



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 mars 2021

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

## AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

## 1. ISTURISA – Inscription

*(Monsieur Michel Gerson rejoint la séance.)*

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Il n'y a pas de déport sur ce dossier. Monsieur Gerson n'a pas de lien déclaré avec les laboratoires.

**Pierre Cochat, le Président.-** Bonjour, Monsieur Gerson. Merci de vous joindre à nous pour cette expertise d'ISTURISA. Nous allons d'abord donner la parole à notre chef de projet, puis à vous. Nous aurons aussi une contribution d'association de patients.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Pour ISTURISA, l'osilodrostat, c'est une demande d'inscription de cette spécialité sur les deux listes. C'est indiqué dans le traitement du syndrome de Cushing endogène chez l'adulte. L'AMM a été obtenue en janvier 2020 et cela avait bénéficié d'une ATU nominative puis d'une ATU de cohorte, qui avait inclus 49 patients, et pour laquelle nous avons pu recevoir des données détaillées.

Cette demande d'inscription repose principalement sur trois études cliniques, dont deux études de phase 3 qui étaient multicentriques, randomisées, en double aveugle et qui avaient évalué la supériorité de l'osilodrostat versus placebo en termes de taux de réponse complète. C'était un taux moyen de cortisol libre urinaire, qui devait être supérieur à la limite supérieure normale à la fin de la période randomisée chez les patients qui avaient une maladie de Cushing.

Il y avait également une étude de phase 2, chez des patients qui avaient un syndrome de Cushing endogène, mais qui n'était pas une maladie de Cushing, et enfin, les données d'ATU dans le syndrome de Cushing endogène. Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR III dans la stratégie de prise en charge du syndrome de Cushing endogène chez l'adulte, et le laboratoire revendique également un ISP. Je laisse donc la parole à Monsieur Gerson pour présenter son rapport.

**Michel Gerson.-** Bonjour à tous, merci. Comme cela a été dit, l'indication du produit c'est l'ensemble des syndromes de Cushing endogènes. Je ne vais pas faire trop long sur la maladie et sur les syndromes de Cushing. C'est une maladie grave, grevée d'une morbidité importante, cardiovasculaire, métabolique, osseuse, avec une mortalité augmentée et une qualité de vie profondément altérée.

S'agissant du paysage des traitements de la maladie de Cushing, il y a plusieurs traitements. Dans la même catégorie qu'ISTURISA, on trouve les inhibiteurs de la stéroïdogénèse, dont deux médicaments qui ont actuellement une AMM, c'est-à-dire la Métyrapone et le Kétoconazole.

Il y a un troisième médicament qui a une AMM, c'est la Pasiréotide, qui agit spécifiquement sur l'hypophyse, qui est limité aux maladies de Cushing. Pour un retour en arrière, la maladie de Cushing, ce sont les Cushing liés à un adénome hypophysaire, d'origine hypophysaire, alors que toutes les autres catégories sont les syndromes de Cushing, c'est-à-dire les tumeurs surrénaliennes bénignes ou malignes et les syndromes paranéoplasiques.

Le Pasiréotide a une indication dans la seule maladie de Cushing, avec une efficacité relativement modérée et des effets indésirables relativement fréquents, comme le diabète.

Comme cela a été dit, il y a deux études randomisées versus placebo. Il faut souligner que c'est un progrès manifeste en termes de qualité d'évaluation, puisque comme cela avait été noté notamment dans les rapports de la commission, ni la Métyrapone ni le Kétoconazole n'ont une évaluation de cette qualité, puisque leur dossier est fait essentiellement d'études rétrospectives. C'est vraiment le premier médicament de la maladie de Cushing qui a une évaluation de qualité méthodologique plus élevée, disons, avec un niveau de preuve plus élevé.

La première étude, qui est LINC-3, a une méthodologie un peu particulière. Ce n'est pas une étude d'initiation du produit, c'est une étude d'arrêt, une étude de sevrage, qui a duré 8 semaines pour la partie versus placebo, tandis que la deuxième étude, LINC-4, est une étude d'introduction qui a duré 12 semaines pour la partie placebo.

Pourquoi cette durée assez courte, qui ne permet d'utiliser qu'un critère de jugement intermédiaire, c'est-à-dire le cortisol urinaire dès 24 heures ? C'est parce que pour beaucoup, c'était des patients déjà traités par d'autres produits. Il n'aurait pas été concevable, voire pas éthique, de les priver totalement de traitement pendant une durée trop longue. Les concepteurs ont donc été limités à un critère d'évaluation biologique, qui est un critère tout à fait acceptable. En plus, dans les diverses études observationnelles, on a bien montré que le cortisol urinaire était bien corrélé à la mortalité et à la morbidité.

