



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 mai 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 – Audition – Inscription (CT)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport.

(Les représentants de l'industriel rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour à l'équipe de Recordati. Merci de vous joindre à nous et d'abord toutes nos excuses pour ce retard. Un dossier a pris plus de temps que prévu juste avant vous. Nous allons d'abord vous présenter le dossier ISTURISA par notre chef de projet. Vous aurez ensuite un quart d'heure de présentation et dix minutes d'échanges avec la CT. Tu peux y aller, merci.

Claire Brotons, pour la HAS.- Vous avez évalué ISTURISA pour une demande d'inscription dans le traitement du syndrome de Cushing endogène chez l'adulte. Sur la base des données dont vous disposiez, vous avez estimé que le SMR était important et que le produit n'avait pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique actuelle, au regard des arguments suivants :

- la démonstration de la supériorité du produit versus placebo, avec 77 % de répondeurs sur un critère de normalisation du cortisol libre urinaire dans le groupe osilodrostat et de 8 % dans le groupe placebo à 12 semaines, c'est-à-dire sur un critère biologique et sur une courte durée dans une étude de phase 3 en double aveugle chez des patients ayant la maladie de Cushing et majoritairement en échec de la chirurgie ;
- l'absence de données sur un critère clinique pertinent, même si vous reconnaissiez l'analyse rendue difficile par le caractère polymorphe de la maladie ;
- l'absence de données robustes sur la qualité de vie, puisque c'était un critère exploratoire, dans cette maladie qui a un impact notable sur celle-ci ;
- le recul limité sur la tolérance ;
- le risque important identifié au PGR sur l'allongement de l'intervalle QT ;
- le besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles.

Je laisse la parole au laboratoire puisque leur revendication porte essentiellement sur l'ASMR.

Céline Plisson.- Monsieur le Président, Madame la Vice-Présidente, Monsieur le Vice-Président, Mesdames, Messieurs, nous vous remercions de nous recevoir aujourd'hui pour l'audition d'ISTURISA. Je vous rappelle qu'ISTURISA est indiqué dans le traitement du syndrome de Cushing endogène chez l'adulte. Les personnes présentes aujourd'hui sont un expert, le Professeur Tabarin, le Docteur Vincent Montauban, qui est le responsable médical Recordati Rare Diseases, et moi-même, Céline Plisson, Directeur médical du laboratoire.

Je vous rappelle l'objet de cette audition, qui est de solliciter une ASMR mineure, au même titre que les spécialités KÉTOCONAZOLE et Métyrapone dans la stratégie thérapeutique

actuelle du traitement des patients adultes atteints du syndrome de Cushing. Je passe la parole au Professeur Tabarin, qui va reprendre les points principaux.

Antoine Tabarin.- Bonjour. Je me présente rapidement, je suis Antoine Tabarin, chef du service endocrinologie au CHU de Bordeaux. Notre centre est centre de compétence FIRENDO pour les maladies endocriniennes rares, qui incluent le syndrome de Cushing. De manière connexe, nous sommes centre de référence national pour les cancers de la glande surrénale. Accessoirement, je suis président du CNU d'endocrinologie, diabète et maladie métaboliques. J'ai des liens d'intérêt avec tous les laboratoires qui sont impliqués dans la prise en charge thérapeutique des malades hypophysaires et surrénaliennes, auxquelles je m'intéresse depuis déjà une trentaine d'années, avec un certain nombre de publications et de travaux originaux qui m'ont d'ailleurs valu, juste pour mémoire, d'être l'expert français qui faisait partie des recommandations de l'Endocrine Society, la société nord-américaine d'endocrinologie pour le traitement du syndrome de Cushing, et également à l'heure actuelle, en cours de rédaction, des recommandations de la Pituitary Society, nord-américaine également pour le diagnostic et le traitement de la maladie de Cushing.

Je reprendrai juste quelques éléments concernant cette pathologie, pour vous rappeler que c'est une maladie rare et grave. Elle engage le pronostic vital, avec une surmortalité notamment liée à des problèmes cardiovasculaires et infectieux. Un élément important qu'il faut bien comprendre est qu'il existe une surmortalité qui persiste même chez les gens en rémission, et que vraisemblablement, la durée d'exposition à l'excès de cortisol joue un rôle majeur dans celle-ci, donc la rapidité et la complétude des traitements que l'on va mettre en œuvre sont un élément très important pour le pronostic de la maladie.

Je passe sous silence les étiologies, que vous connaissez, pour dire que la maladie de Cushing d'origine hypophysaire est de loin la plus prévalente des causes de syndrome de Cushing, avec des données épidémiologiques qui sont rappelées sur cette diapositive, mais qui sont, il faut l'avouer, un peu imprécises. C'est une maladie rare pour laquelle on ne dispose pas véritablement de données épidémiologiques très pertinentes.

