



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

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.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	Traitement du syndrome de Cushing endogène chez l'adulte
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte-tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de l'osilodrostat versus placebo avec 77 % de répondeurs sur le critère de normalisation du cortisol libre urinaire dans le groupe osilodrostat et 8 % dans le groupe placebo, soit un OR = 43,4 (IC95%=[7,06 ; 343,19] ; p>0,001) à 12 semaines, dans une étude de phase III, multicentrique, en double aveugle chez des patients ayant la maladie de Cushing, majoritairement en échec de la chirurgie, - d'une démonstration obtenue uniquement sur un critère de jugement biologique et sur une courte durée, dans un contexte d'évolution lente de cette maladie polymorphe, ce qui rend le choix du critère de jugement acceptable - l'absence de données versus les comparateurs cliniquement pertinents actuels, dans un contexte où cette comparaison n'était pas réalisable, <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de données sur un critère de jugement clinique pertinent, - l'absence de données robustes sur la qualité de vie, dans cette maladie avec un impact notable sur celle-ci, ce qui est regrettable, - le recul limité sur la tolérance et du risque important identifié au PGR (plan de gestion des risques) sur l'allongement de l'intervalle QT, - le besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles, <p>la Commission considère qu'ISTURISA (osilodrostat) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), comme les spécialités à base de kétoconazole et métyrapone, dans la stratégie thérapeutique actuelle.</p>
ISP	ISTURISA (osilodrostat) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de supériorité de l'osilodrostat versus placebo : <ul style="list-style-type: none"> • 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, <p>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.</p> <p>On ne dispose 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.</p> <p>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 des préférences du patient.</p>
Population cible	La population cible d'ISTURISA (osilodrostat) est estimée au maximum à 1690 patients.
Recommandations	<p>► Demandes de données</p> <p>Prenant en compte la contribution d'association de patients relayant le fort retentissement de cette maladie polymorphe sur le quotidien des patients, la Commission souhaite la mise en place d'une étude observationnelle dont l'objectif principal sera d'évaluer la qualité de vie des patients traités par ISTURISA (osilodrostat).</p>

Le critère de jugement principal de cette étude devra reposer sur un auto-questionnaire de qualité de vie spécifique de la maladie, robuste et validé, tel que le Cushing QoL avec une analyse de type répondeur avant/après mise sous traitement par ISTURISA (osilodrostat). Le calendrier d'évaluation et les hypothèses sur les domaines susceptibles d'être impactés en priorité devront être formulées à priori. Le questionnaire spécifique de qualité de vie pourra être complété par un questionnaire de type *Patient Global Impression of Change*.

Cette étude devra également permettre de collecter des données sur :

- les caractéristiques des patients et de leur maladie,
- les antécédents de traitements médicamenteux et chirurgicaux, en précisant notamment les critères d'échec de la chirurgie,
- la proportion de répondeurs sur les critères de normalisation de CLU (cortisol libre urinaire) et le recueil des signes cliniques d'évolution de la maladie.

La Commission encourage la consultation des centres de ressources et de compétence pour la réalisation du protocole de cette étude.

La Commission réévaluera ISTURISA (osilodrostat) sur la base des données demandées qu'elle souhaite obtenir dans un délai maximal de 5 ans.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité ISTURISA (osilodrostat) en comprimé pelliculé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du syndrome de Cushing endogène chez l'adulte. ISTURISA (osilodrostat) a obtenu l'AMM le 9 janvier 2020 en procédure centralisée.

L'osilodrostat appartient à la classe des inhibiteurs de la stéroïdogénèse (comme le kétoconazole et la métyrapone). Il inhibe la 11 β -hydroxylase (CYP11B1), enzyme responsable de l'étape finale de biosynthèse du cortisol dans la glande surrénale.

En France, ISTURISA (osilodrostat) a été mis à disposition dans le cadre d'une ATU nominative depuis le 5 avril 2019 à la demande de l'ANSM, dans le contexte de la rupture de stock européenne de la spécialité METOPIRONE (métyrapone)¹. L'ATU nominative couvrirait les indications suivantes :

- Traitement du syndrome de Cushing endogène de l'adulte ;
- Traitement du syndrome de Cushing para-néoplasique ;
- Chez des patients déjà traités et contrôlés par métyrapone en monothérapie ;
- Avec une contre-indication ou en échec aux autres traitements et/ou présence de comorbidités ;

Une ATU de cohorte a ensuite été autorisée par l'ANSM le 24 septembre 2019 dans la seule indication du traitement du syndrome de Cushing endogène chez l'adulte, avec une mise en place effective du 6 janvier 2020 au 2 juin 2020.

02 INDICATION

ISTURISA est indiqué dans le traitement du syndrome de Cushing endogène chez l'adulte.

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

« La dose initiale recommandée est de 2 mg d'osilodrostat deux fois par jour. Pour les patients d'origine asiatique, une réduction de la dose initiale à 1 mg deux fois par jour est recommandée (voir rubrique 5.2).

La dose peut être progressivement augmentée (initialement par paliers d'augmentation de dose de 1 ou 2 mg) en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance, afin d'atteindre des taux normaux de cortisol. Il est recommandé de surveiller les concentrations de cortisol (ex : cortisol libre dans les urines des 24 heures, cortisol sérique/plasmatique) chaque semaine ou toutes les deux semaines jusqu'au maintien d'une réponse clinique adéquate. Ensuite, une surveillance moins fréquente pourra être envisagée selon l'état clinique, sauf s'il existe des raisons pour une surveillance supplémentaire (voir sections 4.4 et 4.5). Les doses ne doivent pas être augmentées plus d'une fois toutes les 1 à 2 semaines et doivent être guidées par le taux de cortisol et la réponse clinique individuelle.

La dose d'osilodrostat doit être diminuée ou le traitement doit être provisoirement interrompu si les concentrations de cortisol sont en dessous de la limite inférieure de la normale, ou si l'on observe une diminution rapide des taux de cortisol vers la limite inférieure de la normale, ou si le patient présente des signes ou symptômes suggérant un hypocorticisme (voir rubrique 4.4). Isturisa pourra être repris à une dose inférieure après résolution des symptômes, à condition que les taux de cortisol soient supérieurs à la limite inférieure de la normale en l'absence de traitement de substitution par glucocorticoïdes. La prise en charge d'autres effets indésirables suspectés d'être liés au traitement

¹ Site internet de la Société Française d'endocrinologie. [Internet] <http://www.sfendocrino.org/article.php?id=986> consulté le 26/02/21.

peut également nécessiter une réduction de dose ou une interruption temporaire du traitement à tout moment.

La dose d'entretien habituelle dans les essais cliniques était comprise entre 2 et 7 mg deux fois par jour.

La dose maximale recommandée d'Isturisa est de 30 mg deux fois par jour.

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre la dose prescrite lors de la prise suivante ; la dose suivante ne doit pas être doublée. »

04 BESOIN MEDICAL

Le syndrome de Cushing est une pathologie rare regroupant l'ensemble des manifestations cliniques induites par une exposition chronique à un excès de glucocorticoïdes².

Sa prévalence est comprise entre 5,9 et 6,5 / 100 000 d'après les données d'Orphanet³, pouvant survenir à tout âge mais avec un pic d'incidence entre 25 et 40 ans⁴.

La cause la plus fréquente d'un syndrome de Cushing est l'utilisation exogène de corticostéroïdes, encore appelé syndrome de Cushing iatrogène². Les causes endogènes de syndrome de Cushing correspondent à l'indication d'ISTURISA (osilodrostat), sont divisés en deux grands cadres physiopathologiques selon la dépendance ou non à l'adrénocorticotrophine (ACTH)² :

- le syndrome de Cushing-ACTH dépendant (environ 85% des cas) : les surrénales sont stimulées par une sécrétion excessive et inappropriée d'ACTH. On distingue :
 - o la maladie de Cushing qui représente la forme la plus courante avec environ 80 à 85% des cas, l'ACTH étant alors d'origine eutopique et sécrétée par une tumeur bénigne développée à partir de cellules corticotropes hypophysaires,
 - o le syndrome de Cushing paranéoplasique, représentant 10 à 15% des cas, l'ACTH étant d'origine ectopique, produite par une tumeur endocrine non hypophysaire.
- le syndrome de Cushing-ACTH indépendant (environ 15% des cas) : la sécrétion surrénalienne est autonome et l'hypercorticisme inhibe la sécrétion d'ACTH. Il peut s'agir :
 - o d'une tumeur surrénalienne, unilatérale bénigne (adénome corticosurrénalien) dans environ 60% des cas,
 - o d'une tumeur surrénalienne maligne unilatérale (corticosurréalome) dans environ 40% des cas,
 - o d'une atteinte bilatérale primitive des surrénales dans environ 1% des cas.

Le diagnostic de syndrome de Cushing endogène repose sur la confirmation de l'hypercorticisme (dosages spécifiques du cortisol, en particulier du cortisol libre urinaire des 24 heures [CLU]). Le bilan étiologique est orienté par le taux d'ACTH ainsi que la localisation de l'origine de l'hypersecretion⁵. La précocité du diagnostic d'un syndrome de Cushing est déterminante, l'évolution spontanée étant marquée par une surmortalité et une morbidité importante².

Les manifestations cliniques comprennent de nombreux symptômes non spécifiques tels que l'obésité, l'hypertension artérielle, les troubles de la glycorégulation, les symptômes de dépression, troubles de l'humeur et des symptômes plus spécifiques : répartition faciotronculaire des graisses, hypercatabolisme cutané (fragilité cutanée, ecchymoses, vergetures), musculaire (amyotrophie proximale) et osseux (ostéoporose).

Les patients atteints du syndrome de Cushing souffrent de ce handicap qui bien que peu visible dans les débuts de la maladie, altère leur qualité de vie. Il a également été rapporté une

² HAS. Protocole National de Diagnostic et de Soins. Syndrome de Cushing. Septembre 2008.

³ Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques. Les Cahiers d'Orphanet. Série maladies rares. n°2, janvier 2021.

⁴ Orphanet. Syndrome de Cushing. [Internet] Disponible à l'adresse : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=553 (consulté le 23 février 2021).

⁵ Chabre O. Syndromes de Cushing : physiopathologie, étiologie et principes thérapeutiques. Presse Med 2014;43:376-92.

méconnaissance de la maladie qui entraîne des problèmes de reconnaissance au niveau psychosocial avec parfois des refus de reconnaissance du handicap et des difficultés dans le domaine professionnel pour obtenir des postes adaptés⁶.

En l'absence de traitement, les complications de la maladie de Cushing comprennent une augmentation de la morbidité cardiovasculaire (augmentation de l'incidence des différents facteurs de risque cardiovasculaire : obésité abdominale, diabète et intolérance au glucose, dyslipidémie, hypertension artérielle), des risques thromboemboliques, infectieux, de troubles psychiatriques (dépression, épisodes maniaques ou hypomaniaques, symptômes psychotiques : persécutions/ hallucinations).

Prise en charge

Selon le PNDS², 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. Le choix d'un traitement chirurgical (hypophysaire ou surrénalien), médical ou par radiothérapie ou de leur association est une décision basée sur l'analyse de chaque cas.

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

Dans la maladie de Cushing, en cas d'échec de la chirurgie, des traitements non médicamenteux peuvent être envisagés, tels que^{2,5}: 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 médicamenteux⁷ 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 chirurgie⁸.
- La cabergoline, analogue dopaminergique, qui agirait sur la diminution de la sécrétion d'ACTH, 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)².

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 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 métyrapone⁹, 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.

⁶ Contribution de l'association de patients Associations Surrénales

⁷ Feelders A, Hofland L and de Herder W. Medical treatment of Cushing's syndrome: adrenal-blocking drugs and ketoconazole. Neuroendoc 2010;92:111-5.

⁸ Avis de la Commission de la Transparence du 21 mars 2018 pour SIGNIFOR (pasiréotide).

⁹ Avis de la Commission de la Transparence du 20 juillet 2016 pour METYRAPONE HRA PHARMA 250 mg.

- Le mitotane¹⁰ (LYSODREN) est indiqué dans le traitement symptomatique du corticosurréalome malin avancé. Ces effets indésirables associés (neurologiques, hypercholestérolémie et hypouricémie notamment) en limitent l'utilisation.
- Le kétoconazole¹¹, 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.

D'autres molécules comme la mifépristone ou l'étomidate (hors AMM en France) sont également envisagées dans le PNDS mais sont moins fréquemment utilisées dans le traitement du syndrome de Cushing endogène².

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles : pasiréotide (SIGNIFOR), cabergoline, métyrapone, kétoconazole. Il persiste un besoin à disposer de médicament sans échappement thérapeutique, avec un meilleur profil de tolérance et avec une amélioration de la qualité de vie des patients.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ISTURISA (osilodrostat) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement du syndrome de Cushing endogène chez l'adulte.

05.1 Médicaments

Spécialité (DCI) Laboratoire	CPT identique Oui/Non	Indication concernée	Date du dernier avis	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/Non
Dans les syndromes de Cushing endogène						
METYRAPONE HRA PHARMA 250 mg (métyrapone) HRA Pharma	Oui	Traitement des patients présentant un syndrome de Cushing endogène.	20/07/2016	Important	Compte tenu de son efficacité, de sa rapidité d'action et de son profil de tolérance, METYRAPONE HRA PHARMA apporte, au même titre que KETOCONAZOLE HRA, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique du syndrome de Cushing endogène qui comprend les traitements cités au paragraphe 06 (excepté METOPIRONE 250 mg car METYRAPONE HRA PHARMA est destiné à remplacer METOPIRONE 250 mg capsule). (...)	Oui
KETOCONAZOLE HRA 200 mg (kétoconazole) HRA Pharma	Oui	Traitement du syndrome de Cushing endogène chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans.	20/05/2015	Important	Compte tenu de son efficacité, de sa rapidité d'action et de son profil de tolérance, ASMR mineure (niveau IV) dans le traitement du syndrome de Cushing endogène chez les adultes et adolescents âgés de plus de 12 ans qui comprend les traitements cités au paragraphe 06.	Oui

¹⁰ Avis de la Commission de la Transparence du 27 octobre 2004 de LYSODREN (mitotane).

¹¹ Avis de la Commission de la Transparence du 20 mai 2015 pour KETOCONAZOLE HRA 200 mg.

Spécialité (DCI) Laboratoire	CPT identique Oui/Non	Indication concernée	Date du dernier avis	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/Non
Dans la maladie de Cushing						
SIGNIFOR 0,3 mg, 0,6 mg, 0,9 mg (pasiréotide) Novartis Pharma	Non	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.	20/02/2019	Important	Compte tenu : - de l'absence d'alternative thérapeutique médicamenteuse ayant l'AMM dans la maladie de Cushing, - d'une efficacité modeste, - d'une fréquence significative des événements indésirables liés au métabolisme du glucose (hyperglycémie et diabète), ASMR mineure (niveau IV) dans la prise en charge 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, par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle	Oui
SIGNIFOR 10, 20, 30, 40 mg (pasiréotide) Novartis Pharma	Non	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. (...)	20/02/2019	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle 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, qui comprend les comparateurs pertinents.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

En cas d'échec de l'exérèse tumorale dans la maladie de Cushing, une radiothérapie hypophysaire ou une surrénalectomie bilatérale peuvent être envisagées².

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ISTURISA (osilodrostat) sont :

- dans le traitement du syndrome de Cushing endogène chez l'adulte : METYRAPONE HRA PHARMA (metyrapone), et KETOCONAZOLE HRA (ketoconazole) ;
- dans le traitement de la maladie de Cushing chez les patients pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec de la chirurgie : SIGNIFOR (pasiréotide) ;
- en cas d'échec de l'exérèse tumorale dans la maladie de Cushing : la radiothérapie hypophysaire ou la surrénalectomie bilatérale.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité ISTURISA dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans la même indication.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Demande en cours	
Allemagne	Oui	AMM
Autriche	Oui	AMM
Pays-Bas	Demande en cours	
Espagne	Demande en cours	
Italie	Demande en cours	AMM

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'ISTURISA (osilodrostat) repose sur 3 études cliniques réalisées :

- chez des patients ayant la maladie de Cushing :
 - une étude de phase 3 (étude C2301 ou LINC-3), multicentrique, en double-aveugle, avec une période de retrait randomisé de 8 semaines (semaine 26 à 34), évaluant le taux de réponse complète avec l'osilodrostat réalisée chez 137 patients¹².
 - une étude de phase 3 (étude C2302 ou LINC-4), multicentrique, randomisée, en double-aveugle évaluant la supériorité de l'osilodrostat versus placebo en termes de taux de réponse complète après une période randomisée initiale de 12 semaines réalisée chez 74 patients.
- Chez des patients ayant un syndrome de Cushing endogène, hors maladie de Cushing :
 - Une étude de phase II (étude C1201), multicentrique, en ouvert réalisée chez 9 patients dont l'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse complète au bout de 12 semaines de traitement par osilodrostat.

De plus, une ATU nominative à partir du 5 avril 2019 puis une ATU de cohorte à partir du 6 janvier 2020 ont été mises en place et sont présentées dans le chapitre 0 Données d'utilisation.

Le laboratoire a également déposé l'étude C2201, étude de phase II, en ouvert évaluant la variation du taux de CLU au bout de 10 semaines suivi d'une période d'extension chez 19 patients ayant la maladie de Cushing qui ne sera pas détaillée car de plus faible niveau de preuve par rapport aux études de phase III disponibles dans cette indication.

¹² Pivonello R, Flaseriu M et al. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 ; 8 :748-61.

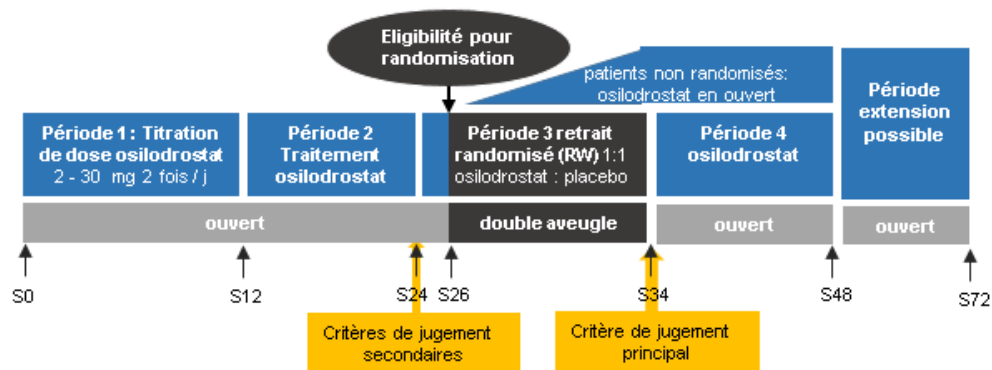
07.1 Efficacité

7.1.1 Etude C2301 (LINC-3) dans la maladie de Cushing

Référence	
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02180217
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité de l'osilodrostat après une période de retrait randomisée de 8 semaines (semaine 26 à 34) en termes de taux de réponse complète.
Type de l'étude	Étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double-aveugle pour l'évaluation du critère de jugement principal, avec une période de retrait randomisé de 8 semaines (semaine 26 à 34), en groupe parallèles durant la phase de retrait, stratifiée selon la dose d'osilodrostat (≤ 5 mg ou > 5 mg deux fois par jour) et l'antécédent d'irradiation de l'hypophyse (oui/non).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 6 octobre 2014 - 4 décembre 2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 21 février 2018 Date du rapport final (incluant la période d'extension) : 27 mai 2020 Etude conduite dans 66 centres dans 19 pays (dont 6 centres en France ayant inclus 9 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Homme ou femme âgé de 18 à 75 ans ; - Maladie de Cushing persistante ou récurrente confirmée, mise en évidence par : <ul style="list-style-type: none"> • un taux de cortisol libre urinaire / 24 h moyen (CLUm) $> 1,5 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) lors du dépistage (moyenne de trois échantillons d'urine prélevés sur 24 heures au cours de la sélection, après la fin de la période de wash out (le cas échéant), confirmée par le laboratoire et disponible à J1), • ACTH plasmatique du matin au-dessus de la limite inférieure de la normale (LIN), • la confirmation de l'étiologie hypophysaire de l'excès d'ACTH était définie par l'un des trois critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ confirmation à l'IRM de la présence d'un adénome hypophysaire > 6 mm ; OU ○ cathétérisme bilatéral des sinus pétreux inférieurs avec une stimulation soit par l'hormone de libération de la corticotrophine, soit par l'acétate de desmopressine pour les patients ayant une tumeur ≤ 6 mm. Les critères de ce test étaient confirmés si : <ul style="list-style-type: none"> ▪ le gradient d'ACTH pré-dose central à périphérique était > 2; OU ▪ le gradient d'ACTH post-dose central à périphérique était > 3 après stimulation, • confirmation histologique d'un adénome à l'ACTH chez les patients ayant subi une chirurgie hypophysaire, - En cas d'antécédent de chirurgie hypophysaire celle-ci devait avoir été réalisée au moins 30 jours avant l'inclusion pour que le patient puisse être inclus, - Pour les patients ayant reçu un traitement substitutif corticoïde après la chirurgie, interruption de cette thérapie depuis au moins une semaine (ou 5 demi-vies, selon la durée la plus longue), avant l'inclusion dans l'étude, - Les patients atteints d'une maladie de Cushing <i>de novo</i> n'étaient inclus que s'ils n'étaient pas considérés comme candidats à la chirurgie (par exemple, patients peu éligibles à la chirurgie, tumeurs chirurgicalement inaccessibles, refus d'une chirurgie, ou traitement chirurgical non disponible), - Les patients ayant des antécédents d'irradiation hypophysaire ont été inclus, à condition qu'un délai d'au moins 2 ans (pour la radiochirurgie stéréotaxique) ou 3 ans (pour les irradiations conventionnelles) se soit écoulé entre la dernière irradiation et l'inclusion dans l'étude, - Pour les patients sous traitement médical pour maladie de Cushing, une période complète sans traitement devait être terminée avant l'évaluation à l'initiation pour leur permettre de répondre aux critères d'inclusion de l'étude. Les périodes sans traitement étaient définies de la façon suivante : <ul style="list-style-type: none"> • inhibiteurs de la stéroïdogénèse (kétocoazole, métyrapone) : 1 semaine, • pasiréotide sous cutanée (formulation à libération immédiate) : 1 semaine, • agonistes de la dopamine (ex cabergoline) ou agonistes du PPAR-gamma (<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptors</i>) (ex rosiglitazone, pioglitazone) : 4 semaines, • mifépristone : 4 semaines, • pasireotide (libération prolongée) : 8 semaines, • mitotane : 6 mois.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents de malignité de tout système d'organe (autre que le carcinome basocellulaire localisé), traitée ou non, au cours des 5 dernières années, qu'il existe ou non des preuves de récurrence locale ou de métastases, - Patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc ou de torsades de pointes, notamment :

- patients avec un intervalle QTcF initial > 450 ms pour les hommes et un intervalle QTcF > 460 ms pour les femmes,
 - antécédents personnels ou familiaux de syndrome du QT long ou de médicaments concomitants connus pour prolonger l'intervalle QT,
 - hypokaliémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie, si elles ne sont pas corrigées avant l'administration à J1,
- Patients présentant une compression du chiasma optique due à un macroadénome ou patients à haut risque de compression du chiasma optique (tumeur située à moins de 2 mm du chiasma optique),
 - Patients présentant un syndrome héréditaire responsable de la sécrétion hormonale (par exemple, complexe de Carney, syndrome de McCune-Albright, néoplasie endocrinienne multiple type 1 (NEM1), porphyrie intermittente aiguë),
 - Patients atteints de maladie de Cushing due à la sécrétion ectopique d'ACTH ou maladie de Cushing ACTH-indépendante (surrénale),
 - Patients ayant subi une intervention chirurgicale majeure dans le mois qui a précédé le dépistage,
 - Patients hypertendus présentant une pression artérielle incontrôlée (pression artérielle systolique (PAS) > 180 et/ou pression artérielle diastolique (PAD) > 100),
 - Patients diabétiques avec un diabète mal contrôlé (hémoglobine HbA1c > 9%),
 - Patients qui ne sont pas euthyroïdiens, selon l'investigateur,
 - Patients ayant des antécédents de : insuffisance cardiaque (*New York Heart Association Classe III ou IV*), angor instable, tachycardie ventriculaire soutenue, bradycardie cliniquement significative, bloc cardiaque avancé, infarctus du myocarde moins d'un an avant l'inclusion dans l'étude, altération cliniquement significative de la fonction cardiovasculaire,
 - Patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 60 mL/min selon la formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) ou créatinine sérique > 2,0 x LSN,
 - Patients atteints d'une maladie hépatique, telle que cirrhose, hépatite chronique active ou hépatite chronique persistante, ou patients rapportant des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) sérique / aspartate aminotransférase (ASAT) > 3 x LSN, ou bilirubine totale sérique > 1,5 x LSN.

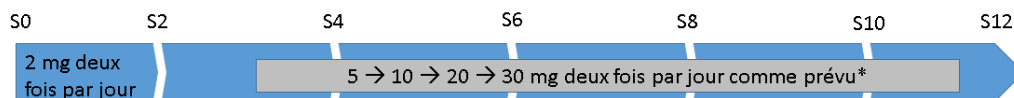
Schéma de l'étude et traitements étudiés



Période 1 (semaines 1 à 12)

La période 1, en ouvert, consistait en une période de titration de la dose d'osilodrostat pour tous les patients.

Le schéma posologique était optimisé en fonction de la séquence d'escalade de dose suivante : 2 mg deux fois par jour, 5 mg deux fois par jour, 10 mg deux fois par jour, 20 mg deux fois par jour, et 30 mg deux fois par jour (dose maximale). L'augmentation de dose se poursuivait jusqu'à obtenir un taux de CLUm ≤ LSN.



* si nécessaire, la dose est diminuée à 1 mg deux fois par jour

À la semaine 0 et à la semaine 2, les augmentations de dose n'étaient pas autorisées.

Ensuite, les ajustements de dose étaient basés sur la moyenne de trois valeurs de CLUm sur 24 heures mesurée toutes les deux semaines pendant la période de titration :

- La dose était augmentée si le taux de CLUm était > LSN,

- La dose était réduite si le taux de CLUm était < LIN ou si le patient était symptomatique¹³ et que le CLUm était dans la borne inférieure des valeurs normales,
- La dose était maintenue si le taux de CLUm était compris dans les limites des valeurs normales et que le patient ne présentait pas de signes ou de symptômes d'hypocortisolisme ou d'insuffisance surrénalienne¹³.

Période 2 (semaines 13 à 24)

Les patients poursuivaient leur traitement par osilodrostat si possible à la même dose que celle établie en fin de Période 1.

Pour les patients dont le taux de CLUm (cortisol libre urinaire moyen) avait augmenté au cours de la période 2, une augmentation de la dose d'osilodrostat était possible, si celle-ci était tolérée, jusqu'à 30 mg deux fois par jour.

Éligibilité des patients évaluée à la semaine 24 (S24)

Un patient était évalué comme répondeur complet à la semaine 24 (pour le critère de jugement secondaire hiérarchisé) et pouvait être randomisé au cours de la période de retrait randomisé, si les deux conditions suivantes étaient remplies :

- CLUm ≤ LSN sur la base d'échantillons d'urine prélevés à la semaine 24,
- la dose d'osilodrostat au cours de la Période 2 n'a pas été augmentée au-dessus de la posologie établie au cours de la Période 1.

Les réductions de dose ou interruptions temporaires pour des raisons de tolérance n'empêchaient pas les patients d'être évalués pour la réponse complète à la semaine 24.

Semaines 24 à 26

Les patients étaient traités par osilodrostat, en ouvert, entre les semaines 24 et 26, afin d'obtenir les résultats de laboratoire (CLUm à S24) dans tous les centres et de normaliser le temps de randomisation entre les centres.

Pour les patients éligibles à la période 3 de retrait randomisé

Période 3 (semaines 26 à 34)

Durant la période 3, l'étude était en double aveugle contrôlée versus placebo.

La randomisation débutait en semaine 26 selon un ratio 1:1 pour recevoir :

- **Groupe osilodrostat :**
Osilodrostat en comprimé deux fois par jour par voie orale, à la dose établie lors de la Période 1 (maximum 30 mg deux fois par jour)
- **Groupe placebo :**
Placebo, en comprimé, 2 fois par jour par voie orale.

Une stratification à la randomisation était faite en fonction :

- de la dose d'osilodrostat reçue au moment de l'entrée dans la période 3 (≤ 5 mg ou > 5 mg deux fois par jour)
- de l'antécédent d'irradiation de l'hypophyse (oui / non).

La dose du médicament à l'étude (osilodrostat ou placebo) était inchangée chez les patients pour lesquels le taux de CLUm était maintenu dans les limites normales et n'ayant pas rapporté d'effets indésirables liés au médicament à l'étude pendant la période randomisée. L'investigateur pouvait réduire ou arrêter temporairement la dose du médicament à l'étude pour des raisons de tolérance à tout moment, ce qui n'excluait pas la possibilité d'une réponse complète à la semaine 34. Les augmentations de dose n'étaient pas autorisées pendant la période randomisée.

Un patient pouvait arrêter cette période randomisée et était alors déclaré non répondeur si le taux de CLUm était > 1,5 × LSN.

Période 4 (fin de la semaine 34 à la semaine 48)

Après l'arrêt du traitement dans la période randomisée ou à la fin de la période randomisée (semaine 26 à 34), le patient poursuivait/reprenait l'osilodrostat en ouvert à une dose choisie par l'investigateur.

Après la semaine 48

À partir de la semaine 48, les patients avaient la possibilité :

- d'arrêter l'osilodrostat à la semaine 48 et de réaliser la visite de fin d'étude (à la semaine 52), ou
- d'entrer dans une période d'extension avec poursuite du traitement par osilodrostat. La fin de la période d'extension était prévue dès lors que tous les patients avaient complété la semaine 72 de suivi ou en cas d'arrêt anticipé.

¹³ Les réductions de dose et les interruptions temporaires pour des raisons de tolérance étaient autorisées à tout moment. Un hypocortisolisme ou une insuffisance surrénalienne étaient suspectés sur la base de signes / symptômes cliniques, tels que : troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements), fatigue, faiblesse, incapacité à se développer, maux de tête le matin, symptômes compatibles avec une hypoglycémie ou vertiges. Si l'hypocortisolisme survenait à la posologie de 2 mg deux fois par jour, la dose pouvait être réduite à 1 mg une fois par jour ou 1 mg tous les deux jours, si nécessaire. Toute dose inférieure à 1 mg n'était pas considéré comme une dose standard et devait être discuté au cas par cas.

	<p><u>Pour les patients non éligibles à la période de retrait randomisée</u></p> <p>Les patients non éligibles à la randomisation (non répondeurs à S24) ont reçu de l'osilodrostat en ouvert jusqu'à la semaine 48 s'il n'y avait pas de raison d'arrêter le traitement. Ils ont été suivis pour la tolérance à long terme et l'efficacité. Ces patients pouvaient eux aussi entrer dans une période d'extension où le traitement pouvait être poursuivi. L'étude d'extension était prévue jusqu'à ce que tous les patients aient complété la semaine 72 de suivi ou en cas d'arrêt anticipé.</p>
Traitements concomitants	<p>Tout médicament concomitant utilisé à des doses stables (sauf ceux pour l'hypercortisolisme) était autorisé pendant l'étude. Tous les médicaments concomitants pris avant ou pendant l'étude ont été enregistrés, en particulier ceux pour l'hypertension, le diabète ou une altération de la tolérance au glucose, et l'hyperlipidémie.</p> <p>L'éplérénone et les corticoïdes étaient interdits sauf sous certaines conditions (traitement du post infarctus du myocarde aiguë, hypokaliémie réfractaire, traitement de courte durée (moins de 4 semaines) d'une insuffisance surrénalienne). Les médicaments avec un risque connu ou potentiel de torsades de pointe étaient aussi interdits. Si un patient nécessitait un de ces traitements à long terme, et si aucune autre alternative appropriée n'était possible, le patient devait arrêter l'étude. Les autres traitements pour la maladie de Cushing étaient interdits pendant l'étude.</p>
Motif d'arrêt de traitement en cours d'étude	<ul style="list-style-type: none"> • Survenue d'une hypertension, • L'une des anomalies de laboratoire suivantes (confirmées) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Hyperkaliémie (> 6,0 mmol / L), ○ Hypokaliémie (<2,8 mmol / L). • L'une des anomalies de laboratoire suivantes (confirmées et persistantes) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Hyperkaliémie (> 5,5 mmol / L), ○ Hypokaliémie (<3,0 mmol / L), ○ Hyponatrémie (<130 mmol / L), ○ ASAT ou ALAT > 3,0 x LSN combinée avec une bilirubine totale > 2,0 x LSN sans cholestase, • QTcF > 500 ms, si confirmé par un cardiologue, • QTcF > 480 ms, si l'investigateur a déterminé que la poursuite de l'étude était risquée pour le patient, au vu de l'électrocardiogramme (ECG), l'examen cardiaque et de l'avis du cardiologue. • Augmentation de QTcF > 60 ms par rapport à la valeur à l'initiation avant la première dose, • Augmentation moyenne de l'intervalle QTcF > 30 ms par rapport à la valeur initiale moyenne 1,5 heure après la première dose ou QTcF moyen > 480 ms au jour 1, • Tumeur hypophysaire (si la tumeur était à moins de 2 mm du chiasma optique), compliquée par compression du chiasma optique (paralysie du nerf crânien, diplopie) confirmée par IRM, • Grossesse, • Utilisation de médicaments concomitants interdits, • Tout autre écart de protocole entraînant un risque important pour la sécurité du patient.
Critère de jugement principal	<p>Taux de réponse complète avec l'osilodrostat versus placebo à la semaine 34 défini par la proportion de patients randomisés dans chaque groupe ayant un taux de CLUM ≤ LSN à la fin des 8 semaines de la période 3 en double aveugle (semaine 26 à 34) et n'ayant ni interrompu, ni augmenté la dose de traitement établie à la semaine 26 au cours des 8 semaines de la période 3.</p> <p>Cette analyse principale était réalisée dans la population des patients randomisés RAS Randomised Analysis Set, correspondant à une population ITTm.</p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critère de jugement secondaire hiérarchisé après le critère de jugement principal :</u></p> <p>Taux de réponse complète à la semaine 24 défini par la proportion de patients ayant un taux de CLUM ≤ LSN à la semaine 24 et n'ayant pas augmenté la dose d'osilodrostat au cours de la Période 2 (semaine 13 à 24) par rapport à la dose établie lors de la Période 1. Ce critère était évalué dans la population FAS.</p> <p><u>Critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse complète, partielle et globale¹⁴ aux semaines 12,24, 48 à différents temps au cours de l'étude principale ainsi qu'au cours de la période d'extension (au-delà de la semaine 48) - Variation du taux de CLUM au cours de la période principale (semaine 0 à 48) et de la période d'extension (au-delà de la semaine 48), mesurés par la variation du taux de CLUM au cours de la période 3 par rapport à la randomisation (population RAS) et au cours de la période entière de l'étude par rapport à l'initiation (population FAS <i>full analysis set</i> patient inclus ayant reçu une dose d'osilodrostat).

¹⁴ Taux de réponse complète, partielle et globale à différents temps, défini par la proportion de patients présentant :

- une réponse complète (patients inclus présentant un taux de CLUM ≤ LSN),
- une réponse partielle (patients inclus présentant un taux de CLUM > LSN ET une réduction d'au moins 50% de ce taux par rapport à l'initiation),
- une réponse globale (patients inclus avec un taux de CLUM ≤ LSN OU une réduction d'au moins 50% de ce taux par rapport à l'initiation).

	<ul style="list-style-type: none"> - Durée de contrôle du taux de CLUM au cours de la période randomisée défini comme le temps (en jours) entre la randomisation et la dernière valeur de CLUM \leq LSN avant d'avoir arrêté précocement ou terminé la période randomisée. - Délai d'échappement défini par le temps (en jours) entre la 1^{ère} valeur de CLUM \leq LSN et la 1^{ère} augmentation où le taux de CLUM devient $>$ LSN. Ce critère était évaluable uniquement chez les patients qui avaient pu avoir une normalisation du CLUM en cours d'étude et : sans que l'augmentation de CLUM soit reliée à une diminution ou interruption de traitement, avec au moins 2 valeurs de CLUM $>$ 1,5 LSN et survenant au-delà de la 12^{ème} semaine. - Variation des paramètres métaboliques cardiovasculaires associés à la maladie de Cushing au cours de la période principale et de la période d'extension c'est-à-dire analyse de la glycémie à jeun, HbA1c, profil lipidique à jeun, pression artérielle, poids corporel, indice de masse corporelle IMC et tour de taille. - Variation des caractéristiques physiques de la maladie de Cushing depuis l'initiation jusqu'à différents temps au cours de l'étude principale ainsi qu'au cours de la période d'extension à savoir la rougeur du visage, l'hirsutisme, les vergetures, les coussinets adipeux (supraclaviculaires et dorsaux), l'atrophie musculaire proximale, l'obésité (abdominale), et les ecchymoses (population FAS). - Qualité de vie au cours de la période principale (semaines 0 à 48) évaluée avec <ul style="list-style-type: none"> • Le <i>Cushing QoL</i>^{15,16,17} version 1.0, spécifique de la maladie de Cushing. D'après la littérature, Nelson et al¹⁸, une différence de 10,1 était considérée comme la différence minimale cliniquement pertinente (MID). • le <i>Beck Depression Inventory II</i> (BDI-II¹⁹), conçu pour évaluer l'intensité de la dépression chez les patients au cours des deux semaines précédentes, D'après la littérature, Button et al²⁰, une réduction de 17,5% était considérée comme cliniquement pertinente, à mettre en perspective avec la sévérité à l'initiation. • l'EQ-5D-5L²¹, questionnaire non spécifique de l'état de santé du patient. - Tolérance
Taille de l'échantillon	<p>Afin de mettre en évidence une différence d'au moins 40% entre les deux groupes de traitement, la valeur attendue dans le groupe placebo étant de 30 % et celle dans le groupe traité de 70 % (odds ratio OR = 5,444), avec une puissance de 87 %, et un risque α bilatéral à 0,05 le nombre de patients nécessaires a été évalué à 33 patients par groupe de traitement. En supposant que 50% des patients inclus seraient éligibles pour la randomisation (CLUM \leq LSN à la fin de la période ouverte de 24 semaines), le nombre de patients total nécessaires a été évalué à 132. <i>(il n'y avait pas de références bibliographique du laboratoire pour étayer ce calcul de taille d'échantillon)</i></p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse du critère de jugement principal : Taux de réponse complète à la semaine 34 Un test exact de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié selon les deux facteurs de stratification définis a été réalisé dans la population RAS, correspondant à une population ITTm. Si la valeur bilatérale p était \leq 0,05 et que l'odds ratio OR (osilodrostat par rapport au placebo) était $>$ 1, l'hypothèse nulle était rejetée et le taux de réponse complète dans le groupe osilodrostat était considéré comme significativement plus élevé que celui du groupe placebo. Des analyses complémentaires ont été menées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un test exact de Fisher non stratifié a été réalisé dans la population RAS,

¹⁵ Webb S, Badia X et al. Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. Eur J Endocrinol 2008; 158:623-30.

¹⁶ Nelson L, Forsythe A et al. Psychometric Evaluation of the Cushing's Quality-of-Life. The Patient - Patient-Centered Outcomes Research. 2013 ;6:113-24.

¹⁷ Le Cushing QoL est un questionnaire validé de 12 questions qui aborde 7 domaines : activités quotidiennes, humeur et confiance en soi, préoccupation sociale, guérison et douleurs, apparence physique, mémoire et craintes sur l'avenir. Le score total est rapporté sur une échelle allant de 0 à 100, un score élevé indiquant un impact favorable sur la qualité de vie.

¹⁸ Nelson LM, Forsythe A et al. Psychometric evaluation of the Cushing's Quality-of-Life questionnaire. Patient. 2013 ;6 :113-24.

¹⁹ Le BDI-II est un questionnaire validé comprenant 21 items évaluant les symptômes cognitifs communs de la dépression au cours des deux semaines précédentes. Les items sont classés sur une échelle de gravité de quatre points allant de 0 («pas de symptômes») à 3 (forme «extrême» de chaque symptôme). Le score global est compris entre 0 et 63, un score plus élevé représentant un plus haut niveau de dépression.

²⁰ Button KS, Kounali D et al. Minimal clinically important difference on the Beck Depression Inventory – II according to the patient's perspective. Psychol Med. 2015 ;45 :3269-79.

²¹ L'EQ5D-5L est un questionnaire validé, avec une mesure générique normalisée a deux composantes : un système descriptif d'utilité et une échelle visuelle analogique EVA.

Le système descriptif comprend cinq dimensions : mobilité, soins personnels, activités habituelles, douleur / inconfort et anxiété / dépression. Chaque dimension comporte cinq niveaux allant de « absence de troubles » à «incapacité de faire de l'activité physique». L'index d'utilité EQ 5D-5L peut aller de -0,281 (pire état de santé imaginable) à 1 (meilleur état de santé). Une différence de 0,037-0,069 est utilisée comme la différence minimale cliniquement pertinente (MID).

L'EVA peut aller de 0 (pire état de santé imaginable) à 100 points (meilleur état de santé imaginable). Une différence de 7 points est considérée comme une différence minimale cliniquement pertinente (MID).

- le test exact stratifié de Cochran-Mantel-Haenszel et le test exact non stratifié de Fisher ont aussi été menés dans la population per protocole RAS.

Proportion de réponse complète à la semaine 24 (critère secondaire hiérarchisé)

Ce critère de jugement secondaire était testé selon la méthode Clopper-Pearson. Si la borne de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % était $\geq 30\%$, l'hypothèse nulle était rejetée et le taux de réponse complète était considérée par le laboratoire comme cliniquement pertinent après 24 semaines de traitement par osilodrostat (*sans justification apportée par le laboratoire sur le choix de ce seuil à 30 %*).

Ce test était effectué uniquement si les résultats sur le critère de jugement principal était significatif.

La population FAS était utilisée pour l'analyse principale et la population PPFAS pour une analyse complémentaire.

Autres critères secondaires exploratoires

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, ces résultats sont purement exploratoires.

Les taux de réponse complète, partielle ou globale ont été calculés dans la population FAS et sont présentés avec un intervalle de confiance à 95 % bilatéral.

Le délai d'échappement a été analysé dans la population FAS en utilisant une méthode de Kaplan-Meier (estimation des quartiles et de l'IC_{95%} bilatéral).

Population d'analyse

Population RAS (*Randomised Analysis Set*) : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament prévu par la randomisation (osilodrostat ou placebo). Les patients ont été analysés en **intention de traiter modifiée**, en fonction du traitement et de la strate auxquels ils étaient assignés lors de la randomisation.

Population FAS (*Full Analysis Set*) : tous les patients inclus ayant reçu au moins une dose d'osilodrostat.

Population de Tolérance :

- **Population globale de tolérance** : tous les patients inclus ayant reçu au moins une dose d'osilodrostat et ayant au moins une évaluation de la tolérance après l'initiation,
- **Population de tolérance durant la période randomisée** : Comprend les patients qui ont été randomisés et qui ont reçu au moins une dose d'osilodrostat ou de placebo et ayant fait l'objet d'au moins une évaluation de la tolérance au cours de la période randomisée.

Population PP (per protocole) : deux sous populations ont été définies :

- **Population PPRAS (*per protocol set for RAS*)** comprenant un sous-ensemble des patients dans la population RAS qui n'avait pas de déviation au protocole,
- **Population PPFAS (*per protocol set for FAS*)** comprenant un sous-ensemble des patients dans la population FAS qui n'avait pas de déviation au protocole.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 137 patients ont été inclus dans l'étude (cf Figure 1).

Parmi ces patients, 19 ont arrêté le traitement avant le début de la randomisation en semaine 26.

Sur les 118 patients ayant reçu l'osilodrostat jusqu'à la semaine 26, un total de 71 patients répondaient aux critères pour être randomisés (cf. schéma de l'étude) : 36 ont été inclus dans le groupe osilodrostat et 35 dans le groupe placebo.

Les 47 patients qui ont poursuivi le traitement en ouvert après la semaine 26, n'ont pas été randomisés pour les raisons suivantes :

- La dose d'osilodrostat a été augmentée en période 2 au-delà de la dose établie à la fin de la période de titration (période 1) (n = 19),
- patient ne répondant pas aux critères de normalisation du taux de CLUm, c'est-à-dire avec CLUm > LSN (n = 20),
- patient ne remplissant pas les deux critères précédents (n = 7),
- patient non randomisé sur décision de l'investigateur (n = 1).

Au total, 24 patients avaient arrêté l'étude durant la phase principale, c'est-à-dire avant la semaine 48. Les motifs les plus fréquents d'arrêt du traitement durant cette phase étaient des événements

indésirables (10,9% ; 15/137), le retrait de consentement (2,9% ; 4/137), et la décision de l'investigateur (2,2% ; 3/137).
 Un total de 106 patients (77,4%) sont entrés dans la période d'extension, dont 72 (52,6%) étaient encore traités par osilodrostat lors de la clôture de l'étude, et 70 ont rejoint une étude de suivi au long cours.

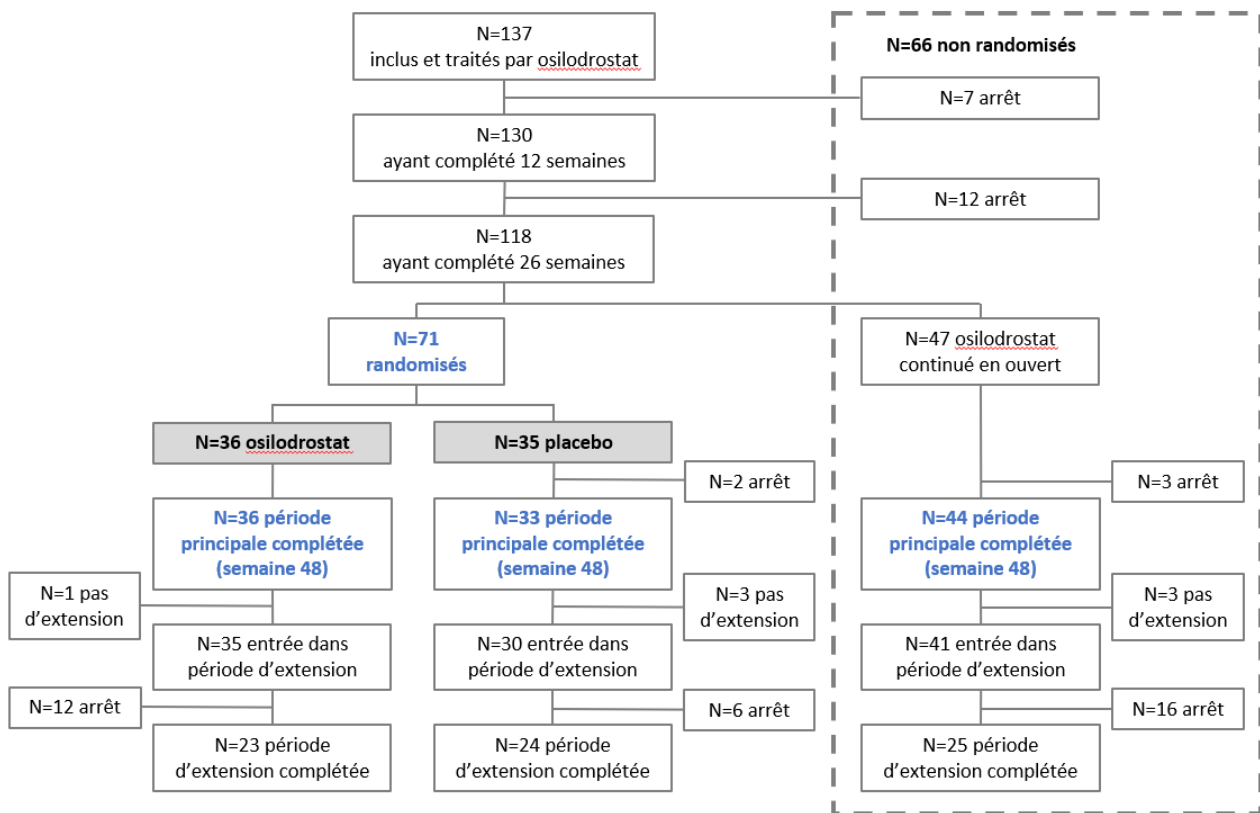


Figure 1: Disposition des patients dans l'étude C-2301 (LINC-3)

La répartition des patients dans les différentes populations d'analyse est présentée dans le Tableau 1 ci-après.

Tableau 1 : Répartition des patients selon les populations d'analyse pour l'étude C-2301 (LINC-3)

Population d'analyse	Patients randomisés dans le groupe osilodrostat (N = 36) n (%)	Patients randomisés dans le groupe placebo (N = 35) n (%)	Ensemble des patients randomisés (N = 71) n (%)	Patients non randomisés (N = 66) n (%)	Ensemble de tous les patients (N = 137) n (%)
FAS full analysis set	36 (100)	35 (100)	71 (100)	66 (100)	137 (100)
Population per protocol pour le FAS	36 (100)	35 (100)	71 (100)	62 (93,9)	133 (97,1)
Population de tolérance	36 (100)	35 (100)	71 (100)	66 (100)	133 (97,1)
Population per protocol pour les groupes randomisés	34 (94,4)	31 (88,6)	65 (91,5)	–	–

Des déviations au protocole ont été rapportées chez 92,0 % (126/137) des patients de la population FAS. Les motifs les plus fréquemment rapportés (> 5 % des patients) étaient :

- des déviations liées au traitement à l'étude :
 - dose incorrecte ou dose manquée (73,7 % ; 101/137);
 - erreur de dispensation du traitement à la semaine 34 (13,1 % ; 18/137). Les 18 patients concernés (12 dans le groupe osilodrostat et 6 dans le groupe placebo) ont reçu deux

semaines supplémentaires de traitement en double aveugle, soit pendant une durée de 10 semaines au total au lieu de 8 prévues au protocole.

- des déviations liées aux médicaments interdits notamment l'utilisation de médicaments présentant un risque connu d'allongement de l'intervalle QT en même temps que l'osilodrostat (54,7 % ; 75/137),
- des patients ayant manqué le prélèvement de deux échantillons ou plus de CLU sur les 24 heures quel que soit le moment de l'étude et jusqu'à la date d'extraction des données (24,8 % ; 34/137),
- l'évaluation de l'ECG du patient était manquante à J1 avant la prise de traitement (13,9 % ; 19/137),
- des déviations par rapport aux critères d'inclusion : évaluation préalable réalisée en dehors de la fenêtre de sélection (5,8 % ; 8/137),
- des déviations par rapport aux critères d'exclusion : facteurs de risque de prolongation de l'intervalle QTc ou de torsades de pointes (5,1 % ; 7/137).

A noter que 4 patients ont été exclus de la population PPFAS en raison de déviation au protocole :

- deux patients non randomisés (un patient présentait des antécédents de chirurgie hypophysaire et un autre présentait un taux de CLU non conforme aux critères d'inclusions au moment de la sélection),
- deux patients (un dans chaque groupe) qui ne répondaient pas aux critères d'éligibilité pour la randomisation mais étaient randomisés à la semaine 26.

▀ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients inclus étaient âgés en médiane de 40,0 ans (min - max : 19,0 - 70,0), avec 77,4 % (106/137) de femmes (Cf Tableau 2).

Au total 95,6 % (131/137) des patients avaient déjà un traitement antérieur, chirurgical ou médicamenteux, pour la maladie de Cushing. Parmi les traitements médicamenteux, les plus récemment administrés étaient principalement le kétoconazole (26,3% ; 36/137), le pasiréotide (17,5 % ; 24/137) et la cabergoline (13,1 % ; 18/137).

Par ailleurs, il était rapporté au moins un antécédent médical ou une comorbidité pour chaque patient. En particulier, 67,9 % (93/137) des patients avaient une hypertension artérielle.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude C-2301 (LINC-3)

	Patients randomisés dans le groupe osilodrostat (N = 36)	Patients randomisés dans le groupe placebo (N = 35)	Patients non randomisés (N = 66)	Total (N = 137)
Age, ans				
Moyenne (écart-type)	44,3 (11,27)	42,0 (13,47)	39,0 (13,38)	41,2 (12,98)
Médiane	41,0	40,0	37,5	40,0
min ; max	20,0 ; 69,0	19,0 ; 68,0	19,0 ; 70,0	19,0 ; 70,0
Sexe				
Femme	30 (83,3)	22 (62,9)	54 (81,8)	106 (77,4)
Homme	6 (16,7)	13 (37,1)	12 (18,2)	31 (22,6)
IMC (kg/m²)				
Moyenne (écart-type)	29,6 (7,35)	30,9 (8,37)	30,4 (7,73)	30,3 (7,76)
Médiane	28,5	29,0	28,8	28,8
min ; max	18,8 ; 47,7	20,8 ; 55,1	18,8-56,4	18,8-56,4
Délai avant la 1^{ère} dose d'osilodrostat depuis le diagnostic (mois)				
Moyenne (écart-type)	71,4 (63,54)	88,3 (67,46)	46,5 (43,26)	63,7 (58,20)
Médiane	53,6	76,8	34,7	47,2
min ; max	2,1 ; 286,7	2,9 ; 277,7	3,0 ; 180,6	2,1 ; 286,7
Statut de la maladie de Cushing, n (%)				
<i>de novo</i> (pas de chirurgie antérieure)	4 (11,1)	2 (5,7)	11 (16,7)	17 (12,4)
persistante / récurrente (avec chirurgie antérieure)	32 (88,9)	33(94,3)	55 (83,3)	120 (87,6)
Traitement antérieur pour la maladie de Cushing (incluant la chirurgie) n (%)				
Oui	35 (97,2)	33 (94,3)	63 (95,5)	131 (95,6)
Non	1 (2,8)	2 (5,7)	3 (4,5)	6 (4,4)
Médicament le plus récent pour la maladie de Cushing (dans la population de tolérance) n (%)				
Total	26 (72,2)	24 (68,6)	52 (78,8)	102 (74,5)
Kétoconazole	11 (30,6)	10 (28,6)	15 (22,7)	36 (26,3)
Pasiréotide	7 (19,4)	6 (17,1)	11 (16,7)	24 (17,5)
Cabergoline	5 (13,9)	3 (8,6)	10 (15,2)	18 (13,1)
Métyrapone	2 (5,6)	0	7 (10,6)	9 (6,6)
Autre	<5%	<5%	<5%	<5%
Antécédent d'irradiation hypophysaire, n (%)				
Oui	6 (16,7)	5 (14,3)	11 (16,7)	22 (16,1)
Non	30 (83,3)	30 (85,7)	55 (83,3)	115 (83,9)
CLUm (cortisol libre urinaire moyen) à l'initiation (nmol/24h)				
Moyenne (écart-type)	890,0 (1275,66)	560,0 (548,84)	1305,8 (2012,21)	1006,0 (1589,86)
Médiane	457,0	357,9	556,9	476,4
min ; max	35,6 ; 5719,5	67,9 ; 2466,1	66,8 ; 9611,6	35,6 ; 9611,6

► Taux de réponse complète à la semaine 34, critère de jugement principal, dans la population RAS ou ITTm

Le critère de jugement principal était le taux de réponse complète avec l'osilodrostat versus placebo à la semaine 34 défini par la proportion de patients randomisés dans chaque groupe ayant un taux de CLUm \leq LSN à la fin des 8 semaines de la période 3 (semaine 26 à 34), c'est-à-dire durant la période de randomisation en double aveugle, et n'ayant ni interrompu, ni augmenté la dose de traitement établie à la semaine 26 au cours des 8 semaines de la période 3.

Le nombre de patients répondant à ce critère était de 31/ 36 (86,1 %) dans le groupe osilodrostat et de 10/34 (29,4 %) dans le groupe placebo.

La supériorité du groupe ayant poursuivi le traitement osilodrostat versus le groupe ayant eu une période de retrait de 8 semaines a été démontrée avec un OR = 13,71 (IC95%= [3,73 ; 53,44] ; $p > 0,001$).

Les analyses complémentaires prévues au protocole dans la population RAS sans stratification et dans la population PPRAS (avec et sans stratification) ont mis en évidence des résultats similaires.

► Taux de réponse complète à la semaine 24, critère de jugement secondaire hiérarchisé

Ce critère de jugement secondaire pouvait être testé sans inflation du risque alpha car les résultats sur le critère de jugement principal étaient significatifs.

Il s'agissait du taux de réponse complète à la semaine 24 défini par la proportion de patients présentant un taux de CLUm \leq LSN à la semaine 24 et n'ayant pas augmenté la dose d'osilodrostat au cours de la Période 2 (semaine 13 à 24) par rapport à la dose établie lors de la Période 1.

Le nombre de patients répondant à ce critère était de 72/137 (52,6%) avec un IC95% = [43,9 ; 61,1]. La borne de la limite inférieure de l'IC95% étant \geq 30%, cela indique un bénéfice cliniquement pertinent avec l'osilodrostat.

L'analyse complémentaire prévue au protocole dans la population PPFAS a mis en évidence des résultats similaires.

► Critères de jugement secondaires exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses (population FAS ou RAS selon les critères)

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.

Taux de réponse complète à la fin de la période d'extension

Pour information, le taux de réponse complète, à la semaine 72, c'est-à-dire à la fin de la période d'extension était de 81,1 % (86/106 patients).

Délai d'échappement défini par le temps (en jours) entre la 1ère valeur de CLUm \leq LSN et la 1ère augmentation où le taux de CLUm devient $>$ LSN.

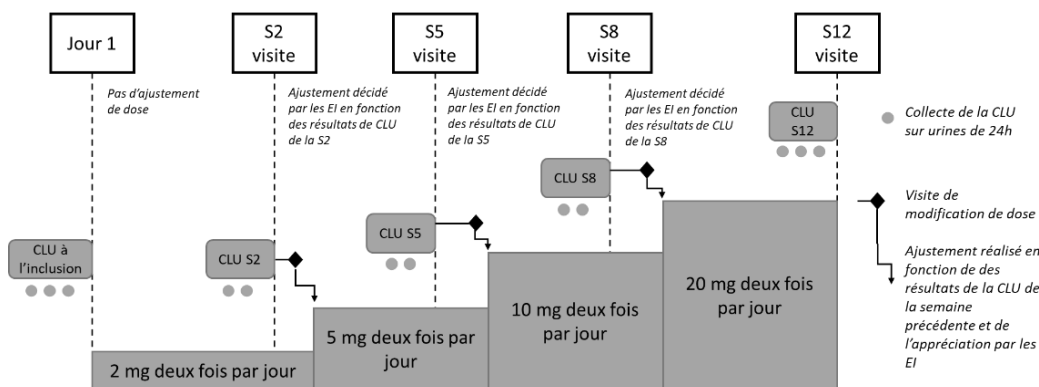
Ce critère n'a pu être évalué que chez les patients qui avaient atteint un taux de CLUm \leq LSN au cours de l'étude. Sur les 137 patients inclus en début d'étude, 35 du groupe placebo et 5 du groupe osilodrostat n'ont jamais atteint ce taux. Par conséquent ce critère a été évalué sur 97 patients.

Au total, au cours de l'étude, 55,7% des patients (54/97) ont eu un échappement au traitement. La probabilité d'échappement thérapeutique à 2 ans était estimée à 54,4%. Avec un suivi médian de 267 jours pour ces patients, il était estimé que le délai médian d'échappement était de 546 jours, soit environ 1,5 an.

7.1.2 Etude C2302 (LINC-4) dans la maladie de Cushing

Référence	
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : EudraCT no. 2014-004092-23
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de osilodrostat versus placebo en termes de taux de réponse complète après une période de traitement randomisée de 12 semaines.
Type de l'étude	Étude de phase 3, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupe parallèles, stratifiée selon l'antécédent d'irradiation de l'hypophyse (oui/non).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 3 octobre 2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 25 février 2020 Etude toujours en cours avec une phase d'extension. Etude conduite dans 40 centres dans 14 pays (dont 13 centres en Europe mais pas de centre en France)
Critères d'inclusion et d'exclusion	Les critères d'inclusion étaient identiques à ceux de l'étude C2301 ou LINC-3)
Schéma de l'étude et traitements étudiés	<u>Période 1 (semaines 1 à 12, phase contrôlée, randomisée, versus placebo)</u> Les patients ont été randomisés (ratio 2 :1) pour recevoir : <ul style="list-style-type: none"> <u>Groupe osilodrostat</u> : Osilodrostat en comprimé, deux fois par jour par voie orale, à une dose initiale de 2 mg 2x/j. Durant les visites de suivi, en cas de CLUm $>$ LSN, la posologie de traitement pouvait être augmentée jusqu'à 20 mg 2x/j. <u>Groupe placebo</u> : Placebo, en comprimé, deux fois par jour, par voie orale. <p>Les ajustements posologiques étaient gérés par un groupe d'endocrinologue indépendant pour maintenir l'aveugle des investigateurs et des patients, tout en respectant les mêmes critères que lors de la phase de titration de l'étude C2301 (LINC-3).</p>

Le critère principal d'efficacité était évalué à la visite de la semaine 12 à partir de 3 échantillons d'urines de 24h.



Période 2 (semaines 13 à 48, phase en ouvert)

Au début de la période 2, tous les patients recevaient l'osilodrostat à une dose de 2 mg 2x/j (sauf les patients qui recevaient une dose plus faible durant la période contrôlée qui restait à cette dose). Les ajustements posologiques étaient réalisés à la discrétion des investigateurs sur la base des mesures de CLUm entre la semaine 12 et la semaine 48. En cas de CLUm > LSN, la dose d'osilodrostat pouvait être augmentée, si celle-ci était tolérée, jusqu'à 30 mg 2x/j. Le critère de jugement secondaire était évalué à la visite de la semaine 36 à partir de 3 échantillons d'urines de 24h.

Période d'extension optionnelle (semaines 48 à 96)

A partir de la semaine 48, les patients pouvaient continuer le traitement par osilodrostat. La posologie administrée en fin de période 2 était maintenue sauf nécessité d'ajustement en fonction des résultats de CLUm.

Avant l'amendement n°2 au protocole, les patients pouvaient continuer à recevoir de l'osilodrostat après la semaine 96 dans l'étude. Après cet amendement, tous les patients inclus dans la période d'extension optionnelle pouvaient rejoindre une autre étude de suivi à long terme, étude LC1699C2X01B (Cf 07.6 Programme d'études), ou participer à des programmes d'accès précoces.

Période de suivi post-traitement

Les patients étaient suivis pour l'évaluation de la tolérance pendant 30 jours après la dernière dose de traitement. Les patients ayant interrompu le traitement avant la semaine 12 devaient réaliser les visites de suivi jusqu'à la semaine 12 incluse.

Réduction de dose pour raison de tolérance

Les réductions de dose ou interruptions temporaires pour des raisons de tolérance n'empêchaient pas les patients d'être évalués pour la réponse complète.

Traitements concomitants	Cf. étude C2301 (LINC-3)
Critère de jugement principal	Taux de réponse complète avec l'osilodrostat versus placebo défini par la proportion de patients randomisés dans chaque groupe ayant un taux de CLUm ≤ LSN à la fin des 12 semaines évalué par un laboratoire centralisé. Cette analyse principale était réalisée dans la population FAS Full Analysis Set, correspondant à une population ITTm.
Critères de jugement secondaires	<p>Critère de jugement secondaire hiérarchisé après le critère de jugement principal : Taux de réponse complète à la semaine 36 défini par la proportion de patients ayant un taux de CLUm ≤ LSN à la semaine 36. A noter que les patients ayant reçu le placebo durant la période 1 et n'ayant pas reçu d'osilodrostat en période 2 étaient exclus de cette analyse. Cette analyse était réalisée dans la population des patients FAS, correspondant à une population ITTm.</p> <p>Critères de jugement secondaires exploratoires : Cf étude C2301 (LINC-3). Les mêmes critères secondaires ont été évalués que dans l'études LINC-3, mais à des échéances différentes, adapté aux différentes périodes de l'étude.</p> <p>Une différence est à noter dans la définition du délai d'échappement par rapport à l'étude LINC-3 : dans l'étude LINC-4 les patients qui n'avaient toujours pas atteint la dose maximale tolérée d'osilodrostat ne pouvaient pas être considérés en échappement de traitement.</p>
Taille de l'échantillon	Afin de mettre en évidence une différence d'au moins 45% entre les deux groupes de traitement, la valeur attendue dans le groupe placebo étant de 15 % et celle dans le groupe traité de 60 % (odds ratio OR = 8,5), avec une puissance de 91 %, et un risque α unilatéral à 0,025 le nombre de patients nécessaires a été évalué à 42 patients dans le groupe osilodrostat et 21 patients dans le groupe

	<p>placebo. Afin de tenir compte d'environ 10 % de possibles sorties d'étude, ce nombre a été évalué à environ 69 patients au total.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse du critère de jugement principal : Taux de réponse complète à la semaine 12</u> Un test exact de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié selon l'antécédent de chirurgie hypophysaire (oui/non) a été réalisé dans la population FAS, correspondant à une population ITTm. Si la valeur bilatérale p était $\leq 0,0025$ et que l'odds ratio OR (osilodrostat par rapport au placebo) était > 1, l'hypothèse nulle était rejetée et le taux de réponse complète dans le groupe osilodrostat était considéré comme significativement plus élevé que celui du groupe placebo.</p> <p>Des analyses complémentaires ont été menées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un test exact de Fisher non stratifié a été réalisé dans la population FAS, • le test exact stratifié de Cochran-Mantel-Haenszel et le test exact non stratifié de Fisher ont aussi été menés dans la population per protocol. <p><u>Proportion de réponse complète à la semaine 36 (critère secondaire hiérarchisé)</u> Ce critère de jugement secondaire était testé selon la méthode Clopper-Pearson. Si la borne de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% était $\geq 30\%$, l'hypothèse nulle était rejetée et le taux de réponse complète était considéré cliniquement pertinent après 36 semaines de traitement par osilodrostat (sans justification apportée par le laboratoire sur le choix de ce seuil à 30 %). Ce test était effectué uniquement si les résultats sur le critère de jugement principal étaient significatifs. La population FAS était utilisée pour l'analyse principale et la population PP pour une analyse complémentaire.</p> <p><u>Autres critères secondaires exploratoires</u> Les autres critères secondaires étaient présentés avec des statistiques descriptives.</p> <p><u>Population d'analyse</u> Population FAS (<i>Full Analysis Set</i>) : tous les patients inclus ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude (osilodrostat ou placebo), analysés selon le traitement pour lequel ils étaient randomisés. Cette population était prise en compte pour les analyses principales d'efficacité.</p> <p>Population de tolérance : tous les patients inclus ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude (osilodrostat ou placebo), analysés selon le traitement effectivement reçu.</p> <p>Population PP (<i>Per Protocol</i>) : sous-ensemble de la population FAS sans déviation au protocole.</p> <p><u>Principaux amendements au protocole</u> L'amendement 2 au protocole (20 décembre 2019) a été implémenté alors que tous les patients étaient inclus dans l'étude. Les conditions de fin de l'étude ont été modifiées et permettaient aux patients qui étaient dans la phase d'extension (semaines 49 à 96) d'être intégrés dans une étude de suivi de la tolérance à long terme, l'étude LCI699C2X01B.</p>

Résultats :

► Effectifs

Au total, 74 patients ont été randomisés dans l'étude avec un ratio 2 :1 pour la période 1 (semaine 1 à 12) :

- 49 patients étaient inclus dans le groupe osilodrostat. Un patient n'a pas reçu le traitement à l'étude pour cause d'événements indésirables, et 2 patients ont arrêté le traitement avant l'évaluation à la 12^{ème} semaine pour raisons personnelles.
- 25 patients étaient inclus dans le groupe placebo.

La population FAS était donc de 73 patients, et la répartition des patients dans les différentes populations d'analyse est présentée dans le Tableau 3.

Le nombre de patients qui ont terminé la période 1 et ont pu débuter la période 2 (semaine 12 à 48) était de 71 patients. Durant la période 2, 5 patients ont arrêté le traitement à l'étude dont 3 issus du groupe initialement randomisé pour recevoir osilodrostat et 2 dans le groupe initialement randomisé pour recevoir le placebo.

Un total de 60 patients sont entrés dans la phase d'extension (semaine 48 à 96) et 6 d'entre eux ont arrêté leur traitement durant la phase d'extension (pour 5 patients pour cause d'événement indésirable).

A la date d'analyse du 25 février 2020, 46,6 % (34/73) des patients inclus dans l'étude étaient toujours traités, 22 issus du groupe initialement randomisé pour recevoir osilodrostat et 12 issus du groupe initialement randomisé pour recevoir le placebo.

Tableau 3 : Répartition des patients dans les populations d'analyse de l'étude C2302 (LINC-4)

Population d'analyse	Patients randomisés dans le groupe osilodrostat (N = 48) n (%)	Patients randomisés dans le groupe placebo (N = 25) n (%)	Ensemble des patients randomisés (N = 73) n (%)
FAS full analysis	48 (100)	25 (100)	73 (100)
Population de tolérance	48 (100)	25 (100)	73 (100)
Population per protocol pour le critère principal	44 (91,7)	23 (92,0)	67 (91,8)
Population per protocol pour le critère secondaire	40 (83,3)	20 (80,0)	60 (82,2)

Aucune déviation majeure au protocole n'a été rapportée.

Les déviations ayant entraîné l'exclusion des patients de la population per protocole ont été :

- non-respect des critères d'inclusion pour 4 patients,
- non-respect des critères d'exclusion pour 3 patients,
- prise de médicaments interdits au protocole pour 7 patients (4 patients du groupe osilodrostat et 3 du groupe placebo)

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients inclus étaient âgés en médiane de 39,0 ans (min - max : 19,0 - 67,0), avec 83,6 % (61/73) de femmes (Cf

Tableau 4).

Au total 87,7 % (64/73) des patients avaient déjà reçu un traitement chirurgical pour la maladie de Cushing et 61,6 % (45/73) avaient reçu un traitement médicamenteux.

A noter que qu'il était rapporté au moins un antécédent médical ou une comorbidité pour chaque patient. En particulier, 61,6 % (45/73) des patients avaient une hypertension artérielle.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude C2302 (LINC-4)

	Groupe osilodrostat (N = 48)	Groupe placebo (N = 25)	Total (N = 73)
Age, ans			
Moyenne (écart-type)	42,3 (13,82)	38,9 (12,33)	41,2 (13,35)
Médiane	41,0	37,0	39,0
Min-max	21,0-67,0	19,0 - 63,0	19,0 - 67,0
Sexe			
Femme	43 (89,6)	18 (72,0)	61 (83,6)
Homme	5 (4,2)	7 (28,0)	12 (16,4)
IMC (kg/m²)			
Moyenne (écart-type)	29,9 (6,31)	30,0 (6,25)	29,9 (6,25)
Médiane	29,1	29,0	29,0
min ; max	18,4 - 50,0	20,2 - 47,5	18,4 - 50,0
Délai avant la 1^{ère} dose d'osilodrostat depuis le diagnostic (mois)			
Moyenne (écart-type)	70,7 (55,94)	73,9 (52,51)	71,8 (54,44)
Médiane	69,9	65,0	67,4
min ; max	6,0 - 257,7	11,2 - 215,9	6,0 - 257,7
Statut de la maladie de Cushing, n (%)			
<i>de novo</i> (pas de chirurgie antérieure)	3 (6,3)	0	3 (4,1)
persistante / récurrente (avec chirurgie antérieure)	45 (93,8)	25 (100)	70 (95,9)
Traitement chirurgical antérieur pour la maladie de Cushing, n (%)			
Oui	41 (85,4)	23 (92,0)	64 (87,7)
Non	7 (14,6)	2 (8,0)	9 (12,3)
Antécédent de traitement médicamenteux, n (%)			
Oui	26 (54,2)	19 (76,0)	45 (61,6)
Non	22 (45,8)	6 (24,0)	28 (38,4)
Antécédent d'irradiation hypophysaire, n (%)			
Oui	6 (12,5)	3 (12,0)	9 (12,3)
Non	42 (87,5)	22 (88,0)	64 (87,7)
CLUm (cortisol libre urinaire moyen) à l'initiation (nmol/24h)			
Moyenne (écart-type)	421,4 (291,25)	451,5 (535,09)	431,7 (388,61)
Médiane	342,2	297,6	340,3
min ; max	90,1 -1720,0	21,4 -2607,3	21,4 -2607,3

► Taux de réponse complète à la semaine 12, critère de jugement principal, dans la population FAS ou ITTm

Le critère de jugement principal était le taux de réponse complète avec l'osilodrostat versus placebo à la semaine 12 défini par la proportion de patients randomisés dans chaque groupe ayant un taux de CLUm ≤ LSN à la fin des 12 semaines de la période 1.

Le nombre de patients répondant à ce critère était de 37/ 48 (77,1 %) dans le groupe osilodrostat et de 2/25 (8,0 %) dans le groupe placebo.

La supériorité d'osilodrostat versus placebo a été démontrée avec un OR = 43,4 (IC95%=[7,06 ; 343,19] ; p>0,001).

Les analyses complémentaires prévues au protocole dans la population FAS sans stratification et dans la population PP (avec et sans stratification) ont mis en évidence des résultats similaires.

► Taux de réponse complète à la semaine 36, critère de jugement secondaire hiérarchisé, dans la population FAS ou ITTm

Ce critère de jugement secondaire pouvait être testé sans inflation du risque alpha car les résultats sur le critère de jugement principal étaient significatifs.

Il s'agissait du taux de réponse complète à la semaine 36 défini par la proportion de patients ayant un taux de CLUm ≤ LSN à la semaine 36 pour l'ensemble de la population FAS ayant reçu ISTURISA (n =73).

Le nombre de patients répondant à ce critère était de 59/73 (80,8%) avec un IC95% = [69,9 ; 89,1]. La borne de la limite inférieure de l'IC95% étant ≥30%, ce taux de réponse étant considéré comme statistiquement significatif.

L'analyse complémentaire prévue au protocole dans la population PP a mis en évidence des résultats similaires.

► Critères de jugement secondaires exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires :

Taux de réponse complète à la fin de la semaine 48

Pour information, le taux de réponse complète, à la semaine 48 était de 68,5 % (50/73 patients).

Délai d'échappement défini par le temps (en jours) entre la 1ère valeur de CLUM \leq LSN et la 1ère augmentation où le taux de CLUM devient $>$ LSN.

Ce critère n'a pu être évalué que chez les patients qui avaient atteint un taux de CLUM \leq LSN au cours de l'étude.

Aucun échappement n'a été identifié chez les patients initialement randomisé dans le groupe osilodrostat. Pour les patients initialement randomisés dans le groupe placebo, 2 patients ont eu un échappement au traitement.

La médiane du délai d'échappement n'a pas pu être évaluée compte tenu du faible effectif de patients concernés (n =2).

7.1.3 Etude C 1201 dans le syndrome de Cushing, hors maladie de Cushing

Il s'agit d'une étude de phase II, multicentrique, en ouvert, avec titration de dose, évaluant comme critère de jugement principal, uniquement de manière descriptive, la variation du taux de CLUM entre l'inclusion et la 12^{ème} semaine de traitement par osilodrostat, chez des patients ayant un syndrome de Cushing endogène hors maladie de Cushing.

Cette étude a été réalisée dans 4 centres au Japon avec un début de recrutement en septembre 2015, et une analyse finale en octobre 2018.

Pour être inclus, les patients devaient avoir un syndrome de Cushing confirmé tel que : syndrome ectopique d'ACTH ; adénome surrénalien ; carcinome surrénalien ; hyperplasie surrénale macronodulaire ACTH-indépendante ou dysplasie surrénalienne nodulaire pigmentée primaire.

L'étude comprenait 3 périodes avec un période de titration (semaine 1 à 12) suivie d'une période à dose thérapeutique stable (semaine 12 à 48) et une période d'extension optionnelle (semaine 48 à 72).

A noter que les réductions de dose et les interruptions temporaires de traitement pour des raisons de tolérance étaient autorisées à tout moment de l'étude.

Il n'y avait pas de gestion du risque α prévu au plan d'analyse statistique, les données sont donc présentées uniquement de manière descriptive.

Résultats :

Au total, 9 patients ont été inclus, dont 7 ont terminé la période 1 (12 semaines de traitement), et 2 ont arrêté pour des raisons de tolérance. Au début de la période 2, il y avait 4 patients dont 2 qui ont terminé les 48 semaines de traitement. Il restait un seul patient inclus dans l'étude d'extension, un autre avait arrêté pour des raisons de tolérance.

L'âge médian des patients était de 46,0 ans (min-max : 20-75) avec 77,8 % de femmes (7/9).

Les patients étaient atteints d'adénome surrénalien (n=5), de syndrome ectopique d'ACTH (n=3), et d'hyperplasie surrénale macronodulaire ACTH-indépendante (n=1).

La valeur médiane du taux de CLUM est passé de 841,80 nmol / 24 h à l'inclusion (n = 9 patients) à 77,10 nmol / 24 h à la semaine 12 (mesurée chez 7 patients). Pour 6 patients la variation de CLUM par rapport aux valeurs initiales était $>$ -80% (par rapport aux valeurs initiales) et pour un patient présentant un adénome surrénalien, la diminution observée a été de -52,6%.

Les évaluations au semaine 24 et 48 comprenant un faible nombre de patient (n= 3 puis n = 2) ces résultats ne sont pas retenus.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études C2301 (LINC-3) et C2302 (LINC-4) à l'aide de 3 questionnaires :

- le Cushing QoL^{16,17,18}, spécifique de la maladie qui aborde 7 domaines : activités quotidiennes, humeur et confiance en soi, préoccupation sociale, guérison et douleurs, apparence physique, mémoire et craintes sur l'avenir. Le score total de l'échelle Cushing QoL est compris entre 0 et 100. Un score élevé, indique une meilleure qualité de vie. Le laboratoire considérait une différence de 10,1 points comme différence minimale cliniquement pertinente (MID). Le questionnaire standard nécessite de donner des réponses correspondant à la période de 4 semaines précédentes, dans l'étude il a été restreint à la semaine précédente.
- le Beck Depression Inventory II (BDI-II)^{19,20}, évaluant les symptômes de la dépression. Le score total sur ce questionnaire est compris entre 0 et 63, un score plus haut indiquant une dépression plus sévère. Pour ce questionnaire, d'après le laboratoire, la différence minimale cliniquement pertinente correspondait à une réduction de 17,5% du score par rapport à l'initiation.
- l'EQ-5D-5L²¹, une échelle générique adaptée pour les analyses médico-économique.

La qualité de vie a été un critère exploratoire dans ces études, sans contrôle de l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples et sans établir à priori les hypothèses sur les domaines susceptibles d'être impactés en priorité ni sur le délai au bout duquel l'analyse devait être effectuée. Ces données bien qu'exploratoires sont néanmoins considérées, à titre informatif, pour le Cushing QoL dans cette maladie polymorphe impactant notablement la qualité de vie.

Dans l'étude C2301 les données sur le questionnaire Cushing QoL sont les suivantes :

- A l'inclusion, le score moyen mesuré chez 137 patients était de $42,2 \pm 19,07$ points.
- A 48 semaines, le score moyen mesuré chez 110 patients était de $52,3 \pm 107,36$ points, soit un changement absolu de $+ 14,0 \pm 16,76$ points par rapport à l'inclusion
- A 72 semaines, le score moyen mesuré chez 97 patients était de $61,1 \pm 128,17$ points, soit un changement absolu de $+ 15,1 \pm 19,40$ points par rapport à l'inclusion.

Dans l'étude C2302, les données sur le questionnaire Cushing QoL n'étaient pas présentées dans leur globalité, mais uniquement pour des sous-domaines et ne sont donc pas retenues.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude C2301 (LINC-3)

Au total 137 patients ont été inclus et ont reçus au moins une dose d'osilodrostat dans cette étude. Durant les 26 premières semaines de l'étude (période 1 et 2 avant randomisation (n = 118)) les patients ont reçu une dose moyenne de $10,0 \pm 7,31$ mg/j d'osilodrostat. Durant la période de retrait avec randomisation (période 3, semaines 26 à 48, n = 71)) les patients ont reçu une dose moyenne de $10,0 \pm 9,56$ mg/j d'osilodrostat.

Sur toute la durée d'étude, en incluant également la période d'extension, les patients ont reçu une dose moyenne de $9,7 \pm 8,13$ mg/j (médiane = 7,4 mg/j ; min-max : 0,8 - 46,6).

La durée d'exposition moyenne a été de $119,0 \pm 66,56$ semaines, soit 2,3 ans et un total de 52 patients (38 %) ont reçu osilodrostat pendant plus de 156 semaines ou 3 ans (période d'extension).

Tous les patients ont rapporté au moins un événement indésirable. Des événements indésirables graves ont été rapportés pour 40,1 % (55/137) des patients. Parmi les événements indésirables graves, durant la période randomisée, 25,0 % (9/36) ont été rapportés dans le groupe randomisé recevant osilodrostat, 28,6 % (10/35) dans le groupe randomisé recevant le placebo et 47,0 % (31/66) dans le groupe de patients non randomisés.

Au cours de la durée totale de l'étude, des arrêts de traitement liés à un événement indésirable ont été rapportés pour 18,2% (25/137) des patients, et des événements indésirables entraînant des interruptions temporaires ou ajustement posologique étaient rapportés chez 80,3% (110/137) des patients.

Durant la période randomisée (semaine 26 à 38) le nombre d'événements indésirables rapportés a été de 26/36 (72,2 %) dans le groupe osilodrostat et de 23/35 (65,7 %) dans le groupe placebo. Les événements indésirables rapportés chez plus de 5 % des patients de l'un des groupes sont présentés dans le

Tableau 5.

Au cours de cette période randomisée, 3 événements indésirables graves ont été rapportés :

- 2 dans le groupe osilodrostat : une cholélithiase, et une neutropénie
- 1 dans le groupe placebo : augmentation d'ACTH sanguine

Tableau 5 : Evènements indésirables survenant durant la période randomisée en double aveugle, chez plus de 5 % des patients d'un des 2 groupes de traitement dans l'étude C2301 (LINC-3), dans la population de tolérance

Evènement indésirables	groupe osilodrostat (N = 36) n (%)	groupe placebo (N = 35) n (%)
Total	26 (7,2)	23 (65,7)
Nausée	4 (11,1)	0
Anémie	3 (8,3)	3 (8,6)
Arthralgie	3 (8,3)	0
Maux de tête	3 (8,3)	0
Asthénie	2 (5,6)	0
Augmentation du cortisol sanguin	2 (5,6)	1 (2,9)
Constipation	2 (5,6)	0
Augmentation du cortisol libre urinaire	2 (5,6)	1 (2,9)
Dépression	2 (5,6)	1 (2,9)
Vertiges	2 (5,6)	1 (2,9)
Fatigue	2 (5,6)	3 (8,6)
Hirsutisme	2 (5,6)	1 (2,9)
Rhinopharyngite	2 (5,6)	1 (2,9)
Toux	1 (2,8)	2 (5,7)
Insomnie	1 (2,8)	2 (5,7)
Infection urinaire	1 (2,8)	2 (5,7)
Diarrhée	0	2 (5,7)
Reflux gastro-oesophagien	0	2 (5,7)

En date du 4 décembre 2019, après la période d'extension et à la fin de l'étude, 92,7 % (127/137) des patients avaient rapportés au moins un événement indésirable considéré comme relié au traitement (Cf

Tableau 6).

Les événements indésirables rapportés le plus souvent (> 15% des patients) dans la population totale de tolérance étaient : insuffisance surrénalienne (28,5% ; 39/127), nausées (28,5% ; 39/127), fatigue (23,4% ; 32/137), déficit en glucocorticoïde (19,7% ; 27/137), ACTH sanguine augmentée (19 % ; 26/137), asthénie (16,8 % ; 23/137).

Les événements indésirables graves les plus fréquemment rapportés (> 2,5 % des patients) au cours de cette période ont été : insuffisance surrénalienne (5,8% ; 8/137), tumeur hypophysaire (4,4% ; 6/137), insuffisance corticosurrénalienne aiguë (2,9% ; 4/137) et gastro-entérite (2,9% ; 4/137).

Tableau 6 : Effets indésirables survenus à tout moment de l'étude, chez plus de 5 % des patients sur la totalité de l'étude C2301 (LINC-3), dans la population de tolérance

Effets indésirables	Tous grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
Total	127 (92,7)	46 (33,6)
Insuffisance surrénalienne	39 (28,5)	6 (4,4)
Nausée	39 (28,5)	2 (1,5)
Fatigue	32 (23,4)	3 (2,2)
Déficit en glucocorticoïde	27 (19,7)	5 (3,6)
ACTH sanguine augmentée	26 (19,0)	0
Asthénie	23 (16,8)	0
Maux de tête	17 (12,4)	2 (1,5)
Taux d'hormone anormal	17 (12,4)	0
Arthralgie	15 (10,9)	3 (2,2)
Testostérone sanguine augmentée	15 (10,9)	0
Appétit diminué	14 (10,2)	0
Vomissements	14 (10,2)	3 (2,2)
Acné	12 (8,8)	0
Vertige	12 (8,8)	0
Hypokaliémie	12 (8,8)	3 (2,2)
Hirsutisme	11 (8,0)	0
Hypertension	11 (8,0)	9 (6,6)
Hypotension	11 (8,0)	0
Diminution du cortisol libre urinaire	10 (7,3)	0
Œdème périphérique	10 (7,3)	0
Myalgie	9 (6,6)	0
Œdème	9 (6,6)	1 (0,7)
Diarrhée	8 (5,8)	0
Tumeur bénigne hypophysaire	8 (5,8)	3 (2,2)
Malaise	7 (5,1)	0
Prurit	7 (5,1)	0

Une analyse de 4 groupes d'événements indésirables d'intérêt particulier était prévue dans l'étude, il s'agissait des événements indésirables liés :

- à l'accumulation de précurseur des hormones surrénaliennes : 80/137 patients, 58,4 %. On retrouvait notamment une insuffisance surrénalienne et un déficit en glucocorticoïdes.
- à l'hypocortisolisme : 74/137 patients, 54,0 %. On retrouvait notamment l'hypertension artérielle, les œdèmes périphériques et l'hypokaliémie.
- à l'augmentation de volume de la tumeur hypophysaire : 22/137 patients, 16,1 %. On retrouvait notamment une diplopie.
- au potentiel arythmogène et à une prolongation de l'intervalle QT : 6/137 patients, 4,4 %.

Au total, 2 patients sont décédés au cours de l'étude et ont été considéré comme non reliés au traitement.

7.3.1.2 Etude C2302 (LINC-4)

Au total, 73 patients ont été inclus et ont reçus au moins une dose d'osilodrostat dans cette étude.

Durant la période randomisée (de l'inclusion à la semaine 12) les patients du groupe osilodrostat (n = 49) ont reçu une dose moyenne de $7,5 \pm 4,22$ mg/j d'osilodrostat et les patients du groupe placebo (n = 25) ont reçu une dose placebo de $9,1 \pm 3,52$ mg/j.

Durant la phase de traitement en ouvert (semaine 13 à 48), la posologie moyenne de traitement était de 4 mg/j d'osilodrostat.

Sur la totalité de l'étude, les patients ont reçu en moyenne $8,7 \pm 9,27$ mg/j d'osilodrostat.

La durée médiane d'exposition à l'osilodrostat sur toute l'étude a été de 70 semaines (min-max : 2,0 - 112,7).

Tous les patients ont rapporté au moins un événement indésirable. Des événements indésirables grave ont été rapporté pour 11 % des patients (8/73). Durant la période initiale randomisée, des événements indésirables grave ont été rapportés pour 2 patients du groupe osilodrostat (pic de fièvre

chez un patient ayant la dengue, inversion de l'onde T à l'électrocardiogramme et duodénite érosive) et un patient du groupe placebo (pneumonie).

Sur la totalité de l'étude des arrêts de traitement liés à un événement indésirable ont été rapportés pour 11,0 % (8/73) des patients, et des événements indésirables entraînant des interruptions temporaires ou ajustement posologique étaient rapportés chez 56,2 % (41/73) des patients.

Durant la période randomisée (de l'inclusion à la semaine 12) le nombre d'événement indésirable rapporté a été de 46/48 (95,8 %) dans le groupe osilodrostat et de 23/25 (92,0 %) dans le groupe placebo.

Les événements indésirables rapportés chez plus de 20 % des patients de l'un des groupes de traitement sur la totalité de l'étude sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 7: Evènements indésirables survenus chez plus de 20 % des patients au cours de la période randomisée et de la durée totale de l'étude C2302 (LINC-4), population de tolérance

	Période randomisée (période 1)		Durée totale de l'étude (période 1 + période 2 + extension)		
	Groupe osilodrostat N=48	Groupe placebo N=25	Patients issus du groupe randomisé recevant l'osilodrostat N=48	Patients issus du groupe randomisé recevant le placebo N=25	Total des patients N=73
Nombre de patients avec au moins un EI	46 (95,8)	23 (92,0)	48 (100)	25 (100)	73 (100)
Arthralgie	17 (35,4)	2 (8,0)	26 (54,2)	7 (28,0)	33 (45,2)
Perte d'appétit	18 (37,5)	4 (16,0)	23 (47,9)	10 (40,0)	33 (45,2)
Fatigue	12 (25,0)	4 (16,0)	22 (45,8)	6 (24,0)	28 (38,4)
Nausée	15 (31,3)	3 (12,0)	22 (45,8)	5 (20,0)	27 (37,0)
Maux de tête	7 (14,6)	6 (24,0)	17 (35,4)	7 (28,0)	24 (32,9)
Vertige	9 (18,8)	4 (16,0)	17 (35,4)	2 (8,0)	19 (26,0)
Myalgie	11 (22,9)	1 (4,0)	16 (33,3)	3 (12,0)	19 (26,0)
Insuffisance surrénalienne	7 (14,6)	0	12 (25,0)	6 (24,0)	18 (24,7)
Augmentation de la testostérone sanguine	5 (10,4)	0	13 (27,1)	5 (20,0)	18 (24,7)
Diarrhée	10 (20,8)	0	14 (29,2)	3 (12,0)	17 (23,3)
Hypertension	8 (16,7)	7 (28,0)	12 (25,0)	4 (16,0)	16 (21,9)
Asthénie	11 (22,9)	0	13 (27,1)	2 (8,0)	15 (20,5)
Infection respiratoire haute	5 (10,4)	0	11 (22,9)	4 (16,0)	15 (20,5)

Plusieurs événements indésirables d'intérêts particuliers ont été particulièrement suivi, comme dans l'étude LINC-3, et sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8: Evènements indésirables d'intérêt particulier en fonction des groupes de traitement dans l'étude C2302 (LINC-4), population de tolérance

Evènements indésirables liés à :	Période randomisée (période 1)		Durée totale de l'étude (période 1 + période 2 + extension)		
	Groupe osilodrostat N=48 n (%)	Groupe placebo N=25 n (%)	Patients issus du groupe randomisé recevant l'osilodrostat N=48	Patients issus du groupe randomisé recevant le placebo N=25	Total des patients N=73
accumulation de précurseur des hormones surrénaliennes	21 (43,8)	9 (36,0)	34 (70,8)	11 (44,0)	45 (61,6)
hypocortisolisme	7 (14,6)	0	12 (25,0)	8 (32,0)	20 (27,4)
augmentation de volume de la tumeur hypophysaire	0	0	4 (8,3)	0	4 (5,5)

potentiel arythmogène et à une prolongation de l'intervalle QT	0	0	2 (4,2)	1 (4,0)	3 (4,1)
--	---	---	---------	---------	---------

Aucun décès n'a été rapporté au cours de cette étude.

7.3.1.3 Etude C1201

Au moment de l'extraction des données en date du 29 octobre 2018 la médiane de la dose moyenne reçue par chaque patient était de 2,1 mg/j.

Les 9 patients avaient rapporté au moins un événement indésirable. Une insuffisance surrénalienne a été rapporté chez 5 patients.

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 4 patients : insuffisance surrénalienne (n=2), infarctus du myocarde (n=1), pneumonie (n=1), symptôme psychiatrique (n=1). Seuls les deux cas d'insuffisance surrénalienne ont été jugés liés au traitement.

Des arrêts du traitement liés à des évènements indésirables ont été rapportés pour 2 patients : infarctus du myocarde et distension abdominale.

Au total, 7/9 patients ont présenté des événements indésirables nécessitant un ajustement posologique ou une interruption temporaire de traitement.

Aucun décès n'a été rapporté.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR (version 1.1 du 15 novembre 2019) d'ISTURISA (osilodrostat) est présenté dans le tableau ci-dessous.

Risques importants identifiés	- Hypocortisolisme - Allongement de l'intervalle QT
Risques importants potentiels	- Toxicité de la reproduction/développement embryofœtal
Informations manquantes	- Femme enceinte et allaitante - Sécurité au long terme - Utilisation chez des patients atteints du syndrome de Cushing hors maladie de Cushing

7.3.3 Données issues du RCP

D'après la rubrique « 4.8 effets indésirables » du RCP il est mentionné que :

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude pivot de phase III avec l'osilodrostat ont été l'insuffisance surrénalienne (51%), la fatigue (44%), les oedèmes (21%), les vomissements (22%), les nausées (42%) et les céphalées (34%).

L'effet indésirable le plus grave associé à l'utilisation de l'osilodrostat est l'insuffisance surrénalienne. »

07.4 Données d'utilisation

7.4.1 ATU nominatives

Entre avril 2019 et le 6 janvier 2020 des ATU nominatives ont été mises en place à la demande de l'ANSM, dans le contexte de la rupture de stock européenne de la spécialité METOPIRONE. L'ATU nominative couvrait les indications suivantes :

- Traitement du syndrome de Cushing endogène de l'adulte ;
- Traitement du syndrome de Cushing para-néoplasique ;
- Chez des patients déjà traités et contrôlés par métyrapone en monothérapie ;
- Avec une contre-indication ou en échec aux autres traitements et/ou présence de comorbidités.

Au total, 65 patients ont été traités par ISTURISA (osilodrostat) dans les indications suivantes :

- maladie de Cushing (n = 43, dont 1 patient en pédiatrie)
- Syndrome de Cushing paranéoplasique (n = 14)
- Hyperplasie macronodulaire des surrénales (n = 4)
- Carcinomes corticosurrénaux (n = 4)

Il n'y avait pas d'autres données disponibles pour ces patients.

7.4.2 ATU de cohorte

Une ATU de cohorte a été mise en place du 06 janvier 2020 au 02 juin 2020 dans l'indication du traitement du syndrome de Cushing endogène chez l'adulte (même indication que celle de l'AMM). Une demande d'ATU de cohorte (initiale ou de renouvellement) a été faite pour 52 patients ; 50 patients ont été effectivement inclus dans l'ATU de cohorte (39 patients provenant de l'ATU nominative dérogatoire et 11 patients inclus directement en cohorte). Deux patients ayant reçu une ATU nominative par l'ANSM n'ont pas été inclus dans l'ATU de cohorte car, étant âgés de moins de 18 ans, ils ne respectaient pas les critères d'éligibilité de l'ATU.

Parmi les 50 patients ayant été inclus, un patient n'a jamais initié le traitement. Il s'agit d'un patient avec un syndrome de Cushing franc traité par métopirone et kétoconazole, qui a été transféré en réanimation en raison de complications et est finalement resté sous son traitement initial.

Les 49 patients traités par ISTURISA (osilodrostat) pendant l'ATU de cohorte, étaient âgés en médiane de 56,3 ans (min - max : 20,2 - 76,7) et 73,5% (36/49) étaient des femmes. L'étiologie de la maladie à l'inclusion était : une maladie de Cushing pour 71,4% (35/49) des patients, un syndrome de Cushing dû à une sécrétion ectopique d'ACTH pour 20,4% (10/49) des patients, un syndrome de Cushing ACTH-indépendant pour 6,1% (3/49) et un corticosurrénaux pour 1 patient (1/49 ; 2 %). L'âge médian au diagnostic était de 50,0 ans (Min, Max : 11,0 ; 77,0), et les patients inclus dans l'ATU de cohorte avaient une maladie diagnostiquée depuis $4,8 \pm 6,0$ ans en moyenne.

La médiane de traitements antérieurs reçus par patient était de 3 (min -max : 0,0 - 6,0), qu'il s'agisse d'un traitement chirurgical, médicamenteux ou une radiothérapie pour le syndrome de Cushing. Parmi les 46 patients pour lesquels les traitements médicamenteux antérieurs étaient rapportés, 77,8%, (35/46) avaient reçu du kétoconazole, 69,6 % (32/46) de la métopirone, 34,1% (15/46) du pasiréotide, 32,6% (14/46) de la cabergoline et 15,9% (7/49) du mitotane. Un antécédent de chirurgie hypophysaire était rapporté chez 60% (27/49) des patients, et 8,1% (4/49) des patients avaient reçu une radiothérapie.

A l'inclusion dans l'ATU de cohorte, 83,7% (41/49) des patients prenaient des traitements concomitants, avec une médiane de 2 traitements par patient (min-max : 1,0 - 5,0) avec notamment 92,5% (37/40) d'antihypertenseurs et 53,7% (22/41) d'antidiabétiques oraux.

► Principales données recueillies lors du suivi

Pour l'ensemble des patients pour lesquels des données exploitables étaient disponibles, la durée d'exposition médiane à osilodrostat était de 10,5 mois (min-max : 2,0 - 13,7).

La posologie initiale d'osilodrostat était en médiane de 4,0 mg/jour (min-max : 1,0 - 20,0) conformément au RCP.

D'après les données collectées, au moins une modification de posologie (augmentation, réduction et/ou interruption de dose) a été réalisée chez 79,6% (39/49) des patients. Ces modifications correspondaient dans 80% des cas à des augmentations posologiques afin d'atteindre des taux normaux de cortisol (période de titration). Des interruptions de traitement pour une durée médiane de 7 jours avec reprise ensuite ont été rapportées chez 9/49 (18,4%) patients. Un patient a eu une interruption de 108 jours pendant la période d'ATU nominative dont la raison n'a pas été documentée.

Une stabilisation de la posologie d'osilodrostat a été observée pour 24/49 patients exposés (49,0%). au bout d'une durée médiane de 5,6 mois avec une posologie moyenne de $9,6 \pm 9,9$ mg/j (médiane : 4,0 mg/j). La posologie moyenne chez les patients atteints de maladie de Cushing était de $8,6 \pm 8,3$ mg/j (n = 16) et chez les patients atteints d'un syndrome de sécrétion ectopique d'ACTH (n = 6) la posologie moyenne était de $14,7 \pm 14,0$ mg/j.

Au total, durant l'ATU, 4 arrêts définitifs de traitements ont été rapportés, chez des patients qui avaient débuté le traitement avec l'ATU nominative :

- deux décès liés à une progression tumorale (décès non suspectés d'être liés au traitement par osilodrostat par les médecins) ;
- une guérison par chirurgie d'une tumeur ectopique pulmonaire sécrétant de l'ACTH ;
- une normalisation du cortisol suite à une radiothérapie.

Mesure du cortisol et stabilisation de la dose d'osilodrostat

A l'inclusion, une mesure du cortisol (libre urinaire ou cortisolémie) datant de moins de 6 mois était disponible lors de la demande d'accès chez 43/49 patients, dont 68,3% (28/49) des bilans datant de moins d'un mois.

A l'inclusion, la valeur moyenne du cortisol libre urinaire (CLUm) mesurée chez 36/49 (73,5%) patients était de $214,80 \pm 306,24$ µg/24h (médiane = 102,45 µg/24h ; min-max : 17,0 - 1 740,0) et est passé à une valeur de $23,0 \pm 15,5$ µg/24h au 12^{ème} mois (valeur moyenne cliniquement normale) mesurée chez 9 patients (nombreuses valeurs manquantes).

A l'inclusion, la valeur moyenne de la cortisolémie, mesurée chez 7/49 (14,3%) patients était de $631,52 \pm 1 268,21$ µg/L (médiane = 139,91 µg/24h ; min-max : 54,0 - 3500,0) et est passé à une valeur au 6^{ème} mois de $77,5 \pm 97,5$ µg/L mesurée chez 5 patients (valeur moyenne cliniquement normale) et jusqu'à 42,0 µg/L au 15^{ème} mois (mesuré chez un seul patient).

► Données de tolérance

Seuls les événements dont la causalité a été établie et considérés comme imputables au traitement selon le déclarant sont présentés.

Au total, 9/49 patients (18,4%) ont présenté 32 effets indésirables dont 22 ont été considérés comme graves. Deux effets indésirables ont été considérés comme inattendus : une cytolysé hépatique préexistante au traitement (rapportée comme non grave par le déclarant mais considérés comme grave par le laboratoire), et une mélanodermie (considérée comme non grave).

Parmi les effets indésirables on retrouve également :

- des troubles endocriniens avec 6 cas d'insuffisance surrénalienne et 1 cas d'insuffisance corticosurrénalienne aiguë.
- des troubles généraux avec 5 cas d'asthénie, 2 cas de fatigue et 1 œdème périphérique
- des troubles du métabolisme et de la nutrition avec 4 cas de perte d'appétit et 1 cas de cachexie

Au total, chez 6 patients (pour 17 effets indésirables) une modification posologique et/ou une interruption du traitement ont été nécessaires.

Une diminution de posologie a été nécessaire pour sept effets indésirables, dont cinq se sont complètement résolus par la suite (insuffisance surrénalienne, nausée, fatigue, diminution du cortisol sérique et perte de poids) et deux se sont améliorés (mélanodermie et nausée). Une augmentation de posologie a été réalisée afin d'atteindre une normalisation des taux de cortisol pendant la période de titration chez un patient atteint d'une cytolysé hépatique ayant débuté sous kétoconazole et continué sans détérioration pendant l'introduction de l'osilodrostat. Aucun EI ne s'est aggravé.

Une interruption de traitement a été nécessaire pour 2 patients.

Un seul effet indésirable a conduit à l'arrêt définitif du traitement, il s'agit d'une insuffisance surrénalienne dont l'évolution est restée inchangée après l'arrêt d'osilodrostat.

Aucun décès n'a été rapporté suite à un événement indésirable.

07.5 Résumé & discussion

ISTURISA (osilodrostat) a obtenu l'AMM le 9 janvier 2020 dans le traitement du syndrome de Cushing endogène chez l'adulte.

L'osilodrostat appartient à la classe des inhibiteurs de la stéroïdogénèse (comme le kétoconazole et la métyrapone). Il inhibe la 11 β -hydroxylase (CYP11B1), enzyme responsable de l'étape finale de biosynthèse du cortisol dans la glande surrénale.

La demande d'inscription d'ISTURISA (osilodrostat) repose principalement sur 3 études cliniques, dont 2 études de phase III chez des patients ayant la maladie de Cushing et 1 étude de phase II chez des patients ayant un syndrome de Cushing endogène hors maladie de Cushing, ainsi que des données d'ATU dans le syndrome de Cushing endogène.

► Efficacité

L'étude de phase 3 (étude C2301 ou LINC-3), multicentrique, en double-aveugle, avec une période de retrait randomisé de 8 semaines (semaine 26 à 34), évaluant le taux de réponse complète avec l'osilodrostat stratifié selon la dose d'osilodrostat et l'antécédent d'irradiation de l'hypophyse. Au total, 137 patients âgés en médiane de 40,0 ans ont été inclus dans l'étude. Une chirurgie hypophysaire avait été effectuée chez 87,6% des patients (120/137).

Tous les patients recevaient de l'osilodrostat de la semaine 1 à 26, en débutant par une phase de titration (période 1) puis une période de stabilisation de dose (période 2). Les patients éligibles étaient ensuite randomisés pour la période 3 (semaine 26 à 34) durant une phase « de retrait » pour recevoir soit un placebo (n = 35) soit un traitement par osilodrostat (n = 36).

Le critère de jugement principal était le taux de réponse complète avec l'osilodrostat versus placebo à la semaine 34 défini par la proportion de patients randomisés dans chaque groupe ayant un taux de CLUm \leq LSN à la fin des 8 semaines de la période 3 (semaine 26 à 34), c'est-à-dire durant la période de randomisation en double aveugle, et n'ayant ni interrompu, ni augmenté la dose de traitement établie à la semaine 26 au cours des 8 semaines de la période 3. Ce critère était évalué dans la population RAS.

Le nombre de patients répondant à ce critère était de 31/36 (86,1 %) dans le groupe ayant poursuivi le traitement osilodrostat et de 10/34 (29,4 %) dans le groupe ayant eu une période de retrait de 8 semaines. La supériorité du groupe ayant poursuivi le traitement osilodrostat versus le groupe ayant eu une période de retrait de 8 semaines a été démontrée avec un OR = 13,71 (IC95%= [3,73 ; 53,44] ; p>0,001).

Le critère de jugement secondaire hiérarchisé, évalué dans la population ayant reçu au moins une dose d'osilodrostat (population FAS), était le taux de réponse complète à la semaine 24 défini par la proportion de patients présentant un taux de CLUm \leq LSN à la semaine 24 et n'ayant pas

augmenté la dose d'osilodrostat au cours de la Période 2 (semaine 13 à 24) par rapport à la dose établie lors de la Période 1.

Il pouvait être testé sans inflation du risque alpha car les résultats sur le critère de jugement principal était significatif.

Le nombre de patients répondant à ce critère était de 72/137 (52,6%) avec un IC95% = [43,9 ; 61,1], illustrant un bénéfice cliniquement pertinent avec l'osilodrostat.

L'étude de phase 3 (étude C2302 ou LINC-4), multicentrique, randomisée, en double-aveugle a évalué la supériorité de l'osilodrostat versus placebo en termes de taux de réponse complète après une période randomisée initiale de 12 semaines réalisée chez 74 patients.

Au total, 73 patients âgés en médiane de 39,0 ans ont été inclus dans l'étude. Une chirurgie hypophysaire avait été effectuée chez 87,7% des patients (64/73).

Les patients ont été randomisés pour les 12 premières semaines dans l'étude avec un ratio d'allocation 2 :1 dont 49 patients dans le groupe osilodrostat et 25 patients dans le groupe placebo.

Le critère de jugement principal, évalué dans la population ITTm, était le taux de réponse complète avec l'osilodrostat versus placebo à la semaine 12, défini par la proportion de patients randomisés dans chaque groupe ayant un taux de CLUm \leq LSN à la fin des 12 semaines de la période 1.

Le nombre de patients répondant à ce critère était de 37/ 48 (77,1 %) dans le groupe osilodrostat et de 2/25 (8,0 %) dans le groupe placebo. La supériorité d'osilodrostat versus placebo a été démontrée avec un OR = 43,4 (IC95%= [7,06 ; 343,19] ; $p > 0,001$).

Le critère de jugement secondaire hiérarchisé, était évalué dans la population FAS et correspondait au taux de réponse complète à la semaine 36 défini par la proportion de patients ayant un taux de CLUm \leq LSN à la semaine 36.

Le nombre de patients répondant à ce critère était de 59/73 (80,8%) avec un IC95% = [69,9 ; 89,1], illustrant un bénéfice cliniquement pertinent avec l'osilodrostat.

Une étude de phase II (étude C1201), multicentrique, en ouvert a été réalisée chez 9 patients ayant un syndrome de Cushing endogène, hors maladie de Cushing dont l'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse complète au bout de 12 semaines de traitement par osilodrostat. Il n'y avait pas de gestion du risque α prévu au plan d'analyse statistique, les données sont donc présentées uniquement de manière descriptive.

Les patients inclus étaient atteints d'adénome surrénalien (n=5), de syndrome ectopique d'ACTH (n=3), et d'hyperplasie surrénale macronodulaire ACTH-indépendante (n=1).

La valeur médiane du taux de CLUm est passé de 841,80 nmol / 24 h à l'inclusion (n = 9 patients) à 77,10 nmol / 24 h à la semaine 12 (mesurée chez 7 patients).

Le laboratoire a de plus fourni les données issues des ATU nominatives et de l'ATU de cohorte. Un total de 65 patients a reçu le traitement dans le cadre d'une ATU nominative, puis 49 de ces 65 patients ont reçu ISTURISA (osilodrostat) pendant l'ATU de cohorte. La valeur moyenne du cortisol libre urinaire (CLUm) mesurée chez 36/49 (73,5%) patients à l'inclusion était de $214,80 \pm 306,24$ $\mu\text{g}/24\text{h}$ (médiane = $102,45$ $\mu\text{g}/24\text{h}$; min-max : 17,0 - 1 740,0) et est passé à une valeur de $23,0 \pm 15,5$ $\mu\text{g}/24\text{h}$ au 12^{ème} mois (valeur moyenne cliniquement normale) mesurée chez 9 patients (nombreuses valeurs manquantes).

► Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée de façon exploratoire dans les 3 études à l'aide des échelles suivantes : Cushing QoL, Beck Depression Inventory II (BDI-II), l'EQ-5D-5L.

La Commission regrette que ces données de qualité de vie soient uniquement exploratoires dans cette maladie polymorphe pour laquelle les patients rapportent une dégradation de la qualité de vie.

A titre informatif, les données sur le questionnaire Cushing QoL dans l'étude C2301 (LINC-3) sont les suivantes :

- A l'inclusion, le score moyen mesuré chez 137 patients était de $42,2 \pm 19,07$ points.
- A 48 semaines, le score moyen mesuré chez 110 patients était de $52,3 \pm 107,36$ points, soit un changement absolu de $+ 14,0 \pm 16,76$ points par rapport à l'inclusion

- A 72 semaines, le score moyen mesuré chez 97 patients était de $61,1 \pm 128,17$ points, soit un changement absolu de $+ 15,1 \pm 19,40$ points par rapport à l'inclusion.

► Tolérance

Sur toute la durée de l'étude de phase III, C2301 (LINC-3), en incluant également la période d'extension, les patients ont reçu une dose moyenne de $9,7 \pm 8,13$ mg/j d'osilodrostat. La durée d'exposition moyenne a été de $119,0 \pm 66,56$ semaines, soit 2,3 ans.

Tous les patients ont présenté au moins un événement indésirable et 40,1 % (55/137) des patients ont rapporté des événements indésirables graves. Les événements indésirables rapportés le plus souvent (> 15% des patients) étaient : insuffisance surrénalienne (28,5% ; 39/127), nausées (28,5% ; 39/127), fatigue (23,4% ; 32/137), déficit en glucocorticoïde (19,7% ; 27/137), ACTH sanguine augmentée (19 % ; 26/137), asthénie (16,8 % ; 23/137).

Sur la totalité de l'étude C2302 (LINC-4), les patients ont reçu en moyenne $8,7 \pm 9,27$ mg/j. La durée médiane d'exposition à l'osilodrostat sur toute l'étude a été de 70 semaines (min-max : 2,0 - 112,7). Tous les patients ont rapporté au moins un événement indésirable. Des événements indésirables graves ont été rapportés pour 11 % des patients (8/73). La nature des événements indésirables rapportés dans l'étude C2302 n'était pas différente de ceux rapportés dans l'étude C2301.

Dans les 2 études de phase III, C2301 (LINC-3) et C2302 (LINC-4), plus de la moitié des patients avaient rapporté des événements indésirables liés à l'accumulation de précurseur des hormones surrénaliennes. Des événements indésirables liés à l'hypocortisolisme étaient retrouvés chez plus de 50 % des patients dans l'étude C2301 (LINC-3) et chez 27,4 % des patients dans l'étude C2302 (LINC-4).

Les risques importants identifiés au PGR incluent l'hypocortisolisme et l'allongement de l'intervalle QT.

Au total, 4 décès ont été rapportés (2 dans l'étude C2301 (LINC-3), 2 dans l'ATU de cohorte, sans être considéré relié au traitement à l'étude.

► Discussion

La supériorité d'osilodrostat a été démontrée versus placebo dans 2 études de phase III, uniquement à court terme et sur la base du critère biologique de variation de CLUm dans la maladie de la Cushing. La quantité d'effet a été considérée cliniquement pertinente dans les 2 études avec un OR = 43,4 (IC95%= [7,06 ; 343,19] ; $p > 0,001$) dans l'étude C2302 (LINC-4) et un OR = 13,71 (IC95%= [3,73 ; 53,44] ; $p > 0,001$) dans l'étude C2301 (LINC-3).

Néanmoins, la portée des résultats d'efficacité dans l'étude LINC-3 est limitée étant donné que les patients étaient en situation de « sevrage » : il s'agissait d'une évaluation de la différence de réponse entre un groupe pour lequel le traitement par ISTURISA (osilodrostat) était maintenu versus un groupe ayant eu une période de retrait entre les semaines 26 et 34 de l'étude.

Des données uniquement exploratoires dans le syndrome de Cushing hors maladie de Cushing ont été obtenues dans une étude de phase II pour 9 patients et dans l'ATU de cohorte pour 14 patients, suggérant une diminution de la CLUm avec le traitement par osilodrostat pour atteindre des taux normalisés de CLUm.

Il est à noter que le kétaconazole et la métyrapone disposant de la même indication ont fait l'objet d'un développement concomitant (leur AMM a été obtenue après le début de développement de l'osilodrostat), ne permettant pas de comparaison directe dans l'étude de phase III.

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- Pour l'étude LINC-3, le critère de jugement principal a été évalué uniquement chez les patients répondeurs (ayant pu atteindre un CLUm \leq LSN), ce qui réduit la population globale étudiée et enrichit la population de patients répondeurs.
- Dans cette même étude, les patients randomisés dans le groupe placebo étaient en situation de « sevrage ».

- Hors maladie de Cushing, la transposabilité dans le syndrome de Cushing n'est pas assurée du fait des données exploratoires sur un très faible pourcentage dans cette population. A noter que le mécanisme d'action attendu dans le syndrome de Cushing est le même quel que soit le diagnostic précis.
- L'absence de démonstration robuste sur des paramètres cliniques avec uniquement une démonstration sur un paramètre biologique intermédiaire. Il est à noter que le risque de complication du syndrome de Cushing ne se corrige pas obligatoirement après traitement efficace de l'hypercortisolisme, en particulier les complications suivantes peuvent persister : le syndrome métabolique, le risque cardiovasculaire, le retentissement osseux et statural, les troubles cognitifs et le retentissement sur la qualité de vie^{2,6}. Cependant, la Commission prend en compte la difficulté d'établir un critère de jugement principal pertinent et cliniquement significatif étant donné le caractère polymorphe et l'évolution lente de la maladie.
- Le recul limité sur l'efficacité et la tolérance à long terme avec dans l'étude C2301 (LINC-3) une durée d'exposition moyenne d'environ 2,3 ans et un délai médian d'échappement estimé à environ 1,5 an, mais permettant d'évaluer les données d'efficacité uniquement de façon exploratoire.

La Commission note le profil de tolérance avec des risques importants identifiés au PGR portant sur l'hypercortisolisme et l'allongement de l'intervalle QT.

La Commission souligne la qualité des données rapportés dans l'ATU de cohorte avec notamment des données d'efficacité allant jusqu'à 12 mois.

Compte-tenu :

- des données démonstratives d'efficacité obtenues sur une courte durée (12 semaines) avec un critère de jugement biologique (CLUm), et sans démonstration sur un critère clinique, mais dans un contexte de maladie polymorphe et d'évolution lente.
- du recul limité sur la tolérance et du risque important identifié au PGR sur l'allongement de l'intervalle QT sachant que les patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QTc ou de torsades de pointes étaient exclus des études de phase III,
- de la transposabilité acceptable des résultats pour tous les patients ayant un syndrome de Cushing bien que les données démonstratives soient uniquement disponibles chez les patients ayant une maladie de Cushing,
- de l'absence de données démonstratives sur la qualité de vie alors que les patients ont rappelé l'importance d'une amélioration de la qualité de vie dans cette maladie polymorphe

il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'ISTURISA (osilodrostat) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, ISTURISA (osilodrostat) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

07.6 Programme d'études

Deux études sur la tolérance à long terme sont en cours :

- Une étude de suivi à long terme (référence NCT03606408 ou CLCI699C2X01B) de la tolérance de l'osilodrostat chez les patients avec un syndrome de Cushing endogène ayant participé aux précédentes études cliniques et recevant toujours de l'osilodrostat. Il est attendu environ 160 patients dans cette étude. Des patients sont inclus depuis octobre 2018 et la fin de l'étude est prévue pour 2023.
- Un registre sur la tolérance avec un suivi particulier de l'hypocortisolisme, la tolérance cardiovasculaire, la prolongation du segment QT, l'augmentation d'ACTH et autres hormones de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et les conséquences cliniques de l'augmentation des hormones sexuelles. Environ 50 patients devraient être inclus dans ce registre. Le rapport final est attendu pour la fin 2027.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon le PND², 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. Le choix d'un traitement chirurgical (hypophysaire ou surrénalien), médical ou par radiothérapie ou de leur association est une décision basée sur l'analyse de chaque cas.

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

Dans la maladie de Cushing, en cas d'échec de la chirurgie, des traitements non médicamenteux peuvent être envisagés, tels que²⁻⁵: 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 récives, 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 chirurgie²².
- La cabergoline, analogue dopaminergique, qui agirait sur la diminution de la sécrétion d'ACTH, 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)².

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 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 métyrapone²³, 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 mitotane²⁴ (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 kétoconazole²⁵, 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.

²² Avis de la Commission de la Transparence du 21 mars 2018 pour SIGNIFOR (pasiréotide)

²³ Avis de la Commission de la Transparence du 20 juillet 2016 pour METYRAPONE HRA PHARMA 250 mg.

²⁴ Avis de la Commission de la Transparence du 27 octobre 2004

²⁵ Avis de la Commission de la Transparence du 20 mai 2015 pour KETOCONAZOLE HRA 200 mg.

D'autres molécules comme la mifépristone ou l'étomidate (hors AMM en France) sont également envisagées dans le PNDS mais sont moins fréquemment utilisées dans le traitement du syndrome de Cushing endogène².

Place d'ISTURISA (osilodrostat) dans la stratégie thérapeutique :

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.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► Le syndrome de Cushing endogène est une pathologie rare, liée à des étiologies multiples, d'origine hypophysaire, surrénalienne, ou ectopique. L'adénome hypophysaire ou maladie de Cushing en est la cause la plus fréquente. Les complications du syndrome de Cushing, liées à l'hypersecretion de cortisol, comprennent notamment une augmentation des risques cardiovasculaires (thrombose veineuse et embolie pulmonaire, hypertension artérielle), métaboliques (diabète, dyslipidémie...), infectieux, des troubles psychiatriques et d'ostéoporose. Il s'agit d'une maladie grave pouvant engager le pronostic vital.

► La spécialité ISTURISA (osilodrostat) est un médicament à visée symptomatique de l'hypercorticisme.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (cf chapitre 8. Comparateurs cliniquement pertinents)

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

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du syndrome de Cushing endogène et de sa rareté avec une prévalence est comprise entre 5,9 et 6,5 / 100 000³,
- du besoin médical partiellement couvert,

- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié :
 - o sans impact démontré sur la morbi-mortalité et la qualité de vie, avec uniquement des données démonstratives sur un critère biologique (CLUm) à court terme, et sans données démonstratives sur la qualité de vie,
 - o absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,
- ISTURISA (osilodrostat) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ISTURISA (osilodrostat) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité de l'osilodrostat versus placebo avec 77 % de répondeurs sur le critère de normalisation du cortisol libre urinaire dans le groupe osilodrostat et 8 % dans le groupe placebo, soit un OR = 43,4 (IC95%= [7,06 ; 343,19] ; p>0,001) à 12 semaines, dans une étude de phase III, multicentrique, en double aveugle chez des patients ayant la maladie de Cushing, majoritairement en échec de la chirurgie,
- d'une démonstration obtenue uniquement sur un critère de jugement biologique et sur une courte durée, dans un contexte d'évolution lente de cette maladie polymorphe, ce qui rend le choix du critère de jugement acceptable
- l'absence de données versus les comparateurs cliniquement pertinents actuels, dans un contexte où cette comparaison n'était pas réalisable,

et malgré :

- l'absence de données sur un critère de jugement clinique pertinent,
- l'absence de données robustes sur la qualité de vie, dans cette maladie avec un impact notable sur celle-ci, ce qui est regrettable,
- le recul limité sur la tolérance et du risque important identifié au PGR (plan de gestion des risques) sur l'allongement de l'intervalle QT,
- le besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles,

la Commission considère qu'ISTURISA (osilodrostat) **apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), comme les spécialités à base de kétoconazole et métyrapone, dans la stratégie thérapeutique actuelle.**

09.3 Population cible

La population cible d'ISTURISA (osilodrostat) correspond aux patients ayant un syndrome de Cushing endogène.

D'après les données d'Orphanet⁴, sa prévalence serait comprise entre 5,9 et 6,5 / 100 000.

Après extrapolation à la population française adulte au 1^{er} janvier 2021²⁶, et malgré les limites de cette estimation 3120 à 3440 adultes auraient un syndrome de Cushing endogène.

Selon le PND², le pourcentage de patients ayant un syndrome ACTH-dépendant parmi les syndromes de Cushing endogènes serait de 85 % ; au sein de ces syndromes ACTH- dépendants, le pourcentage de patients avec une maladie de Cushing serait également de 85 %. Ainsi, le nombre de patients avec une maladie de Cushing serait compris entre 2250 patients et 2480 patients. Les

²⁶ Données INSERM disponibles au 1er janvier 2021.

patients éligibles à un traitement médicamenteux dans cette pathologie sont les patients pour lesquels la chirurgie a échoué ou n'est pas réalisable :

- sur avis d'expert²⁷, plus de 80 % des patients atteints d'une maladie de Cushing bénéficieraient d'une chirurgie hypophysaire en première intention, soit environ 1900. Il y aurait entre 10 et 40 % d'échec post-opératoire immédiat, soit entre 190 et 760 patients,
- parmi les patients en rémission post-opératoire, le pourcentage de récurrence à 5 ans est estimé à 20 %, soit 38 à 150 patients par an,
- le nombre de patients non éligibles à la chirurgie serait de moins de 20 % soit moins de 500 patients.

Ainsi le nombre de patients éligibles à un traitement médicamenteux dans la maladie de Cushing serait compris entre 728 et 1410 patients.

D'après avis d'expert, la proportion de patients ayant une étiologie autre que maladie de Cushing peut être estimée à 20 % de la fourchette précédente soit 145 à 280 patients.

La population cible d'ISTURISA (osilodrostat) est donc estimée au maximum à 1690 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes de données

Prenant en compte la contribution d'association de patients relayant le fort retentissement de cette maladie polymorphe sur le quotidien des patients, la Commission souhaite la mise en place d'une étude observationnelle dont l'objectif principal sera d'évaluer la qualité de vie des patients traités par ISTURISA (osilodrostat).

Le critère de jugement principal de cette étude devra reposer sur un auto-questionnaire de qualité de vie spécifique de la maladie, robuste et validé, tel que le Cushing QoL avec une analyse de type répondeur avant/après mise sous traitement par ISTURISA (osilodrostat). Le calendrier d'évaluation et les hypothèses sur les domaines susceptibles d'être impactés en priorité devront être formulées a priori. Le questionnaire spécifique de qualité de vie pourra être complété par un questionnaire de type « Patient Global Impression of Change ».

Cette étude devra également permettre de collecter des données sur :

- les caractéristiques des patients et de leur maladie,
- les antécédents de traitements médicamenteux et chirurgicaux, en précisant notamment les critères d'échec de la chirurgie,
- la proportion de répondeurs sur les critères de normalisation de CLU et le recueil des signes cliniques d'évolution de la maladie.

La Commission encourage la consultation des centres de ressources et de compétence pour la réalisation du protocole de cette étude.

La Commission réévaluera ISTURISA (osilodrostat) sur la base des données demandées qu'elle souhaite obtenir dans un délai maximal de 5 ans.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 29 janvier 2021 Date d'examen : 24 mars 2021 Date d'adoption : 7 avril 2021 Date d'audition du laboratoire : 5 mai 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Association Surrénales
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>ISTURISA 1 mg, comprimé pelliculé</u> plaquette(s) aluminium de 60 comprimé(s) (6x10) (CIP : 340009 301 983 4 6) <u>ISTURISA 5 mg, comprimé pelliculé</u> plaquette(s) aluminium de 60 comprimé(s) (6x10) (CIP : 340009 301 983 5 3) <u>ISTURISA 10 mg, comprimé pelliculé</u> plaquette(s) aluminium de 60 comprimé(s) (6x10) (CIP : 340009 301 983 6 0)
Demandeur	RECORDATI RARE DISEASES
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 9 janvier 2020 Procédure centralisée Dans le cadre du PGR deux études sont prévues sur la sécurité à long terme : - étude CLCI699C2X01B de suivi des patients ayant participé aux précédentes études cliniques et recevant toujours de l'osilodrostat - un registre mis en place après l'AMM avec un suivi particulier sur certains événements indésirables.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin : 15 octobre 2014, ATU nominative du 5 avril 2019 au 6 janvier 2020. ATU de cohorte du 6 janvier 2020 au 2 juin 2020. Prescription réservée aux spécialistes en endocrinologie-diabétologie-nutrition ou en médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Code ATC	H02CA02 (Inhibiteurs de corticoïdes)

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire