

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

Résumé du rapport de synthèse périodique n°1

OSILODROSTAT 1 mg, 5 mg et 10 mg, comprimés pelliculés (LCI 699)

Dans le syndrome de Cushing endogène de l'adulte

Période du 06/01/2020 au 02/06/2020

I. INTRODUCTION

L'osilodrostat 1 mg, 5 mg et 10 mg, comprimés pelliculés (LCI 699), a été mis à disposition dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) dans le syndrome de Cushing endogène de l'adulte. L'osilodrostat est un inhibiteur de la synthèse du cortisol. Il inhibe puissamment la 11 β -hydroxylase (CYP11B1), enzyme responsable de l'étape finale de biosynthèse du cortisol dans la glande surrénale.

La première ATU nominative dérogatoire a été délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le 05 avril 2019. Les ATUc ont par la suite été encadrées par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) à partir du 06 Janvier 2020.

Une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été octroyée le 09 janvier 2020 par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) à Novartis pour sa spécialité Isturisa® (osilodrostat) comprimé pelliculé 1 mg, 5 mg et 10 mg dans l'indication « Traitement du syndrome de Cushing endogène chez l'adulte ».

L'AMM d'Isturisa® a ensuite été transférée de Novartis à Recordati Rare Diseases le 1^{er} Avril 2020.

II. DONNEES RECUEILLIES DANS LE CADRE DE L'ATU DE COHORTE

Depuis la mise en place du PUT le 06 janvier 2020, 50 patients ont été inclus, à l'occasion d'une demande d'initiation de traitement ou de renouvellement, parmi lesquels 50 patients ont été considérés comme traités (i.e. le traitement a été fourni) et 49 comme exposés (i.e. le traitement a été initié). Parmi ces 49 patients, 39 patients étaient déjà traités dans le cadre d'une ATU nominative dérogatoire.

Au cours de la période du 06 janvier 2020 au 02 juin 2020, une fiche de demande d'accès a été reçue pour les 50 patients inclus dans l'ATU de cohorte. Au moins une fiche de suivi a été reçue pour 8 des 10 patients nouvellement inclus sous PUT et pour les 39 patients précédemment inclus sous ATU nominative dérogatoire. Quatre patients ont arrêté prématurément le traitement et un patient a été inclus mais n'a jamais initié le traitement.

Caractéristiques des patients exposés lors de la demande d'accès au traitement

Selon les données collectées depuis le début de l'ATU, on compte 36 femmes (6 incluses directement sous PUT et 30 précédemment incluses sous ATU nominative dérogatoire) et 13 hommes (4 inclus directement sous PUT et 9 précédemment inclus sous ATU nominative dérogatoire). L'âge médian au moment de leur inclusion était de 56,3 ans (min-max : 20,2 ; 76,7 ans).

Parmi les 49 patients exposés au traitement, 35 patients (71,4%) étaient atteints d'une maladie de Cushing et 10 patients (20,4%) étaient atteints d'un syndrome de Cushing dû à une sécrétion ectopique d'ACTH.

Au moment du diagnostic initial du syndrome de Cushing, l'âge médian des patients ayant initié le traitement était de 50,0 ans (11,0 ; 77,0 ans). Le délai médian entre le premier diagnostic du syndrome de Cushing et le premier traitement par osilodrostat était de 2,0 ans (0,0 ; 25,0 ans).

Parmi les 49 patients exposés, 35 patients (77,8%) avaient été préalablement traités par kétoconazole (la raison d'arrêt est liée dans 63,6% des cas à des problèmes de tolérance), 32 patients (69,6%) avaient été traités par métopirone (la raison d'arrêt est liée dans 65,6% des cas à la rupture de stock du traitement) et 27 patients (60,0%) avaient fait l'objet d'une chirurgie hypophysaire.

Le dosage du cortisol libre urinaire des 24h a été mesuré avant initiation du traitement par osilodrostat ou dans le mois suivant l'initiation pour 30 patients avec une appréciation clinique du cortisol libre urinaire évaluée comme anormale pour 22 d'entre eux (73,3%). Le dosage du cortisol sérique a été mesuré pour 6 patients avec une appréciation clinique évaluée comme anormale pour 3 d'entre eux (50%).

Avant l'initiation du traitement, l'appréciation clinique a été évaluée comme étant anormale pour la testostéronémie et/ou la testostérone Binding Globuline pour 11 patients sur les 29 (37,9%) pour lesquels le paramètre a été mesuré et pour 24 patients sur 37 (64,9%) pour l'ACTH plasmatique.

A la demande d'accès, toutes les mesures de l'intervalle QTc étaient inférieures à 480 ms avec une valeur moyenne de $401,9 \pm 26,4$ ms.

Pour les 49 patients exposés au traitement, la posologie moyenne envisagée au moment de la demande d'accès au traitement était de $4,1 \pm 2,9$ mg/j et la posologie médiane de 4,0 mg/j (1,0 ; 20,0 mg/j) conformément aux préconisations du RCP.

Données recueillies lors du suivi des patients

Selon les données collectées à la première visite de suivi, 30 patients (63,8%) ont initié le traitement par osilodrostat à la posologie de 4 mg/jour comme recommandé par le PUT, 13 patients (27,7%) à une posologie inférieure à 4 mg/j et 4 patients (8,5%) à une posologie allant de 6 à 20 mg/j, dont 3 avec une Maladie de Cushing et 1 avec un syndrome de Cushing lié à une sécrétion ectopique d'ACTH.

Parmi les 49 patients ayant initié le traitement, au moins une modification de traitement (augmentation de dose, réduction de dose et/ou interruption) a été observée chez 39 patients (79,6%). Les deux premières modifications de dose au cours du suivi correspondent dans plus de 80 % des cas à des augmentations de doses afin d'atteindre des taux normaux de cortisol, conformément au schéma thérapeutique du produit. Une interruption temporaire de traitement a été observée pour 9 patients (18,4%) au cours du suivi, majoritairement pour des raisons de tolérance.

Une stabilisation de la dose d'osilodrostat a été observée pour 24 patients (49,0%) sur les 49 patients exposés, en moyenne au bout de 5 mois avec une posologie moyenne d'entretien de $9,6 \pm 9,9$ mg/j. A noter que cette posologie est différente en fonction de l'étiologie (en moyenne $8,6 \pm 8,3$ mg/j dans la maladie de Cushing et $14,7 \pm 14,0$ mg/j dans le Cushing ectopique).

On observe une diminution des valeurs moyennes du cortisol libre urinaire et sérique depuis la demande d'accès tout au long du suivi. Le cortisol libre urinaire était majoritairement considéré

comme cliniquement anormal par les médecins jusqu'au 4^{ème} mois de traitement puis cliniquement normal à partir du 6^{ème} mois.

Parmi les 32 patients traités précédemment par métopirone et qui ont dû interrompre ce traitement pour rupture de stock ou autre raison, 13 avaient un taux de cortisol dont l'appréciation clinique était considérée comme anormale à la demande d'accès. L'appréciation clinique est devenue normale pour 7 d'entre eux (soit plus de la moitié des patients) au cours du traitement par osilodrostat.

Au cours du suivi, la pression artérielle est restée stable tout comme les valeurs de l'intervalle QTc qui sont restées stables et inférieures à 480msec. Les taux de testostéronémie et/ou de testostérone Binding Globuline sont globalement restés inchangés. La surveillance de l'ionogramme (K, Mg, Ca) n'a pas mis en évidence d'évolution défavorable de ces paramètres.

Depuis le début de l'ATU, 4 patients (8,1%) ont arrêté définitivement le traitement. Les raisons reportées sur les fiches d'arrêt sont les suivantes :

- Deux décès dont une maladie néoplasique multimétastatique évolutive nécessitant des soins palliatifs pour un patient et une progression tumorale pour l'autre patient.
- Guérison par opération de la tumeur pulmonaire sécrétant de l'ACTH pour un patient
- Normalisation du cortisol suite à la radiothérapie pour un patient

Les deux décès ne sont pas suspectés par le médecin d'être liés au traitement par osilodrostat.

Parmi tous les patients exposés (qu'ils aient arrêté ou non le traitement), la durée médiane d'exposition au traitement est de 10,5 mois (minimum 2 mois de traitement et maximum 13,7 mois de traitement).

Chez les 4 patients ayant arrêté le traitement, la posologie au moment de l'arrêt était de $8,7 \pm 10,0$ mg/jour en moyenne.

III. DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

Depuis le début de l'ATU, 9 cas, tous graves, concernant 9 patients (18,4% des patients exposés) ont été rapportés.

Pour ces 9 cas, un total de 32 effets indésirables (EI) (dont 22 graves) ont été rapportés. Parmi les 32 événements indésirables reliés au traitement, selon la brochure investigateur, 30 sont attendus, 2 ne sont pas attendus.

Parmi ces 32 EIs :

- 12 n'ont pas entraîné de modification, d'interruption ou d'arrêt de traitement,
- 8 ont conduit à une interruption temporaire de traitement,
- 7 ont conduit à une réduction de dose,
- Pour 3 EIs, l'action prise vis-à-vis du traitement est inconnue,
- 1 ayant débuté avant l'instauration du traitement et coïncidé avec une augmentation de dose d'osilodrostat¹,
- 1 a conduit à un arrêt définitif du traitement.

¹ 1 EI a été rapporté comme ayant entraîné une augmentation de posologie (NVSC2020FR009501). Il s'agit d'un cas de cytolysé hépatique survenu sous un traitement antérieur (ketoconazole), non résolu avant la mise en route de l'osilodrostat et ayant perduré sous traitement. L'augmentation de dose d'osilodrostat visait en fait à atteindre des taux normaux de cortisol et était sans rapport avec l'EI.

Aucun EI d'évolution fatale n'a été rapporté.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été des insuffisances surrénaliennes (14,3% des patients exposés) et les asthénies (10,2% des patients exposés). Ils sont tous les deux attendus et font partie des mises en garde spéciales relatives à l'utilisation de l'osilodrostat, l'asthénie étant un signe associé à l'hypocorticisme.

On note également une perte d'appétit (anorexie) pour 8,2% des patients exposés associée à une perte de poids pour 4,1% des patients, une diminution du taux de cortisol sanguin et/ou urinaire pour 6,1% des patients, des nausées pour 4,1% des patients et des œdèmes périphériques pour 2 % des patients.

Aucun cas d'exposition pendant la grossesse ou autre situation particulière n'a été rapporté au cours de cette période.

IV. CONCLUSION

Les données recueillies sur la période de ce rapport allant du 06 janvier 2020 au 02 juin 2020 indiquent que l'osilodrostat a été utilisé conformément aux recommandations du PUT pour les 49 patients exposés.

Au vu des données de pharmacovigilance recueillies dans le cadre de cette ATU, le profil de tolérance de l'osilodrostat reste conforme à celui établi dans le RCP et son rapport bénéfice/risque n'est pas remis en cause.