Je ne vais peut-être pas vous infliger les chiffres complets. Ces deux études ont montré une efficacité. La première étude, LINC-3, est une étude de sevrage sur 137 patients dont seulement une partie, 71 patients, ont été randomisés puisqu'il y avait des préalables à la randomisation, notamment d'avoir une efficacité préalable. Nous avons des taux de réponse, en matière de cortisol libre urinaire, qui sont à 86 % versus 29 %. L'étude LINC-4 est une étude de plus petite taille, puisqu'il y a 74 patients, et là aussi une réponse, 77 % versus 8 %.

En matière de tolérance, il n'y a pas d'hépatotoxicité. Il faut que je le souligne, puisqu'un des points faibles du Kétoconazole est une hépatotoxicité qui lui avait valu un retrait dans les autres indications de traitement des mycoses. Par contre, un élément à surveiller est l'allongement de l'espace QT, mais dans les études cliniques dont nous disposons il y a très peu d'événements cliniques, de malaises liés à cet allongement de l'espace QT.

S'agissant des limites de ces deux essais, il s'agit d'une part l'absence de comparaison aux deux autres inhibiteurs de la stéroïdogénèse, c'est-à-dire Métyrapone et Kétoconazole. Ces limites s'expliquent d'une part parce que ces produits, à l'époque du lancement de l'essai, n'avaient pas l'AMM. D'autre part, il s'agit d'un essai multicentrique mené dans 19 pays avec des habitudes de traitement, des disponibilités et des comparateurs potentiels très hétérogènes, donc ce type d'essai aurait été souhaitable mais n'aurait peut-être pas été facile ni même possible à mener.

La deuxième limite est que ces essais ne concernent que la maladie de Cushing, c'est-à-dire l'étiologie d'origine hypophysaire et que les données pour les autres causes de syndromes de Cushing sont beaucoup plus limitées et sont des données non comparatives, ouvertes, avec

un petit essai japonais qui n'inclut que 9 patients avec une réponse chez 8 patients, plus des petites séries de cas publiées, plus l'ATU. C'est peut-être anecdotique, mais l'ATU montre qu'il y a certains patients qui n'étaient pas répondeurs totaux aux autres inhibiteurs de la stéroïdogénèse et qui ont répondu à l'ISTURISA.

Pouvons-nous raisonnablement extrapoler l'effet évalué de manière rigoureuse dans la maladie de Cushing au syndrome ? Ce n'est pas déraisonnable d'extrapoler, étant donné le mécanisme d'action qui est à visée surrénalienne.

Pour conclure, il y a un progrès sur le plan méthodologique, il y a une démonstration de l'effet avec un critère intermédiaire qui est acceptable. Il n'y a pas d'essai versus comparateur actif. Or, est-il possible ? Je ne suis pas en mesure de répondre. Voilà, assez brièvement, mon point de vue.

**Pierre Cochat, le Président.**- Merci. Nous avons une contribution de patients Catherine.

**Catherine Simonin, membre de la CT.**- Je représente les usagers de la santé et je vais vous présenter une contribution de l'association Surrénales. C'est une petite association qui n'est pas agréée, avec 876 adhérents et un budget global de 50 000 euros.

Ils décrivent surtout le fardeau de la maladie. Le syndrome de Cushing, c'est une obésité, une hypertension artérielle. L'excès de cortisol peut provoquer les effets suivants : problèmes de peau (allergie, sécheresse, affinement, fragilité), déséquilibre des défenses immunitaires, fonte musculaire, douleurs articulaires et tendineuses, irrégularité des règles, voire absence, difficulté ou impossibilité de mener une grossesse, fragilité des vaisseaux avec embolies, bleus, phlébites, problèmes digestifs, œdèmes importants, diminution du champ visuel.

C'est un handicap invisible avec des problèmes de reconnaissance au niveau psychosocial dans le cadre de l'affection de longue durée, qui n'est pas reconnue dans tous les territoires. C'est un refus de reconnaissance du handicap quand il est là, et une difficulté d'adaptation des postes au niveau professionnel, ce qui crée vraiment des distorsions de l'équité d'accès à ces dispositifs sociaux.

Après, il y a une errance diagnostique. Sans traitement le corps se transforme et les symptômes suivants peuvent affecter la vie familiale et sociale : des effets émotionnels, psychologiques (fatigue, stress, dépression), des difficultés physiques (équilibre familial, relations intimes et vie sexuelle).

Je ne reviens pas sur les causes, puisque notre expert en a fait état. La chirurgie est la première thérapeutique en première intention, surrénalienne pour le syndrome de Cushing et hypophysaire pour la maladie de Cushing. Quelles sont les principales attentes ? C'est d'éviter l'ablation des deux surrénales, d'éviter les traitements à effets secondaires importants, comme ceux existants, de bien évaluer la balance bénéfice/risque, d'éviter les traitements trop lourds et d'améliorer la qualité de vie.

Il n'y a pas d'expérience en cours sur des patients qui auraient eu le traitement. En conclusion, une fois le diagnostic posé, les patients sont en attente d'un traitement efficace pour réguler

leur taux de cortisol sans effet secondaire important, et qui pourrait leur permettre de retrouver une meilleure qualité de vie. J'en ai terminé.

