



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE D'AVIS 5 MAI 2021

osilodrostat

ISTURISA 1 mg, comprimé pelliculé

ISTURISA 5 mg, comprimé pelliculé

ISTURISA 10 mg, comprimé pelliculé

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le syndrome de Cushing endogène chez l'adulte.

► Quel progrès ?

Un progrès au même titre que les autres spécialités à base de kétoconazole et métyrapone disponibles dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les traitements doivent être discutés dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire en fonction du diagnostic, du retentissement de la maladie, et des comorbidités.

Dans le syndrome de Cushing, le traitement de première intention consiste en l'exérèse chirurgicale de la tumeur lorsqu'elle est bien définie.

En cas d'échec de la chirurgie, des traitements non médicamenteux peuvent être envisagés, tels que : une réintervention chirurgicale, une radiothérapie hypophysaire, une surrénalectomie bilatérale. Dans le syndrome de Cushing, un traitement médicamenteux à base de kétoconazole ou de métyrapone

est à envisager en post-opératoire en cas d'hypercorticisme persistant, en cas de récurrences, ou d'impossibilité de pratiquer la chirurgie ou de risque opératoire élevé.

Les traitements médicamenteux actuellement utilisés dans le syndrome de Cushing endogène ont pour objectif de contrôler l'hypercorticisme sur le plan biochimique et clinique. Ils peuvent être classés selon leur cible, principalement hypophysaire ou surrénalienne, en sachant que ceux agissant sur l'hypophyse sont réservés à la maladie de Cushing, alors que les médicaments agissant sur la surrénale peuvent être utilisés dans toutes les indications. Selon les experts, leur association peut être intéressante en cas d'hypercorticismes sévères.

Les médicaments à action hypophysaire sont :

- Le pasiréotide (SIGNIFOR) qui dispose d'une AMM uniquement dans le traitement de la maladie de Cushing chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec de la chirurgie.
- La cabergoline, analogue dopaminergique, qui agirait sur la diminution de la sécrétion d'ACTH (adrénocorticotrophine), mais qui est utilisée hors AMM, faute d'étude contrôlée réalisée (les études disponibles sont réalisées avec de faibles effectifs et sur du court terme).

Les médicaments suivants à action surrénalienne (blocage d'enzymes surrénaliennes impliquées dans la sécrétion du cortisol) sont indiqués dans le syndrome de Cushing. La Commission de la Transparence a considéré qu'ils faisaient partie des alternatives dans la stratégie thérapeutique lorsque la chirurgie n'est pas envisageable, après échec d'une chirurgie, ou encore dans les formes d'hypercorticisme sévère. Leur prescription nécessite l'avis d'une équipe pluridisciplinaire experte dans la prise en charge du syndrome de Cushing endogène.

- La métyrapone, inhibiteur enzymatique spécifique de la 11 β hydroxylase (enzyme indispensable de la synthèse du cortisol dans la glande surrénale) a un délai d'action court. Utilisée au long cours, cette spécialité peut entraîner des signes d'hyperandrogénie chez la femme.
- Le mitotane, (LYSODREN) est indiqué dans le traitement symptomatique du corticosurrénalome malin avancé. Ces effets indésirables associés (neurologiques, hypercholestérolémie et hypouricémie notamment) en limitent l'utilisation.
- Le kétoconazole, inhibiteur de la stéroïdogenèse a un délai d'action court. La prescription de kétoconazole nécessite une surveillance régulière et fréquente des taux d'enzymes hépatiques en raison d'un risque d'hépatotoxicité. Malgré son risque d'hépatotoxicité et d'après avis d'experts, le kétoconazole paraît être mieux toléré que la métyrapone et le mitotane notamment. Dans la maladie de Cushing, un risque d'échappement thérapeutique à moyen terme peut être attendu en raison de la baisse du cortisol qui entraîne une élévation réactionnelle de l'ACTH (adrénocorticotrophine).

Place d'ISTURISA (osilodrostat)

Prenant en compte :

- la démonstration de supériorité de l'osilodrostat versus placebo :
 - * chez des patients en majorité atteints de maladie de Cushing et en échec d'une chirurgie,
 - * sur un critère biologique (CLUm) et à court terme, mais dans un contexte de maladie polymorphe et d'évolution lente, ce qui rend acceptable ce critère de jugement,
- son profil de tolérance, dont les incertitudes à long terme et le risque identifié au Plan de Gestion des Risques sur l'allongement de l'intervalle QT,

ISTURISA (osilodrostat) est une option de traitement supplémentaire, dans le syndrome de Cushing endogène, au même titre que les spécialités à base de kétoconazole ou de métyrapone, lorsque la chirurgie n'est pas envisageable, après échec de la chirurgie, ou encore dans les formes d'hypercorticisme sévère.

On ne dispose en effet pas de données comparatives par rapport aux autres spécialités disponibles dans le traitement du syndrome de Cushing, ce qui ne permet pas de hiérarchiser les spécialités entre elles.

Le choix entre ces spécialités devra se faire au regard du niveau de preuve des données disponibles, du profil de tolérance, et des caractéristiques et préférences du patient.