La prise en charge thérapeutique de cette maladie est toujours citée dans tous les manuels comme étant particulièrement complexe au sein de l'endocrinologie. Le traitement de choix est toujours l'excision de la tumeur primitive, qu'il s'agisse d'une tumeur hypophysaire dans le cas de la maladie de Cushing, ou d'une tumeur surrénalienne, mais cette chirurgie n'est pas toujours réalisable ou pas toujours effective. Le meilleur exemple en est celui de la maladie de Cushing, de la chirurgie hypophysaire, puisqu'il y a environ 15 % d'échec initial, et malgré une rémission obtenue en postopératoire, environ 25 % de récurrences à moyen terme. En clair, c'est une petite moitié des patients atteints de la maladie de Cushing qui vont avoir besoin, à un moment ou à un autre, d'alternatives thérapeutiques.

Parmi celles-ci, on peut citer la radiothérapie hypophysaire, mais qui entre autres a un effet différé d'environ 2 ans pour environ 2 tiers de succès, donc les gens pour lesquels on fait ce choix thérapeutique devront quand même avoir une couverture pharmacologique pendant un certain nombre d'années.

La surrénalectomie bilatérale est bien entendu un moyen d'obtenir une guérison immédiate et définitive mais elle expose au risque d'insuffisance surrénalienne définitive, avec ses risques

propres. Par ailleurs, il existe un certain nombre d'alternatives pharmacologiques, qui sont citées ici, et sur lesquelles nous reviendrons : les inhibiteurs de la stéroïdogenèse, KÉTOCONAZOLE et Métyrapone, et un médicament à action hypophysaire, qui est le Pasiréotide.

Je voudrais évoquer avec vous quelques particularités qui permettent d'éclairer un peu les soucis méthodologiques des études s'adressant à cette maladie. D'abord, c'est une maladie très polymorphe dans sa symptomatologie, et on sait très bien, quand on donne des corticoïdes aux gens, que selon des vulnérabilités individuelles, ils vont plus ou moins développer telle ou telle pathologie. L'analyse quantitative des symptômes est également très difficile à réaliser. Certes, pour ce qui est du poids de quelqu'un ou de la mesure de la pression artérielle c'est facile à faire, mais comment quantifier une fragilité cutanée et capillaire ? Comment quantifier une faiblesse musculaire ? Ce sont autant d'éléments qui font qu'il est très difficile d'appréhender l'impact des traitements. À l'heure actuelle, les experts dont je fais partie réfléchissent depuis longtemps à un score clinique d'activité de la maladie, tant pour le diagnostic que pour l'évaluation des traitements, et que nous n'avons pas réussi à mettre au point.

La non-spécificité des symptômes intervient aussi. Si l'on prend par exemple le cas d'une personne obèse, l'excès de cortisol va forcément majorer l'obésité, mais il est évident que même si l'on contrôle cet excès de cortisol, on ne va pas ramener la situation à un poids normal, donc il est toujours difficile d'appréhender l'impact réel des traitements. Également, certains symptômes ne sont pas réversibles malgré un traitement efficace. On peut prendre l'exemple de l'hypertension artérielle, qui si elle a perduré un certain temps entraîne un remodelage vasculaire, ce qui fait que même contrôlé, le patient pourra garder une hypertension artérielle.

Enfin, le délai de résolution des symptômes est parfois long. Vous voyez sur cette diapositive un graphique issu d'une publication antérieure. Pour ce qui concerne la résolution complète des symptômes, on voit que cela peut demander plusieurs mois, même parfois plus d'une année, pour que les symptômes, qui régresseront, régressent complètement.

Sur le plan biologique, on se sert d'un marqueur intermédiaire pour évaluer l'efficacité des traitements quels qu'ils soient, qui est le cortisol libre urinaire, qui est vraiment le marqueur canonique universel. En effet, on l'a bien compris, tous les problèmes engendrés par cette pathologie, c'est l'excès de cortisol. Or, le cortisol libre urinaire, comme on le voit ici sur ce graphique, est bien entendu proportionnel à la quantité de cortisol produit. Dès lors que la production dépasse la limite de la normale, le cortisol libre va être ultrafiltré et va augmenter de manière exponentielle dans les urines. C'est donc un très bon reflet de l'activité de la maladie, et donc de l'efficacité d'un traitement.

Il est couramment utilisé dans toutes les études. Il est corrélé à la sévérité de la maladie. On comprend bien que plus le cortisol libre urinaire est élevé, plus il sera élevé pendant longtemps, et plus la morbidité et la mortalité augmenteront. Ses limites sont bien entendu qu'il s'agit d'une évaluation ponctuelle, avec une grande variabilité individuelle, puisque cela nous renseigne sur les paramètres hormonaux le jour de l'évaluation, et pas la veille ni le lendemain. J'attire à ce titre votre attention sur le fait que des études prospectives, comme

celle faite avec osilodrostat, ont évalué l'efficacité sur 3 jours de mesures consécutives de la molécule pour circonvier cet écueil.

Je résume très rapidement les études de phase 3, LINC-3 et LINC-4, qui sont des études contrôlées versus placebo et randomisées. C'est une nouveauté dans les études que l'on peut avoir sur ces molécules. On voit que ce sont des maladies de Cushing et que la plupart des patients ont été opérés au préalable. On se trouve donc vraiment dans la situation typique qui est celle d'un patient en échec de la chirurgie. Comme on le voit, une majorité des patients a été traitée pharmacologiquement également du fait de l'échec de la chirurgie.

Si nous regardons les critères d'efficacité, en nous basant simplement sur les critères principaux, nous voyons que dans l'étude LINC-3, au moment où l'on fait le sevrage randomisé et la période placebo, 86 % des patients sont contrôlés et le demeurent, contre 29 % quand on arrête le médicament. Dans la cohorte study de l'étude LINC-4, on voit qu'au bout de 12 semaines, versus le placebo, 77 % des patients sont contrôlés tandis que 8 % des patients sont contrôlés sans traitement. Cela reflète vraisemblablement des maladies de Cushing assez peu intenses ou, comme je l'ai, du fait des fluctuations individuelles, un CLU qui peut être un peu élevé ou normalisé selon le moment où l'on prélève.

C'est un élément très important pour moi, puisque la durée de l'étude, c'est la rapidité de la réponse. J'évoquais avec vous le fait que la durée d'exposition à l'excès de cortisol était un facteur pronostic majeur. Plus un médicament agit vite, plus c'est souhaitable. Effectivement, on voit que la moyenne de réponse est de 6 semaines, donc c'est une action rapide, qui est très importante.

Le maintien de la réponse biologique concerne 82 % des patients jusqu'à 48 semaines d'évaluation. Je peux évoquer avec vous, même si ce n'est pas encore publié, mais ce sera présenté dans quelques jours au congrès européen d'endocrinologie, l'étude de suivi de LINC-3 où l'on se positionne maintenant à 72 semaines, et qui montre que l'efficacité, tant biologique que clinique, est tout à fait conservée.

Effectivement, comme on pouvait s'y attendre, en parallèle de ce marqueur d'activité biologique de la maladie, les différents symptômes — altération métabolique, glycémique notamment ou cardiovasculaire, comme la pression artérielle, et autres symptômes cliniques de la maladie — sont améliorés de manière significative. Comme on l'imagine bien et comme vous l'avez évoqué, il y a un impact sur la qualité de vie de toute cette symptomatologie. Là, on a utilisé l'échelle qui est la plus reconnue et validée dans le contexte. Elle est spécifique du syndrome de Cushing. C'est la Cushing Quality of Life, qui a été élaboré par ma collègue Susan Webb, de Barcelone, avec notre participation dans la publication originelle, et qui montre une augmentation très significative de 10 points de la qualité de vie dans l'étude LINC-3. Ce paramètre a donc été étudié et il montre une amélioration significative, comme on pouvait s'y attendre, en parallèle de l'amélioration de comorbidités.

Les problèmes d'humeur sont également améliorés, avec l'échelle de dépression qui s'améliore là aussi, à l'instar de ce que l'on peut constater avec d'autres outils qui contrôlent la sécrétion de cortisol.

En ce qui concerne le profil de tolérance, les effets indésirables les plus prévalents sont les effets liés à l'hypocortisolisme. Pour moi, c'est tout à fait évident. Quand une molécule est active, elle peut induire une baisse excessive du cortisol. C'est le reflet de l'efficacité du traitement. On sait très bien gérer cela quand on est endocrinologue. Je pourrais même revenir avec vous sur ce chiffre, car il y a une surestimation évidente du nombre d'incidents liés à l'hypocortisolisme. Rappelons que seulement 10 % d'entre eux étaient de grade 3 ou 4.

L'amélioration de l'hyperandrogénie dans le temps est un élément intéressant, notamment par rapport à la molécule alternative, qui est la METOPIRONE. On conçoit bien que du fait du mécanisme d'action, on va avoir une accumulation des précurseurs en amont du blocage enzymatique, la 11-bêta-hydroxylase, et avoir une hyperandrogénie qui est bien entendu un effet indésirable qui peut être pénalisant, puisque la majorité des patients sont des femmes dans la maladie de Cushing. Comme on le voit dans l'étude LINC-2, après une augmentation transitoire de la testostérone, il existe une diminution secondaire de sa concentration. C'est également constaté dans LINC-3. Dans le travail qui va être présenté au congrès européen d'endocrinologie que j'évoquais, c'est-à-dire la poursuite de LINC-3 à 22 semaines, on voit même une normalisation de la testostérone. C'est donc un paramètre différenciant qui m'apparaît important, notamment dans les traitements au long cours, et je serai à votre disposition pour discuter de ce mécanisme. L'allongement du QT, vous l'avez évoqué, pour moi est très rare, à moins de 3 %. Pour autant qu'on le sache, dans les études aucun patient n'a présenté d'allongement du QT au-delà de 500 millisecondes.

Cette diapositive nous rappelle les caractéristiques comparatives des différentes molécules. On n'a pas fait de comparaison historique des pourcentages de contrôle, puisque bien entendu méthodologiquement ce n'est pas acceptable. Ce que l'on peut dire en tout cas, c'est qu'en termes de niveau d'évidence, osilodrostat est la molécule qui possède le niveau d'évidence scientifique le plus achevé, avec notamment une étude comparative versus placebo. Les interactions médicamenteuses sont un problème, notamment du KÉTOCONAZOLE, mais il y en a très peu avec l'osilodrostat, et cette caractéristique est partagée également par la METOPIRONE et le Pasiréotide.

Pour ce qui est des posologies, là ce sont les posologies que j'indiquais et qui sont les maximales indiquées par le laboratoire. Cela ne reflète pas tout à fait la vraie vie. Le KÉTOCONAZOLE, dans toutes les études rétrospectives, c'est environ 800 milligrammes, 4 comprimés par jour. Pour la METOPIRONE cela peut aller jusqu'à 15, mais c'est plutôt 6 ou 8 en 4 prises. Le nombre de prises et de cachets est un peu un handicap en traitement chronique. Pour le Pasiréotide, c'est une injection mensuelle. Pour ISTURISA on a mis 1 à 6, mais rappelons que dans LINC-3, au moment de la période de sevrage, la moyenne était de 10 milligrammes, ce qui veut dire 2 comprimés par jour, et il n'y avait que 6 % des patients qui avaient besoin de doses supérieures à 20 milligrammes. On est donc plus souvent à 2 comprimés par jour, en 2 prises.

Pour ce qui est des effets secondaires et de la tolérance, l'hépatotoxicité représente 20 % des nécessités d'arrêt du KÉTOCONAZOLE, les autres médicaments n'ont pas cet inconvénient. L'hypocortisolisme est partagé par toutes les molécules qui sont actives, cela va de soi, et je l'évoquais avec vous. Le diabète sucré est un inconvénient majeur du Pasiréotide, puisque 80 % des patients vont développer une hyperglycémie, ce qui bien entendu est assez peu

tolérable dans mon opinion dans le cadre d'une maladie dont on sait qu'elle a un pronostic adverse cardiovasculaire.

L'hypogonadisme masculin et mal chiffré, mais je rappelle quand même que le potentiel de la molécule du KÉTOCONAZOLE a été découvert dans les années 1980 chez les gens qui prenaient de fortes doses de KÉTOCONAZOLE pour des raisons antifongiques, et qui développaient des gynécomasties. On s'est aperçu que les hommes développaient des gynécomasties parce qu'il y avait une inhibition de la stéroïdogenèse testiculaire, et on a vu qu'en augmentant un peu les doses on inhibait également la stéroïdogenèse surrénalienne. L'hypogonadisme masculin est très mal chiffré faute d'études prospectives, mais c'est un handicap et c'est pour cela que l'on dit souvent, dans les recommandations très générales, que KÉTOCONAZOLE est à utiliser plutôt chez les femmes que chez les hommes.

Il y a enfin l'hyperandrogénie que j'évoquais avec vous. C'est un des effets secondaires les plus gênants au quotidien avec la Métyrapone, et je pense que des données que nous avons et qui se confirment montrent que cet effet indésirable est moins marqué avec le osilodrostat, ce qui est un caractère différenciant qui mérite d'être mentionné.

Je termine avec l'expérience clinique française. Vous savez que nous faisons, à plusieurs, une étude sur les effets de la molécule durant l'ATU, puisque nous avons eu le privilège en France d'être les premiers à utiliser cette molécule en dehors des essais au moment où il y a eu l'approvisionnement de la METOPIRONE. En ce qui concerne mon expérience personnelle, au CHU de Bordeaux nous avons traité 19 patients. Comme vous le voyez, en termes d'étiologies, c'était majoritairement des maladies de Cushing. J'insiste sur le fait que nous avons un certain nombre de cas, c'est un petit nombre mais c'est quand même un nombre, de gens qui ont des hypercortisolismes très intenses, difficiles à contrôler, tels que les syndromes de Cushing paranéoplasiques ou les cancers surrenaux.

Les raisons de la mise en route du traitement sont diverses. Elles illustrent les limitations des autres alternatives pharmacologiques. Nous avons un peu d'expérience avec les molécules. Nous avons un contrôle de l'hypercortisolisme chez 18/19 de patients, et j'insiste sur le fait que ce contrôle se poursuit pendant une durée de plus d'un an.

En termes d'effets indésirables, les effets indésirables notables pour nous, sur cette cohorte de 19 patients, ont été au nombre de 3.

Pierre Cochat, le Président. - Il vous reste une minute, s'il vous plaît.

Antoine Tabarin. - Je vous remercie. Je termine, effectivement. C'est ma dernière diapositive, ou mon avant-dernière. Nous avons eu 1 cas d'hypokaliémie qui s'est facilement résolu avec une supplémentation en potassium, 1 cas d'hypertension artérielle sévère avec hypokaliémie, liée à l'accumulation de précurseurs, mais chez des patients que l'on avait préparés à la chirurgie on est allé un peu vite dans la montée en gamme de la posologie. Nous avons eu 1 cas d'insuffisance surrénalienne subaiguë, pour lequel nous avons arrêté le médicament transitoirement, donc ce n'était pas une problématique importante.

Ma conclusion apparaît sur la dernière diapositive. C'est que pour moi, au vu de l'évidence des deux publications et de mon expérience, cette molécule est intéressante dans la mesure

où elle nous apporte un apport significatif par rapport aux autres options, dans une maladie qui je le rappelle est souvent de traitement complexe quand la chirurgie n'a pas bien fonctionné. Je vous remercie de votre attention, et bien entendu je répondrai avec plaisir à vos questions. Je cède de nouveau la parole à Recordati.

Céline Plisson.- Très rapidement, au vu des data qui ont été présentées, le laboratoire Recordati Rare Diseases sollicite une ASMR de niveau IV au même titre que les spécialités Métyrapone et KÉTOCONAZOLE dans la stratégie thérapeutique. Nous vous remercions.

Pierre Cochat, le Président.- Nous n'avons pas bien entendu ce que vous nous avez dit à la fin, je suis désolé. Je pense que ce n'est pas la peine de perdre de temps, nous allons nous appuyer sur les questions. Y a-t-il des questions ou des commentaires de la part de la CT ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Pouvons-nous demander à Monsieur Tabarin comment il situe ce médicament par rapport au KÉTOCONAZOLE et aux autres comparateurs ?

Antoine Tabarin.- En ce qui concerne le KÉTOCONAZOLE, c'est un inhibiteur de la stéroïdogenèse. Il a les mêmes indications qu'osilodrostat et MEFLOPRONE, c'est-à-dire très peu souvent avant la chirurgie, ou simplement en préparation des patients vraiment très sévères. Ce sont surtout les échecs de la chirurgie ou parfois l'impossibilité de la chirurgie. Les indications sont donc les mêmes.

Dans l'utilisation du KÉTOCONAZOLE, qui est une molécule dont je dois avouer que personnellement je l'aime bien, nous avons des limitations, qui sont avant tout liées aux interactions pharmacologiques très nombreuses, et comme ce sont des patients qui ont des comorbidités, il y a souvent des molécules associées. Je ne parle pas bien entendu des traitements antinéoplasiques dans les Cushing paranéoplasiques, où cela pose réellement un problème. Nous avons donc cet inconvénient majeur que n'a pas l'ISTURISA.

Nous avons le problème d'intolérance hépatique, que nous savons très bien gérer puisque nous contrôlons les transaminases très régulièrement après la mise en route du traitement, donc nous n'avons jamais d'incidents très sévères, mais nous sommes obligés d'arrêter le traitement quand même chez environ 15 % des patients, ce qui n'est pas le cas d'ISTURISA. Par ailleurs, nous avons ce problème d'hypogonadisme, qui fait que nous sommes toujours un peu frileux pour le prescrire quand ce sont des hommes, au moins pour le moyen et long terme, dont ne souffre pas la molécule. Je ne parle pas en termes d'efficacité, puisque l'efficacité n'est certainement pas défavorable pour ISTURISA. En tout cas, en termes de tolérance, le profil de tolérance du médicament fait qu'il présente des avantages par rapport au KÉTOCONAZOLE.

Pierre Cochat, le Président.- J'ai une question sur la chirurgie. J'ai deux questions qui sont liées. Pouvez-vous nous dire quel est le pourcentage des patients en échec de la chirurgie dans l'essai ? D'autre part, de manière globale par rapport à la chirurgie, quel est le pourcentage de succès total de la chirurgie ?

Antoine Tabarin.- Bien entendu, la chirurgie mérite d'être faite dans des centres experts. C'est vraiment une réalité importante, parce que la chirurgie hypophysaire est difficile et la chirurgie du Cushing l'est encore plus. C'est vraiment la difficulté de la difficulté. Pour

répondre tout à fait objectivement, dans toutes les études c'est un peu dur, parce que les critères de rémission sont un peu variables selon les études. Grosso modo, ce qui est à peu près admis, c'est que l'on a 15 % à 20 % d'échecs initiaux, liés notamment au fait que l'on a de petits adénomes qui envahissent le sinus caverneux. Soit ils sont très petits et on ne les trouve pas, soit il y a une petite invasion du sinus caverneux et on laisse donc un peu de tissu en place. C'est 15 % à 20 % d'échecs initiaux.

Chez les gens qui sont en rémission, il y a souvent une petite quantité de cellules qui sont laissées en place, qui vont donner lieu à une récurrence dans le temps, souvent après plusieurs années. C'est d'ailleurs pour cela que l'on dit que la maladie de Cushing, même en rémission, on la surveille ad vitam aeternam. Nous avons donc, selon les séries, 15 % à 30 % de récurrences. Forcément, plus le suivi est long, plus on a de récurrences. On considère donc grosso modo, à l'heure actuelle, que dans la maladie de Cushing on a environ 1 patient sur 2 contrôlé définitivement par la chirurgie, au maximum 2 patients sur 3.

Pierre Cochat, le Président. - C'est entendu. Bernard ?

Bernard Guillot, membre de la CT. - Merci beaucoup pour votre présentation, qui est très instructive. J'ai quelques questions. Vous nous avez expliqué que les critères cliniques étaient très difficiles à interpréter parce que très polymorphes, et le contrepoint est que la qualité de vie prend une importance majeure dans ces circonstances. Malheureusement, dans l'essai, la qualité de vie est l'un des critères exploratoires, donc les résultats que nous observons sont vraiment très exploratoires et ne permettent pas de conclure. C'est un peu un regret. Il est un peu dommage que cela n'ait pas été mis dans les critères hiérarchisés, puisque nous aurions pu voir si vraiment ce médicament apportait un bénéfice, en termes de qualité de vie, alors qu'aujourd'hui nous avons des résultats qui ne nous permettent pas de le savoir.

Antoine Tabarin. - Je me permettrai de nuancer votre point de vue. Je dirais que la première chose, c'est de considérer que l'on a affaire à une maladie métabolique, en un sens. On sait que plus le cortisol libre urinaire est élevé, plus il y a de morbidité, plus il y a de mortalité. C'est un peu comme le diabète sucré. Quand on juge un médicament dans le diabète sucré, on le juge sur l'hémoglobine glyquée parce qu'on sait que plus l'hémoglobine glyquée va être élevée longtemps, plus elle va donner lieu à des complications et altérer la qualité de vie de facto. C'est donc un peu implicite que quand on améliore le critère biologique, on améliore la symptomatologie, et de facto on améliore la qualité de vie.

Je dirais donc que pour moi, le plus important est que le cortisol libre urinaire soit normalisé et soit normalisé rapidement, parce que dans cette maladie, le premier enjeu est d'éviter la surmortalité. La qualité de vie est importante, cela va de soi, mais il s'agit avant tout d'éviter la surmortalité liée aux complications cardiovasculaires, qui sont liées à l'excès de cortisol.

Enfin, en ce qui concerne la qualité de vie, cette étude a quand même le mérite de l'avoir étudiée, parce qu'avec des études rétrospectives des autres molécules on ne le sait pas, même si bien entendu on l'a constaté. La qualité de vie est difficile à évaluer. Le questionnaire Cushing QOL a le mérite d'être un critère spécifique, et il montre une amélioration de 10 points, qui est très significative, donc je pense que l'on peut conclure, en dehors d'un élément implicite qui consiste à dire que si on améliore l'hypercortisolisme, on améliore la qualité de vie.

Dans l'étude, quand nous avons fait la validation du Cushing Quality of Life en 2008 avec le groupe de Susane Webb, nous avons comparé des gens qui étaient en rémission par rapport à des gens qui étaient en maladie active, et nous avons 10 points de différence en score de qualité de vie. Bien entendu, cela a été confirmé après dans des études longitudinales. Les 10 points, c'est exactement ce que l'on retrouve dans l'étude osilodrostat. Les gens s'améliorent d'environ 10 points de Cushing QOL durant les semaines de traitement.

Dans les données qui vont être présentées à l'European Congress dans quelques jours, entre la semaine 48 et la semaine 72, on gagne encore 9 points. Il y a donc vraiment un phénomène continu qui se poursuit. Je suis vraiment intimement persuadé, en dehors de questions méthodologiques sur un objectif principal ou non, que ce n'était pas pour moi un objectif principal et que la qualité de vie est améliorée, comme bien entendu on peut l'imaginer quand on contrôle l'hypercortisolisme.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Nous n'avons pas d'autres questions ni commentaires. Nous vous remercions beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Nous vous remercions de vous déconnecter pour que nous puissions discuter et voter. Merci beaucoup et bon après-midi.

Antoine Tabarin.- Bonne journée à vous.

Céline Plisson.- Merci de votre écoute.

(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Le débat est ouvert. C'est vrai que l'exemple du diabète n'était pas le meilleur. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'espère que François a survécu. Sinon, je me demandais si la demande du laboratoire, qui était d'avoir une ASMR IV comme les autres, n'était pas synonyme de ce que nous leur avons donné, c'est-à-dire un niveau V dans la stratégie. Peut-être que cela rejoint un peu la remarque d'Aymeric. Peut-être qu'il faut supprimer le V dans la stratégie d'une manière générique, ou je ne sais pas quoi.

Pierre Cochat, le Président.- Sur le plan méthodologique, c'est une étude de retrait. Peut-être que François ou Sylvie ont des commentaires sur ces aspects.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce n'est pas une étude qui avait une forte puissance, en plus. Ce qui est compliqué c'est que le critère est biologique, pour moi. J'ai oublié de lui demander, mais j' imagine que c'était pour un problème éthique qu'ils ont déséquilibré la randomisation pour mettre deux fois plus de malades dans le bras expérimental que dans le bras contrôle. Je dois avouer que je ne suis pas convaincue, notamment du fait de la faible durée de l'étude. Sa justification du fait que la maladie est compliquée, que cliniquement ceci, cliniquement cela, je trouve que c'est un peu léger sur le fait que l'on est obligé de raisonner sur un critère biologique. Est-ce que cela vous satisfait ? C'est ce qui me gênait le plus pour l'ASMR IV.

Pierre Cochat, le Président.- Je ne suis pas spécialement expert, mais je pense que le cortisol urinaire dans le Cushing est un très bon marqueur. C'est très fiable. Cela donne un aspect à la fois qualitatif et quantitatif, et il est très difficile d'avoir des critères cliniques. Il a malheureusement pris la comparaison du diabète, mais on n'a même pas de masse pour le Cushing. C'est difficile. Cliniquement, le Cushing, je pense que c'est très difficile, en tout cas sur un délai qui est celui des études auxquelles nous avons affaire. Je reconnais que dans ce cas particulier, le marqueur urinaire reste quand même quelque chose qui n'est pas mal. Bernard avait un commentaire.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Cela va un peu dans ce sens, c'est vrai sur des durées brèves. Après, il l'a bien dit, ce qui est important est de réduire la mortalité, notamment par cause cardiovasculaire. Le problème est que les études actuelles et la durée des études ne permettent pas de juger sur la mortalité, qui serait un critère extrêmement fort. Nous sommes donc un peu coincés. J'étais assez sensible à son explication sur le polymorphisme de la maladie, et du coup la question de savoir quel est le bon critère clinique qu'il faut prendre.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- En même temps, est-ce une maladie si rare que cela ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui. Après, c'est vrai que le cortisol urinaire est un assez bon reflet. C'est un critère intermédiaire, mais l'acceptons-nous ou non ? C'est un peu la discussion, sur la durée raisonnable des études qui nous sont présentées. Je ne trouvais pas cela choquant de mettre un niveau IV.

Pierre Cochat, le Président.- Moi non plus.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Cela reste tout à fait discutable.

Pierre Cochat, le Président.- Patrick ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- La discussion que nous avons eue la fois dernière également, c'était par rapport à l'évaluation qu'il y avait eu pour les deux autres produits, qui avaient des critères de qualité bien moindres, puisque c'était des études rétrospectives. Nous discutons du fait de mettre une ASMR V alors que les autres avaient eu IV, et finalement le V avait de meilleures études que le IV. Cela pose un problème de cohérence et de justice.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Il y a juste un point. Je pense que la principale critique que nous puissions faire sur l'évaluation est le fait qu'elle ait été faite versus placebo alors qu'il n'y a des comparateurs.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, tout à fait.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Les autres avaient été faites sans rien du tout. C'était les séries historiques.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Le but de l'évaluation est quand même de faire mieux par rapport à ce qui se fait antérieurement, et pas une régression.

Pierre Cochat, le Président.- Nous sommes d'accord. Michel ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Si nous considérons que l'objectif est quand même de traiter les patients qui sont en échec, et d'après ce qu'il dit il y en a quand même 1 sur 3, ce sont des patients qui vont prendre ce traitement de façon durable et prolongée. Je pense que le cortisol c'est bien, mais il me semble que des études un peu plus longues permettraient quand même, chez ces patients qui vont le prendre très longtemps, de savoir si cela améliore effectivement les manifestations cliniques de l'hypercortisolémie. Je crois que c'est un élément qui nous aurait apporté un peu plus de robustesse.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je suis d'accord. Mathilde nous dit qu'il y avait une ASMR IV pour les autres.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui. Je crois que Claire veut en parler.

Claire Brotons, pour la HAS.- C'était pour être très précis sur les comparateurs. Ils étaient utilisés hors AMM, donc avant d'avoir l'AMM. Ils ont eu une ASMR IV sur la base de données bibliographiques. Par rapport aux études avec l'osilodrostat, dont ISTURISA, les études ont commencé un peu avant que ces produits aient l'AMM. Considérons-nous qu'ils pouvaient utiliser ces produits en tant que comparateurs alors qu'ils n'avaient pas l'AMM ? C'est la question.

Bernard Guillot, membre de la CT.- 60 % à 70 % des patients avaient déjà eu un traitement médicamenteux.

Claire Brotons, pour la HAS.- Voilà. Hors AMM, en tout cas en France.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ce que tu veux dire le chef de projet, c'est qu'on ne peut pas vraiment leur reprocher de ne pas avoir la comparaison ? C'est cela ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Voilà. Ils n'avaient pas l'AMM au moment où les études ont débuté. Pouvons-nous leur reprocher les études contre placebo ?

Pierre Cochat, le Président.- Cela répond à la question de Valérie aussi.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Dans ce cas, comme nous avons des études contre placebo, ce serait une ASMR IV « comme », mais il faut faire attention à ne pas le grader dans la stratégie par rapport aux autres.

Pierre Cochat, le Président.- Cela rejoint donc ta proposition, Aymeric. Je pense qu'il est important que nous puissions voter, soit un « IV comme » les comparateurs, soit dans la stratégie. Comment veux-tu que nous fassions, Mathilde ? Là nous n'avons que l'ASMR à voter. Nous n'allons pas revoter le SMR.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- Nous pouvons voter soit « comme », soit dans la stratégie.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui. Je ne sais pas ce qu'en pense Aymeric parce que c'est sa proposition, mais vous pouvez peut-être directement aller sur la note, puisque si vous faites « comme » cela veut dire que c'est la même note, et si vous votez dans la stratégie, au regard de vos discussions, vous aviez l'air de dire que c'était compliqué de reconnaître un apport par rapport à ce qui existait déjà vu qu'il n'y a pas de données face à ses alternatives. J'ai l'impression que d'après vos échanges, vous pouvez avoir la réponse en mettant deux options seulement.

Pierre Cochat, le Président.- Si nous mettons « IV comme » il n'y a pas de problème, mais si nous ne mettons pas « comme », nous pourrions avoir des IV et des V.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Ma remarque était faite pour éviter de disperser la lecture à l'extérieur de l'affichage des voix, Mathilde, où il peut y avoir une dispersion des voix que nous sommes à peu près tous d'accord.

Pierre Cochat, le Président.- Je comprends ce que tu veux dire.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Je pense qu'il est mieux de dire que nous votons l'ASMR dans telle situation, plutôt que de laisser plusieurs motions qui présentent à peu près la même chose et qui vont conduire à des IV et des V.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, et ce sera même complètement différent en nombre de voix, parce que si la moitié des gens votent « IV comme » et que l'autre moitié vote dans la stratégie, nous perdons la moitié des votants selon le choix que nous prenons. Il faut le faire comme tu l'avais suggéré, cela me paraît bien. Nous commençons donc par définir si nous votons « comme » ou « dans la stratégie ». Nous faisons un premier tour de vote. Est-ce possible, Élisabeth ? Tu n'aurais donc pas deux alternatives.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Oui. Je change juste mon tableau, c'est donc « comme » ou « dans la stratégie ».

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Messieurs Favory et Bonnet ne peuvent pas voter. Nous avons donc 22 voix favorables au « comme ».

Pierre Cochat, le Président.- Nous ne sommes peut-être plus obligés de voter l'ASMR, mais il faut le faire formellement quand même.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Attention à la cohérence.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Il faudra que nous affinions.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour une ASMR de niveau IV « comme ».

Mathilde Grande, pour la HAS.- Si vous en êtes d'accord, nous pouvons revoir un peu le libellé de l'ASMR pour coller à cette demande, en indiquant quelque chose de ce type.

« Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité, avec tous les chiffres donnés versus placebo ;
- de l'absence de données versus les comparateurs cliniquement pertinents actuels, dans un contexte où cette comparaison n'était pas attendue au regard du codéveloppement ;

et malgré :

- l'absence de données sur un critère cliniquement pertinent dans une analyse rendue difficile par le caractère polymorphe de la maladie ;
- l'absence de données robustes sur la qualité de vie ;
- le recul limité ;

la commission considère que ce médicament apporte une ASMR IV comme KÉTOCONAZOLE et Métyrapone dans la stratégie thérapeutique. »

Cela vous convient-il ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous pouvons aussi ajouter un petit libellé dans la stratégie thérapeutique, puisque pour le coup nous n'en parlons pas explicitement pour l'instant, en disant que ce médicament a la même place dans la stratégie thérapeutique que les deux autres et que le choix entre les trois molécules doit se faire en fonction du profil du patient, etc., comme d'habitude.

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

Mathilde Grande, pour la HAS.- Si vous êtes d'accord, bien sûr.

Pierre Cochat, le Président.- Est-ce possible ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Oui.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est bon pour toi ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- Clairement, il ne faut pas être trop dur sur le critère de jugement intermédiaire, parce qu'on est un peu ficelé.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Dans ce cas, nous pouvons le remonter dans « compte tenu », plutôt que dans « malgré », c'est-à-dire « compte tenu du choix du critère de jugement qui est biologique, mais dans un contexte de maladie très polymorphe », pour dire que ce n'est pas vraiment quelque chose qui tire la note.

Pierre Cochat, le Président.- C'est lié aussi à la durée que nous souhaitons avoir. Nous aurons plus de clinique si nous avons plus de durée.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Quelle est la survie de ces malades, en fait ?

Pierre Cochat, le Président.- Je ne sais pas.

Claude Daubert, membre de la CT.- C'est une évolution très lente.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est parce que vous parliez de survie tout à l'heure, donc je me demandais à quel horizon c'était.

Pierre Cochat, le Président.- C'est pour cela que l'élément de la survie n'est pas un bon critère.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous pouvons mettre « dans un contexte de maladie polymorphe, d'évolution lente ».

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, c'est pour cela que je disais cela.

Mathilde Grande, pour la HAS.- De cette façon, on comprend que même si ce critère n'est pas optimal, il est acceptable dans le contexte de la maladie.

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