**Pierre Cochat, le Président.-** Merci, Catherine. Il y a plusieurs questions, d'abord de Michel Clanet.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** La maladie de Cushing est la plus représentée dans les syndromes de Cushing. Je voudrais savoir si vous avez une idée du pourcentage de patients qui vont avoir la nécessité de prendre ce traitement au long cours, puisque le traitement est d'abord l'adénomectomie hypophysaire. Combien de patients ne peuvent pas justifier de l'adénomectomie et à partir de là, quelle est la population cible que vous envisagez ?

**Michel Gerson.-** Disons que les indications des traitements médicamenteux, ce sont effectivement les refus ou contre-indications à la chirurgie, qui ne sont pas très nombreux, mais surtout les échecs secondaires de la chirurgie, qui sont assez nombreux. Suivant les séries de la littérature, on peut lire 20 % à 40 % d'échecs secondaires de la chirurgie. Le calcul qui avait été fait dans le PNDS, qui date de 2008 si mes souvenirs sont exacts, c'est 950 à 1 700 patients pour la maladie de Cushing, donc une fourchette assez large.

**Pierre Cochat, le Président.-** Ok. Jean-Claude ?

**Jean-Claude Daubert, membre de la CT.-** Je voulais faire un petit commentaire à la demande du chef de projet sur l'un des deux risques importants qui ont été identifiés au PGR, en l'occurrence l'allongement de QT, dont Monsieur Gerson a parlé tout à l'heure. C'est vrai que ce médicament allonge le QT. Il y a eu des études très bien faites chez le volontaire sain, qui démontrent qu'aux doses thérapeutiques, entre 10 milligrammes et 30 milligrammes, l'allongement de QT est modeste, de l'ordre de 2 millisecondes à 5 millisecondes, donc quasiment insignifiant.

Par contre, si l'on monte à des doses supratherapeutiques, il peut s'allonger jusqu'à 25 millisecondes en moyenne, ce qui n'est pas négligeable. Quand on regarde les données des études de phase 3, dont étaient exclus par définition les patients qui avaient un QT long, supérieur à 480 millisecondes, on voit qu'il n'y a pas eu d'allongement critique au-delà de 500 millisecondes chez aucun patient, pendant les phases initiales de l'étude.

En revanche, pendant les suivis en ouvert, il y a eu, non pas un nombre considérable, mais quand même 4 % des patients qui ont développé des allongements de QT supérieurs à 500 millisecondes. Comme l'a dit Monsieur Gerson, il n'a pas été rapporté d'événements cliniques imputables à ces allongements de QT, en particulier d'épisodes de torsade de pointe et surtout de morts subites, mais il a quand même été observé des allongements du QT, peut-être favorisés d'ailleurs par des facteurs intercurrents, parce que nous savons que ces patients ont volontiers des désordres métaboliques, et en particulier des hypokaliémies qui peuvent venir s'ajouter aux effets du médicament pour provoquer un allongement complémentaire du QT.

Il existe donc un risque qui est sans doute mineur si les patients ont bien été sélectionnés à l'origine. D'ailleurs, le RCP stipule qu'un ECG doit être enregistré avant le début du traitement et au moins après une semaine de traitement, et plus si ce sont des patients potentiellement

à risque. Il existe donc un risque potentiel qui n'est sans doute pas important mais qui est un risque réel.

**Pierre Cochat, le Président.-** Merci, Jean-Claude. Hugues ?

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** Oui. Il y a un effet secondaire attendu de ce médicament, l'insuffisance surrénalienne, qui est rapportée à peu près dans 50 % des cas dans le dossier. Je voulais savoir si cela correspondait à des événements cliniques ou simplement à des événements biologiques, et d'autre part s'il y avait des recommandations particulières prises en charge pour éviter ce type de complications.

**Michel Gerson.-** Ce sont des événements cliniques aussi. C'est comme le médicament, qui a le même mécanisme, donc comme vous le soulignez c'est un effet attendu. Cela peut être des événements cliniques. C'est pris en charge, et cela nécessite soit une diminution très rapide de la posologie, soit une association d'hydrocortisone, donc c'est un effet qui peut être managé, mais qui est très fréquent, y compris avec des manifestations cliniques.

**Pierre Cochat, le Président.-** Jean-Christophe Mercier ?

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** J'ai été étonné de voir qu'il y avait seulement 140 patients environ qui avaient été inclus dans les essais et 74 patients dans l'essai randomisé, lorsqu'on estime à 1 400 le nombre de patients en France avec un syndrome de Cushing.

**Michel Gerson.-** En France, il n'y a eu qu'un seul centre, celui de Cochin, qui est le centre de référence. Il a fallu quand même 19 pays et un nombre énorme de centres. Je pense qu'il y a eu des problèmes de recrutement, mais effectivement c'est une remarque qui me paraît tout à fait pertinente.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Je voyais sur le Vidal que c'était Recordati Rare Diseases. Cela veut dire que finalement, nous sommes dans des laboratoires qui s'intéressent à des pathologies rares avec toutes ses conséquences, c'est-à-dire des essais petits qui ne sont pas très conclusifs. C'est un vrai problème.

**Michel Gerson.-** Pour l'histoire du dossier, c'est Novartis qui a mené les essais et qui a ensuite vendu le médicament à cette firme.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** D'accord. Très bien, merci beaucoup.

**Pierre Cochat, le Président.-** Serge ?

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Bonjour, Monsieur Gerson. Bien qu'il n'y ait pas eu de comparaison avec des comparateurs, comment positionnez-vous ce médicament compte tenu de son profil efficacité/tolérance par rapport aux autres options médicamenteuses disponibles ?

**Michel Gerson.-** Pour le Kétoconazole, il y a le risque hépatique qui est à prendre en compte et une efficacité peut-être un peu moindre. Peut-on vraiment avoir une impression, en termes de bénéfice/risque, par rapport à la Métyrapone ? C'est très difficile. Je pense qu'il y a certains

patients qui répondront à ce produit et qui n'avaient pas répondu à la Métyrapone. Raisonnablement, on ne se trompe pas en disant que le bénéfice/risque est sans doute au moins aussi favorable ou moins défavorable que celui de la Métyrapone, mais il est quand même difficile d'aller plus loin au regard de l'évaluation assez « misérable » de la Métyrapone. C'est au moins aussi bien, pour faire court.

**Pierre Cochat, le Président.**- Ok. Julien ?

**Julien Peron, membre de la CT.**- Bonjour. J'avais une question concernant le critère de jugement basé sur le taux de cortisol libre urinaire. Vous nous avez bien dit que le taux initial de cortisol libre urinaire était bien corrélé à la morbidité. J'aurais aimé savoir s'il y avait des arguments, sur cette molécule ou les molécules antérieures, qui démontraient ou qui suggéraient qu'une amélioration induite du taux de cortisol libre urinaire était associée à une amélioration des symptômes ou du pronostic des patients.

**Michel Gerson.**- Dans l'étude LINC-3, les 8 semaines comparatives ont été encadrées par une durée non comparative avant et après, donc si nous prenons en compte les périodes ouvertes non comparatives, ce qui a d'ailleurs été fait pour les autres produits qui sont passés en commission avant, effectivement il y a un effet clinique, mais l'effet clinique a été jugé sur l'ensemble de la période et non pas sur la période comparative, qui était trop courte. Comme les syndromes de Cushing sont à évolution sévère et n'ont pas tendance à régresser spontanément, c'est un pari qui me paraît raisonnable de dire qu'il y a réellement un effet clinique, mais cela n'a pas été démontré de la manière la plus rigoureuse.

**Julien Peron, membre de la CT.**- D'accord, merci.

**Pierre Cochat, le Président.**- Sylvie ?

**Sylvie Chevret, membre de la CT.**- Je voudrais faire un commentaire sur la première étude. C'est une étude dont vous dites qu'elle est de bonne qualité, mais en définitive elle compare deux durées de traitement d'un même traitement, puisque le placebo n'intervient que pour savoir si on arrête ou pas le traitement.

**Michel Gerson.**- Elle compare l'effet du sevrage.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.**- Oui, mais cela revient à dire que je compare une durée de traitement de 12 semaines à une durée de traitement de 20 semaines, si j'ai bien compris. Pour évaluer l'efficacité d'un médicament, cela sous-entend que l'on a déjà une démonstration de son efficacité. Je me demandais si vous aviez conscience du fait que cette étude ne répondait pas à la question de l'efficacité du produit, puisque les deux bras en ont eu.

**Michel Gerson.**- Oui, elle répond imparfaitement et sur une durée courte. Cette méthodologie de sevrage est effectivement un peu inhabituelle.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.**- Je reviens sur les critères intermédiaires. Pourquoi, à votre avis, n'a-t-il pas été possible de choisir un critère clinique ?

**Michel Gerson.-** C'est parce que la période est trop courte. Il aurait fallu que la période contre placebo soit plus longue, donc le critère clinique est un critère qui a été évalué de manière non comparative.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Enfin, vous nous avez dit que les comparateurs dont vous nous avez parlé avaient été évalués sur des études rétrospectives. Est-ce que l'efficacité de ces comparateurs éventuels a été démontrée par des essais randomisés ?

**Michel Gerson.-** Avec un niveau de preuve très faible, évidemment.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Je vous remercie.

**Pierre Cochat, le Président.-** Merci beaucoup. Monsieur Gerson, nous vous remercions pour votre expertise et vos réponses à nos questions. Nous allons vous demander de vous déconnecter pour que nous puissions en discuter et voter.

**Michel Gerson.-** Bonne suite de réunion, au revoir.

*(Monsieur Gerson quitte la séance.)*

**Pierre Cochat, le Président.-** Le problème posé par Sylvie est important. Jean-Christophe, tu avais un commentaire à ce sujet.

**Jean-Christophe Lega, membre de la CT.-** Oui, ces études en retrait, dites en withdrawal, sont un vrai problème. Finalement, on mesure la dépendance des patients au médicament. Plus le médicament n'induit pas de rémission — je parle de conceptualisation plus générale d'effet du médicament — plus le retrait va induire une quantité d'effet importante.

Le second problème est que l'on applique ce traitement, en tout cas dans son évaluation, uniquement aux populations qui ont répondu, donc la mesure d'association n'est pas la vraie mesure d'association, puisqu'on filtre tous les patients qui n'ont pas répondu initialement. Nous avons donc vraiment de très grosses difficultés, secondairement, à apprécier ces mesures d'association, ces risques relatifs, puisque ce n'est pas du tout ce que l'on fait en pratique quotidienne. Quand on observe une réduction du risque, ce n'est pas du tout comme les essais standards en groupes parallèles en add-on. C'est ce sur quoi je voulais rebondir.

**Pierre Cochat, le Président.-** Ok.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Je voulais simplement souligner le niveau de preuve que nous avions pour le comparateur, puisque pour Kétoconazole, dont nous avons vu une dernière inscription en mai 2015, c'était uniquement des données rétrospectives et des études de cas. Ce n'était même pas des critères de jugement principal statistiquement significatifs, mais en tout cas c'était aussi l'évaluation du taux de cortisol libre urinaire sur une période de 1 à quelques mois. Nous n'avions vraiment que ce critère de cortisol libre urinaire qui était mis en avant, mais ce n'était pas dans des études statistiquement recevables. C'était à peu près la même chose pour Métyrapone. Pour ces deux comparateurs principaux, le niveau de preuve était bien moindre.

**Pierre Cochat, le Président.-** Ok. Sylvie, voulais-tu rebondir ?

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Oui. Je voulais savoir pourquoi dans cette maladie cela a l'air si compliqué de faire des essais randomisés. Ce n'est pas une maladie rare, si ?

**Jean-Claude Daubert, membre de la CT.-** Non, mais c'est une maladie polymorphe et d'évolution lente, donc il est très difficile d'avoir des paramètres cliniques pertinents.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Oui, mais à chaque fois ils font des petits essais, avec des durées de traitement très courtes. Cela a l'air d'être le cas sur les autres drogues aussi, donc je me demandais ce qui faisait la spécificité de cette situation, en définitive.

**Pierre Cochat, le Président.-** Je n'ai pas l'élément de réponse. Peut-être que le chef de projet l'a.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Je ne l'ai pas non plus. J'imagine que c'est le temps d'étude nécessaire pour pouvoir observer, la nécessité d'avoir une composition de critères de jugements pour se prononcer. Je n'ai pas plus d'informations.

**Pierre Cochat, le Président.-** Surtout si, comme l'a dit Monsieur Gerson en réponse à Michel, ce sont peut-être surtout des patients en échec d'intervention chirurgicale qui ont été traités. Avons-nous cette information ?

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Je viens de regarder Pierre. Dans une des dernières études, ce sont 20 % d'échecs de la chirurgie de l'adénome, donc cela ne représente probablement pas un nombre très important de patients quand même.

**Pierre Cochat, le Président.-** Cela répondait à l'interrogation de Jean-Christophe sur la population qui est finalement sélectionnée par ce biais. Est-ce que le chef de projet serait d'accord avec cette interprétation ? Pourrait-on dire que, si ce sont surtout des patients en échec de chirurgie qui ont été inclus, cela expliquerait à la fois que nous ayons peu de patients et que cela corresponde à la population étudiée ici ?

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Dans la population que j'ai, ils indiquent « en traitement antérieur pour la maladie de Cushing qui inclut la chirurgie », mais cela peut aussi être médicamenteux. Nous avons à peu près 95 % des patients qui avaient eu un traitement antérieur. Lesquels ont eu une chirurgie ? Je n'ai pas cette information, c'est noyé.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Le traitement antérieur est probablement avant la chirurgie, en attendant la chirurgie. Après, si cela fonctionne, on arrête. C'est peut-être aussi pour cela qu'il y a des durées courtes.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Après, je peux essayer de retrouver si dans le CSR nous avons le détail de la quantité de patients qui avaient eu une chirurgie ou un traitement médicamenteux.

**Pierre Cochat, le Président.-** Cela n'aura pas beaucoup d'impact sur notre décision, mais cela en aura un sur notre explication, en tout cas, pour la population.

**Aymeric Binard, membre de la CT.-** Les données et l'utilisation des comparateurs, est-ce ancien ou s'agit-il de développements récents dans la maladie ?

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Les AMM des deux dernières inscriptions de Kétoconazole et Métyrapone sont de 2015, à peu près. Par contre, les dossiers qui avaient été fournis étaient des revues de la littérature entre 1995 et 2010. Il n'y a pas eu de développement expressément pour ces spécialités.

