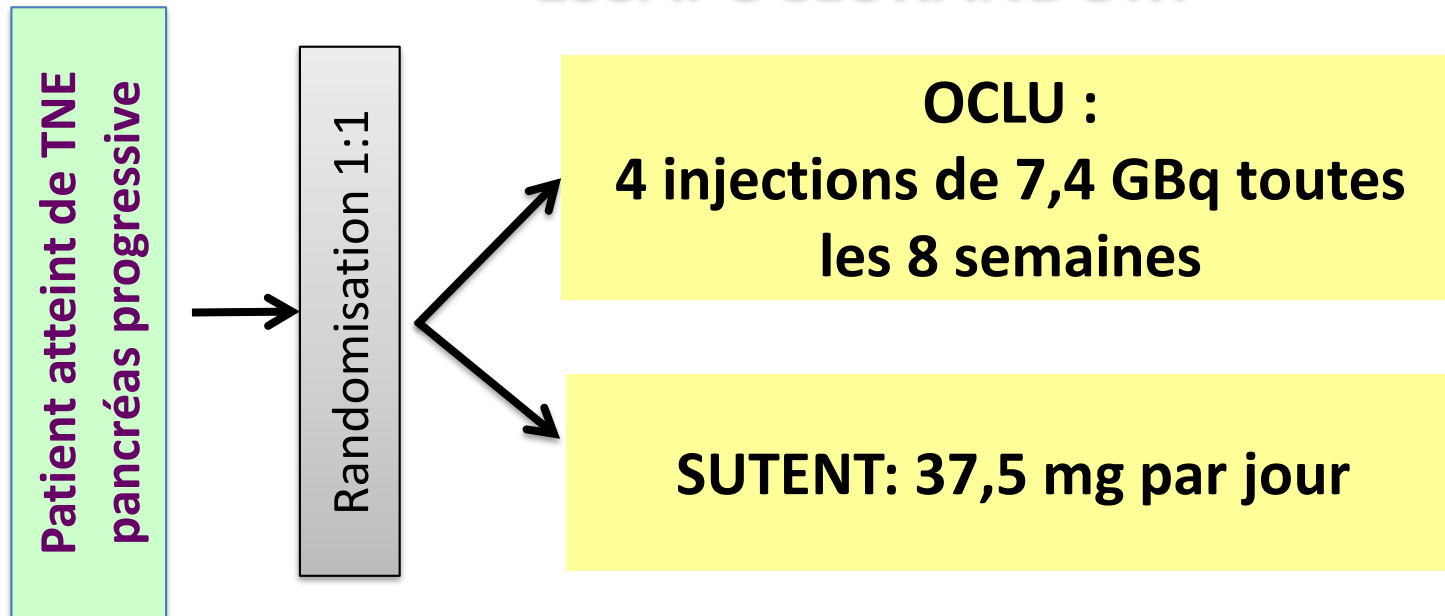
Exemple du lutathera

L'AMM et le remboursement a été accordée pour les TNE de l'intestin grêle par l'agence française du médicament MAIS pas pour les TNE du pancréas ou d'autres origines.

Il faut des études complémentaires prospectives et randomisées pour renforcer le niveau de preuve et « convaincre » l'agence française du médicament de donner l'AMM et de rembourser le médicament.

Est-ce que le lutathera est plus efficace que le sunitinib (ou le contraire) chez les patients atteints de TNE du pancréas?

ESSAI OCLURANDOM



- **Objectif principal** : évaluer le pourcentage de patients dont la maladie n'aura pas progressé après 12 mois
- 80 patients seront traités selon le protocole

Les études cliniques non interventionnelles

- L'objectif est de mieux connaître la maladie ou un de ses aspects
- On enregistre les données cliniques, biologiques, d'imagerie médicales... au fur et à mesure du suivi médical
- Les éléments enregistrés sont les éléments et résultats habituels de la prise en charge normale
- Pas de changement dans la pratique habituelle

Ex: cohorte CRUSOE d'étude du cœur chez les patients atteints de TNE sécrétant les 5 HIA ou ayant une anomalie cardiaque:

- Enregistrement des données relatives à la TNE
- Enregistrement des données des examens cardiovasculaires
- OBJECTIF: décrire le retentissement cardiaque des TNE pour ensuite mieux prendre en charge/prévenir



Hospices Civils de Lyon

Cohorte française sur l'Atteinte Carcinoïde Cardiaque (ACC)

ACRONYME : CRUSOÉ - NETs : CaRdiac UltraSonic OutcomEs – NETs

Protocole impliquant la personne humaine non interventionnel du 3°

Version 2 du 15/03/2018

Promoteur :	Hospices Civils de Lyon BP 2251 3 quai des Célestins, 69229 LYON cedex 02
Coordonnateur :	Dr. Catherine LOMBARD-BOHAS Service Oncologie Médicale Hôpital Edouard Herriot/Groupement Hospitalier Centre Pav E 1 ^{er} étage 5 place d'Arsonval 69437 Lyon Cedex 3 Tél : 04 72 11 91 67 ; Fax : 04 72 11 91 53 Email : catherine.lombard@chu-lyon.fr
Co-coordonnateur :	Dr Laurent FRANÇOIS Service de cardiologie – exploration fonctionnelle cardiovasculaire Hôpital Louis Pradel / Groupement Hospitalier Est Cardiologie E 28, Avenue Doyen Lépine 69500 Bron Tél : 04 72 35 71 62 ; Fax : 04 72 11 93 62 Email : laurent.francois@chu-lyon.fr

Code promoteur : 69HCL17_0700

N°IDRCB : 2018-A00037-48

Numéro d'enregistrement clinicaltrials.gov : *NCTXXXXXX*

Avis favorable du CPP OUEST VI le : 03/04/2018

Exemple de retombées attendues d'une étude non interventionnelle

Le **bénéfice attendu** pour les patients est d'avoir un suivi coordonné cardiologique et oncologique avec une **standardisation des examens proposés en se référant aux données de bonne pratique proposées dans la littérature** et en bénéficiant d'une expertise particulière en terme de suivi cardiologique. La pertinence et la reproductibilité des examens, le **suivi par des cardiologues connaissant cette atteinte cardiaque** rare et spécifique sont garants d'une prise en charge de qualité pour le patient permettent au vu des données actuelles de la science d'éviter toute perte de chance éventuelle.

Les **patients** par ailleurs ne seront **pas soumis à des explorations complémentaires inutiles**, génératrices de stress, potentiellement de morbidité induite et sources de surcoûts non justifiés.

Ce suivi standardisé permettra à terme de **mieux comprendre la pathologie carcinoïde cardiaque** : incidence réelle dans une population multicentrique suivie de façon homogène, facteurs de survenue et de progression de cette atteinte cardiaque, incidence réelle à un recours chirurgical, morbi/mortalité de la chirurgie cardiaque sur le territoire national, survie des patients en fonction de l'existence ou non de cette atteinte, de son évolutivité.

Cette cohorte permettra donc à terme une meilleure connaissance de la pathologie et pourra servir de base à des travaux prospectifs de recherche clinique **visant à optimiser la prise en charge des patients** tant sur le plan de leur surveillance que de leur prise en charge thérapeutique.

Participer à la recherche clinique

- Le protocole a été réfléchi, discuté et conçu à plusieurs intervenants, le plus souvent au sein de groupes coopérateurs (ex:GTE).
- L'objectif est de répondre à une ou des questions précises, d'améliorer les connaissances et la prise en charge.
- Les études peuvent être interventionnelles (ex: essai de médicament) ou non-interventionnelle (ex: chorte).
- Les protocoles doivent être validés par un CPP, par l'ANSM et par la CNIL avant de pouvoir être proposé.
- Le consentement est libre, gratuit et peut être retiré à tout moment.
- Dans le cadre des études interventionnelles, tout est mis en œuvre pour assurer la sécurité des patients
- Recherche académique et pharmaceutiques sont complémentaires.

Réseau RENATEN



Merci pour votre attention

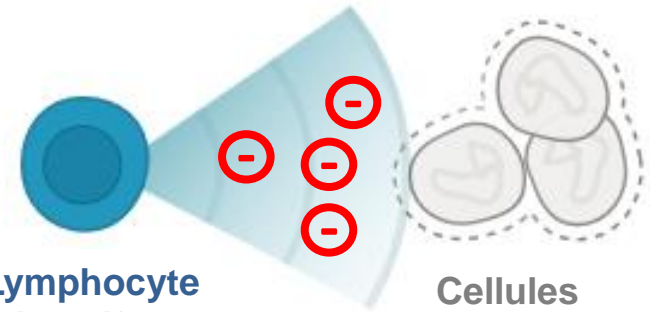


L'immunothérapie

Fonctionnement de l'immunothérapie



1) Le système immunitaire agit comme un radar pour détecter les cellules anormales (infectées, tumorales...)

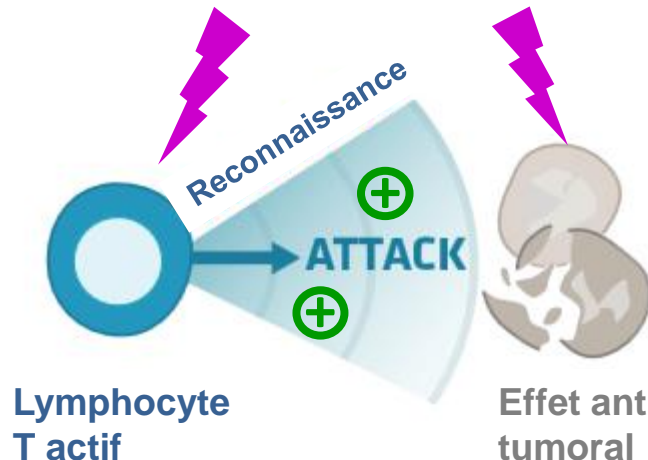


Lymphocyte T inactif

Cellules tumorales « déguisée »

2) Les cellules tumorales sont capables d'échapper au système immunitaire

Immunothérapie



Lymphocyte T actif

Effet anti tumoral

3) L'immunothérapie va « réveiller » le système immunitaire et « révéler » les cellules tumorales pour qu'elles puissent être détruites.

Est-ce que l'immunothérapie est efficace dans les TNE?



Essai ACSé Pembrolizumab (Keytruda®)

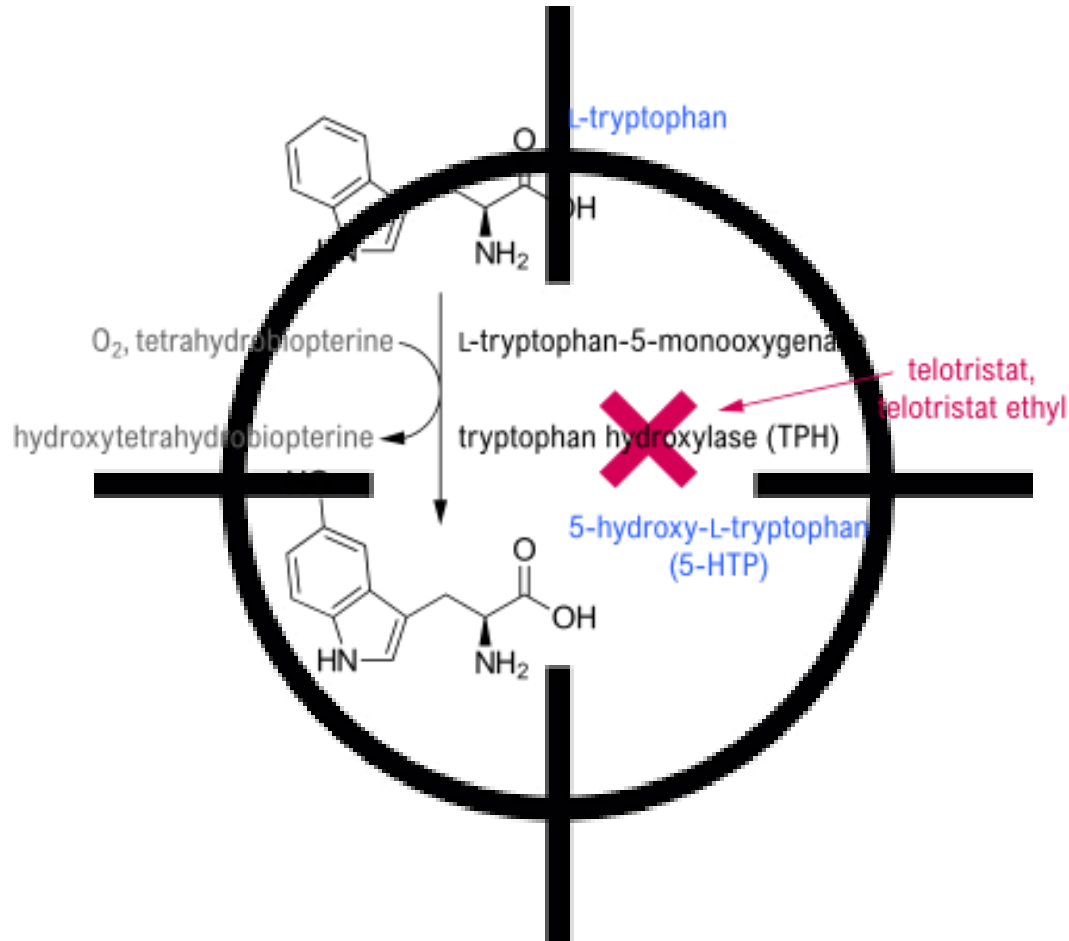
- Pembrolizumab en injection intraveineuse de 200 mg toutes les 3 semaines.
- Cible = PD1 qui est un frein au système immunitaire contre les tumeurs.
- Ouverture prochainement dans de nombreux centres en France.

Traitement du syndrome carcinoïde: Le telotristat ethyl (Xermelo®)

Indication: pour les patients atteints de diarrhées liées au **syndrome carcinoïde** insuffisamment calmées par les analogues de la somatostatine (sandostatine ou somatuline).

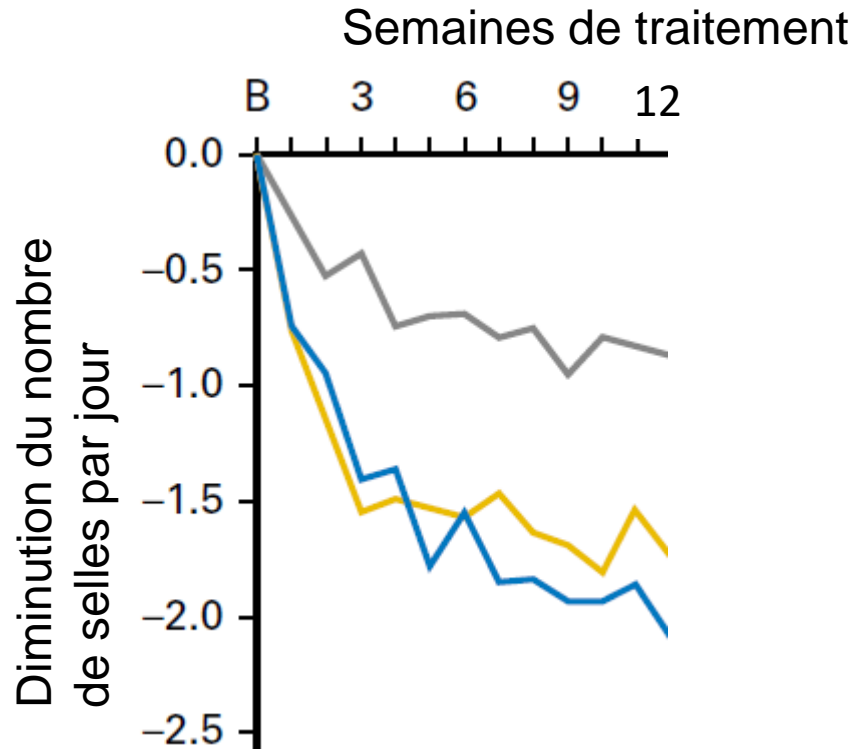
- Comprimés de 250 mg
- À prendre 3 fois par jour pendant les repas
- Arrêter le médicament en cas de constipation
- Effets secondaires : Nausées, Maux de têtes, Irritation du foie, Dépression, Oedèmes, flatulences, perte d'appétit et fièvre.

Traitement du syndrome carcinoïde: Le telotristat ethyl (Xermelo[®])

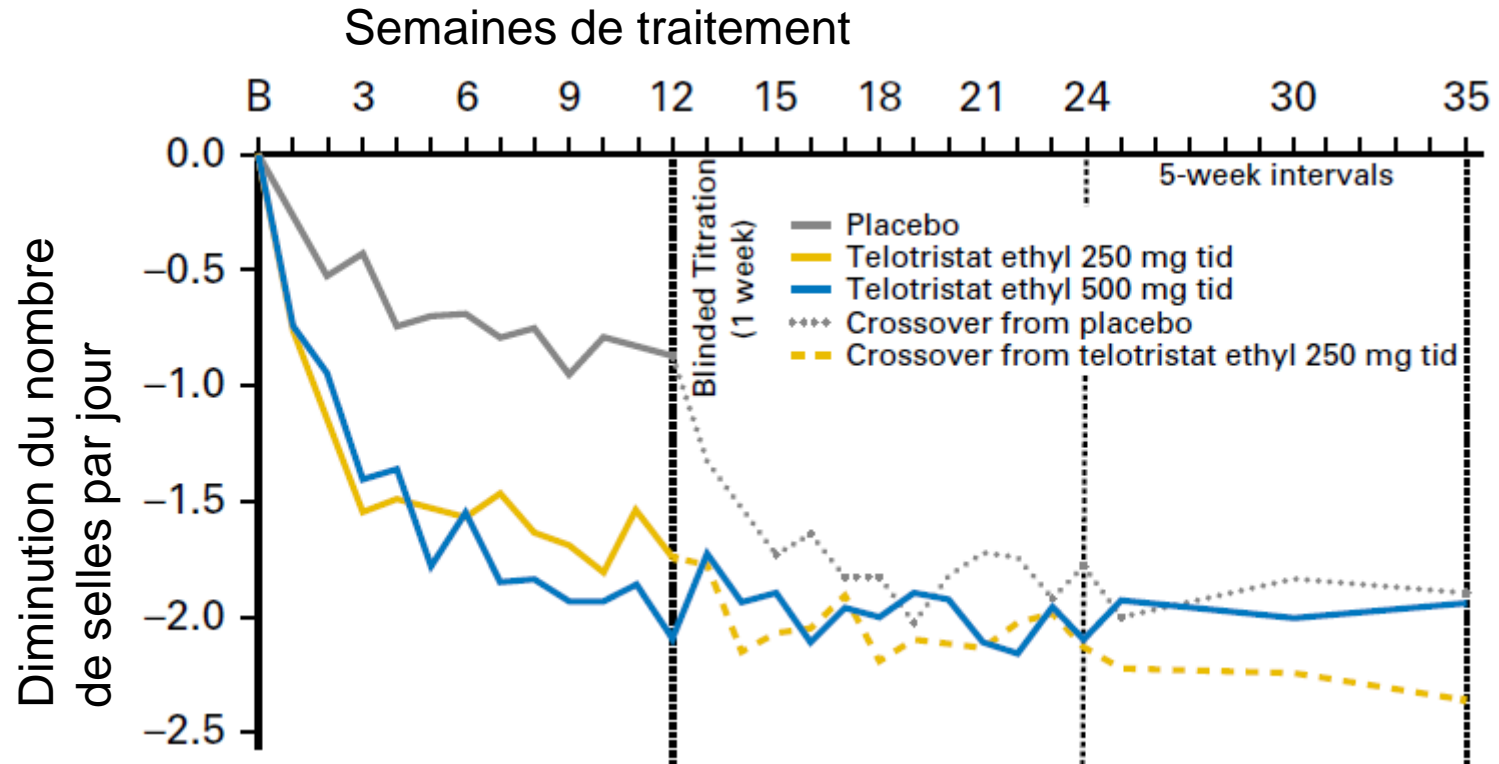


Le médicament empêche la synthèse des hormones responsables du syndrome carcinoïde

Traitement du syndrome carcinoïde: Le telotristat ethyl (Xermelo[®])



Traitement du syndrome carcinoïde: Le telotristat ethyl (Xermelo®)



Le Xermelo a été approuvé aux États Unis mais n'est pas encore disponible en France