**Aymeric Binard, membre de la CT.-** Les AMM données étaient-elles une validation d'un usage fait par les endocrinologues pour être dans un cadre légal ? C'est toujours pareil, on peut pardonner à des comparateurs historiques d'avoir un faible niveau de preuve par l'usage qui en est fait, mais sur un traitement nouveau qui est développé, c'est plus compliqué.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Il y avait notamment un usage hors AMM depuis déjà un moment avant l'obtention de l'AMM pour Kétoconazole. Je regarde s'il y a une recommandation. Le PNDS recommande l'utilisation de ces spécialités.

**Pierre Cochat, le Président.-** Lesquelles ?

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Les trois.

**Pierre Cochat, le Président.-** Sur le même plan ?

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Attendez. Il faut que j'ouvre le PNDS. Le PNDS date de 2008, il me semble. On doit juste avoir Kétoconazole et Métyrapone dedans.

**Aymeric Binard, membre de la CT.-** Visiblement, l'évaluation que nous avons faite des deux comparateurs antérieurs était plutôt une accréditation du PNDS et de données historiques d'utilisation. C'est-à-dire que c'est plus discutable pour le nouveau qui, avec les données qu'il a, mérite un développement sans doute meilleur en termes de niveau de preuve.

**Pierre Cochat, le Président.-** François tu voulais commenter. Effectivement, les autres avaient eu des ASMR IV et c'est vrai que notre idée, au niveau du Bureau, était de l'aligner sur les autres, mais nous pouvons nous questionner sur l'ASMR IV des autres. J'imagine que c'est ce que tu veux dire.

**François Gueyffier, membre de la CT.-** Tout à fait. Nous sommes dans un domaine où nous sommes très mal à l'aise parce qu'il y a une antériorité d'ASMR non négligeable sur des données extrêmement fragiles, donc nous sommes mal. Nous n'avons rien pour le situer par rapport aux autres, et même pour le situer globalement sur des critères pertinents.

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui, c'est sûr. Raphaël ?

**Raphaël Favory, membre de la CT.-** Ce n'est pas parce que dans les autres études les comparateurs ne sont pas efficacement étudiés que cela rend celui-là mieux étudié ici. Il n'y a pas de comparaison directe, malheureusement. Effectivement, nous sommes en difficulté pour le comparer.

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui. Jean-Christophe Lega ?

**Jean-Christophe Lega, membre de la CT.-** Nous avons une maladie qui est polymorphe, un peu comme dans le paradigme du lupus, où plusieurs domaines peuvent être touchés. Je parle

de problèmes d'organes. Soit les industriels créent un score et ils ont beaucoup de puissance pour montrer la réduction, soit ils s'affrontent avec des variables discrètes comme l'hypertension, la perte de poids, et c'est un score composite. [inaudible 1:21:25] mais qui crée cette difficulté dans l'évaluation, je pense.

**Pierre Cochat, le Président.**- Oui. Tout à fait. Serge ?

**Serge Kouzan, membre de la CT.**- C'est juste pour dire que les études de withdrawal peuvent avoir des conclusions délirantes. Je connais une étude de withdrawal avec la digitaline qui avait été faite dans les années 1990, à peu près, et qui montrait que c'était un bon médicament, mais si on fait un retrait de l'alcool, cela rend malade. C'est bizarre comme méthodologie.

**Pierre Cochat, le Président.**- C'est clair. François ?

**François Lacoïn, membre de la CT.**- Je n'ai pas du tout compris pourquoi il y avait une difficulté avec les comparateurs. Monsieur Gerson expliquait qu'il y avait des difficultés d'accès aux comparateurs. Il a justifié en quelque sorte l'absence de comparateur par ce fait-là, ce qui me paraît tout à fait curieux.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.**- Si je peux me permettre de répondre pour cette question, les protocoles des études ont été établis alors qu'il n'y avait pas encore d'AMM pour Kétoconazole et Métyrapone, ce qui fait qu'au moment où ils ont démarré l'étude, il aurait été compliqué pour eux de considérer Kétoconazole ou Métyrapone comme les comparateurs pertinents, même s'ils étaient recommandés.

**Pierre Cochat, le Président.**- Mathilde, tu poses la question de la population cible. L'as-tu ?

**Mathilde Grande, pour la HAS.**- Au regardé, dans le Kétoconazole nous étions à moins de 3 000 patients, donc nous sommes sur une maladie polymorphe, cela a été dit, avec une population cible très limitée, ce qui peut expliquer les difficultés. Je confirme ce qu'Aymeric a dit, les comparateurs Kétoconazole que nous avons vus en 2015 étaient en effet mentionnés dans le PNDS, et cela venait soutenir un usage qui était là depuis plusieurs années sur la base d'une série de cas, donc avec un niveau de preuve très, très faible dans le cadre d'un usage avéré depuis des années.

**Pierre Cochat, le Président.**- Cela conforte le commentaire de Françoise sur le caractère orphelin de la maladie en plus de rare.

**Aymeric Binard, membre de la CT.**- Cela explique aussi l'indulgence que nous avons pu avoir pour les comparateurs historiques, et qu'il ne faut pas forcément avoir quand on a un nouveau médicament.

**Pierre Cochat, le Président.**- Je suis d'accord avec toi.

**Clémence Basse, membre de la CT.**- C'était juste pour dire deux points. Premièrement, l'association de patients a bien décrit tous les symptômes difficiles en lien avec la maladie de Cushing, et je trouve vraiment gênant de ne pas avoir l'évaluation clinique du médicament, une vraie preuve d'efficacité clinique.

La deuxième chose, c'est le fait de parler de syndromes de Cushing tout confondu, même si c'est souvent la maladie de Cushing. J'ai pensé aux cancers bronchiques à petites cellules, qui ont des syndromes de Cushing, et dans ces cas-là le traitement est la chimiothérapie parce que cela se résout vite avec les chimiothérapies, qui sont efficaces sur la tumeur. Ce ne seront sûrement pas tous les syndromes de Cushing qui seront pertinents pour donner ce médicament.

**Pierre Cochat, le Président.**- Le chef de projet nous répond au niveau de la population cible. Elle est comprise entre 1 103 et 1 921.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.**- Nous allons réaffiner dans le projet d'avis, mais c'est ce que proposait le laboratoire dans son calcul.

**Pierre Cochat, le Président.**- C'est bizarre, je trouve que cela ne colle pas bien avec les autres chiffres.

**Mathilde Grande, pour la HAS.**- C'est 2 900. Les chiffres ont possiblement été réactualisés. Le chiffre de 2015 datait d'une estimation de population cible PNDS de 2008, donc c'est possible que cela ait un peu bougé. Nous sommes sur peu de patients.

**Pierre Cochat, le Président.**- Je propose que nous passions au vote. C'est un peu compliqué. C'est vrai que l'avis du Bureau est peut-être à revoir. Je ne sais pas ce que vous en pensez, chers amis du Bureau. Ce qu'il faut savoir quand même, c'est que l'évaluation de Métyrapone et Kétoconazole avait été faite après le début de cette étude, donc le placebo reste un comparateur acceptable. C'est le premier point. C'est peut-être le seul dans le sens de l'indulgence.

Nous voulions faire un « oui comme », et comme l'a rappelé François il y avait eu une ASMR IV pour la Métyrapone et le Kétoconazole et un SMR important, donc le Bureau proposait de se calquer là-dessus. Au vu de tout ce qui vient d'être dit, notamment par Sylvie, qui me paraissent être des éléments très importants, je ne sais pas si je ne proposerais pas de garder un SMR important, ce qui me paraît logique, mais peut-être avec une ASMR V. Je ne sais pas. Mathilde, comment juges-tu cette analyse ?

**Mathilde Grande, pour la HAS.**- C'est exactement cela. Soit vous considérez que celui-ci arrive avec un niveau de preuve qui n'est certes pas optimal du tout au regard de ce qui a été discuté, mais quand même un peu meilleur que les historiques, qui étaient sur des séries de cas, et vous l'alignez puisqu'au moment où celui-ci a lancé son développement, les historiques, bien qu'alignés, n'avaient pas d'AMM, soit vous considérez que celui-ci est nouveau, et du coup qu'il a un niveau de preuve très faible et vous allez plutôt sur une ASMR V dans la stratégie en disant que nous n'êtes pas capables de dire ce qu'il apporte de plus que les autres, qui avaient bénéficié d'une indulgence dans la mesure où c'était des traitements historiques. Ce sont un peu les deux options, c'est à votre appréciation.

**Pierre Cochat, le Président.**- Tu as donné la réponse en même temps. C'est-à-dire qu'on peut très bien mettre un V dans la stratégie ou un IV par comparaison avec les autres.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Il y a la question de l'étude comparative. Vous pouvez toujours demander une étude comparative. Néanmoins, il faut se poser la question. Cette étude est une étude de retrait qui a été faite dans un contexte où il n'y avait pas de comparateur au moment où ils ont lancé l'étude. Si vous commencez à demander des études dans ces situations comparatives, par mimétisme il va falloir l'appliquer sur beaucoup d'autres cas, ce que vous ne faites pas aujourd'hui, mais après tout c'est possible.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Quel serait le comparateur que nous demanderions, à ce moment-là ?

**Pierre Cochat, le Président.-** Les deux sont à peu près sur le même plan, de ce que j'ai compris, Métyrapone et Kétoconazole.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Oui, ce sont les deux comparateurs qui a priori sont dans la même place de la stratégie, mais il reste à définir si on les place au même endroit.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Oui, mais pour ces deux comparateurs les niveaux de preuve n'existent pas plus que pour ce médicament, donc c'est un peu bizarre sur le plan méthodologique.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Oui.

**Julien Peron, membre de la CT.-** On pourrait imaginer une comparaison versus un traitement au choix de l'investigateur, qui pourrait être la surveillance seule.

**Pierre Cochat, le Président.-** Pour répondre à Jean-Christophe Lega, les deux sont possibles à condition que nous le précisions. C'est ce que nous faisons d'habitude. Nous avons une toute dernière question. Michel ?

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Je me pose une question. Pour évaluer l'effet clinique dans ce genre de pathologie, il y a un délai assez important pour que les symptômes cliniques disparaissent. Si nous avions une bonne étude observationnelle suffisamment durable avec une évolution des signes cliniques chez des patients qui sont en rechute parce qu'ils ont l'adénome hypophysaire qui continue de sécréter, nous pourrions quand même avoir des informations qui pourraient nous permettre de savoir s'il y a une efficacité. Concernant l'étude comparative en post-inscription, je suis un peu pessimiste sur ce genre de choses parce que nous n'en avons pas vu beaucoup.

**Pierre Cochat, le Président.-** Je pense qu'il faut que nous avancions et que nous laissons tomber la comparaison à ce stade, vu la qualité et l'ancienneté des autres données. Personnellement, je suis d'avis du niveau V dans la stratégie. Nous avons un dernier commentaire du chef de projet.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** C'est simplement pour préciser qu'il y a deux programmes d'étude de suivi à long terme focalisés sur la tolérance. C'est d'abord une étude qui permet aux patients qui ont été inclus dans les deux études LINC-3 et LINC-4 de pouvoir continuer à être observés. On s'attend à avoir 160 patients dans cette étude. Ils sont inclus depuis octobre 2018 et la fin d'étude est prévue pour 2023.

Il y a par ailleurs un registre sur la tolérance, dans lequel il est prévu d'intégrer 50 patients avec un rapport final attendu pour 2027, et là il y aura un suivi particulier sur l'hypocortisolisme, la tolérance cardiovasculaire, la prolongation du segment QT et différents troubles sur l'augmentation des hormones sexuelles et les hormones de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

**Pierre Cochat, le Président.-** Cela veut dire qu'ils ont quand même analysé les failles du dossier en l'état actuel.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Voilà, c'est ce qui est prévu dans leur plan de gestion de risque.

**Pierre Cochat, le Président.-** En même temps, 2027 c'est un peu loin. Je propose que nous votions. La question a été posée du SMR par certains d'entre vous. Je pense que le SMR important se justifie, parce que nous n'avons pas tellement d'autres ressources thérapeutiques dans cette maladie, et en tout cas pas moins que les deux autres, qui ont un SMR important. Ce qui se discute plus, c'est la place, donc l'ASMR. Ma proposition est l'ASMR V dans la stratégie, mais nous pouvons très bien voter une ASMR IV par comparaison avec les deux autres si vous le souhaitez.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Y a-t-il un ISP ?

**Pierre Cochat, le Président.-** Je pense que non.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Cela me paraît compliqué. Pouvons-nous passer au vote, Pierre ?

**Pierre Cochat, le Président.-** Allons.

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Nous votons donc sur l'ISP, le SMR et l'ASMR.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Messieurs Favory et Bonnet ne peuvent pas voter. Nous avons 22 voix pour une absence d'ISP, 22 voix pour un SMR important et 22 voix pour une ASMR V dans la stratégie.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Pourrions-nous demander une étude observationnelle ou à défaut, encore mieux, une étude randomisée ?

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Vu le profil du médicament, nous pouvons peut-être nous orienter sur une étude observationnelle pour suivre en conditions réelles d'utilisation quels seront les répondeurs, et en particulier l'évolution sur les signes cliniques. Il faudra en définir quelques-uns qui soient pertinents, puisque c'est polymorphe.

**Pierre Cochat, le Président.-** Cela ne va pas être facile. C'est le problème du critère de jugement intermédiaire, c'est vrai, mais dans une maladie comme celle-là, compte tenu du peu de patients et du polymorphisme clinique, cela va être extrêmement difficile. Si en plus on veut randomiser quelque chose, à mon avis cela va être infaisable.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Il peut s'agir de critères de qualité de vie.

**François Gueyffier, membre de la CT.-** J'allais dire cela, effectivement. S'il n'y a pas de critère pronostic cliniquement accessible, il peut s'agir au moins du confort et de la tolérance, parce que ce sont quand même des critères très pertinents.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** D'accord, donc nous partirions sur des PREMs avec un score de bien-être général - « allez-vous mieux ? Oui ou non » - évalué à X mois. Nous allons vous soumettre un libellé pour la prochaine fois, de toute façon. Est-ce que cela vous conviendrait ?

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Parfait, ce sera notre première, en plus.

**Pierre Cochat, le Président.-** Nous pouvons peut-être l'adopter sur table, non ?

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Pour le coup, ce serait bien que nous vous fassions bien valider le libellé de l'étude que vous demandez, en particulier parce que c'est la première étude observationnelle en qualité de vie que vous allez demander, à ma connaissance. Je ne sais pas ce que tu en penses, mais c'est pas mal de bien « baker » les choses.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Je suis d'accord.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire