

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
20 mai 2015****KETOCONAZOLE HRA 200 mg, comprimé**

Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 300 054 0 8)

Laboratoire HRA PHARMA

DCI	Kétoconazole
Code ATC (2014)	En attente
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Ketoconazole HRA est indiqué dans le traitement du syndrome de Cushing endogène chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans. »

SMR	Important.
ASMR	Compte tenu de son efficacité, de sa rapidité d'action et de son profil de tolérance, KETOCONAZOLE HRA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement du syndrome de Cushing endogène chez les adultes et adolescents âgés de plus de 12 ans.
Place dans la stratégie thérapeutique	Malgré les limites méthodologiques des études ayant évalué son efficacité et compte tenu de sa rapidité d'action et de son profil de tolérance, KETOCONAZOLE HRA peut être utilisé dans le syndrome de Cushing endogène, parmi les alternatives appropriées, dans les situations suivantes : lorsque la chirurgie n'est pas envisageable, après échec d'une chirurgie, ou encore dans les formes d'hypercorticisme sévère. La Commission rappelle que sa prescription nécessite l'avis d'une équipe pluridisciplinaire experte dans la prise en charge du syndrome de Cushing endogène et une surveillance régulière et fréquente des enzymes hépatiques.
Recommandations	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

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 19 novembre 2014 (procédure centralisée, rapporteur : Espagne) ; ATU de cohorte (164 patients) octroyée en avril 2014 Engagements dans le cadre de l'AMM : Registre international, revue de la littérature sur les interactions médicamenteuses, communication de sécurité auprès des professionnels sur l'hépatotoxicité du produit, analyse des données de l'ATU de cohorte.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament orphelin (date désignation : 23 avril 2012) Médicament de prescription réservée à certains spécialistes (Endocrinologie ou Médecine interne) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Classification ATC	En attente d'attribution
--------------------	--------------------------

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité KETOCONAZOLE HRA comprimé 200 mg, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans l'indication du traitement du syndrome de Cushing endogène chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans.

En 2011, l'AFSSAPS a décidé de suspendre l'AMM du médicament princeps à base de kétoconazole (NIZORAL) par voie orale, indiqué dans les infections fongiques, en raison d'un profil de tolérance défavorable avec risque d'hépatotoxicité plus fréquente et sévère que pour les autres antifongiques azolés¹. Une procédure européenne de réévaluation du rapport bénéfice/risque de ce médicament a dès lors été engagée et a abouti à des conclusions identiques à l'échelle européenne, en 2013².

Toutefois, le kétoconazole par voie orale est utilisé hors AMM dans le syndrome de Cushing depuis de nombreuses années. Afin d'assurer la continuité de ce traitement chez les patients concernés, l'ANSM a accordé le 15 avril 2014 une ATU de cohorte pour KETOCONAZOLE HRA³ dans le traitement du syndrome de Cushing en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée. Cette ATU a inclus 164 patients au 8 décembre 2014.

¹ AFSSAPS. Lettre aux professionnels de santé ; Information importante sur le rapport bénéfice/risque de NIZORAL (kétoconazole), comprimé à 200 mg. Juin 2011. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Reevaluation-du-benefice-risque-de-Nizoral-R-comprime-200-mg-Communiqué> [Accédé le 25/02/2015]

² EMA. Suspension of marketing authorisations for oral ketoconazole. 11 octobre 2013: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146613.pdf [Accédé le 25/02/2015]

³ ANSM-HRA PHARMA. Autorisation temporaire d'utilisation dite de cohorte. Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations Juin 2014. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8f9b9fc51f0ee41fd6317346e9ee93da.pdf [Accédé le 25/02/2015]

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Ketoconazole HRA est indiqué dans le traitement du syndrome de Cushing endogène chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être initié et surveillé par des médecins spécialisés en endocrinologie ou en médecine interne et qui possèdent les équipements appropriés permettant de mesurer les réponses biochimiques, dans la mesure où la dose doit être adaptée aux besoins thérapeutiques du patient, en se basant sur la normalisation des taux de cortisol.

Posologie

Initiation

La dose recommandée pour les adultes et les adolescents lors de l'initiation du traitement est de 400 à 600 mg/jour pris par voie orale répartie en deux ou trois prises distinctes et cette dose peut être augmentée rapidement à 800 - 1200 mg/jour répartis en deux ou trois prises distinctes.

Lors de l'initiation du traitement, le taux de cortisol libre urinaire doit être contrôlé à intervalles de quelques jours/semaines.

Adaptation de la posologie

La dose quotidienne de Ketoconazole HRA doit être adaptée périodiquement au cas par cas dans l'objectif de normaliser les taux de cortisol libre urinaire et/ou de cortisol plasmatique.

- Une augmentation de la dose de 200 mg/jour tous les 7 à 28 jours peut être envisagée si les taux de cortisol libre urinaire et/ou de cortisol plasmatique sont supérieurs à la limite de la normale, dans la mesure où la dose est tolérée par le patient ;
- Une dose d'entretien de 400 mg/jour à une dose maximale de 1200 mg/jour peut être prise par voie orale en 2 ou 3 prises distinctes afin de rétablir les taux normaux de cortisol. Dans la plupart des publications, la dose d'entretien variait de 600 mg/jour à 800 mg/jour
- Lorsque la dose efficace de Ketoconazole HRA est établie, le contrôle des taux de cortisol libre urinaire et/ou de cortisol plasmatique peut être réalisé tous les 3 à 6 mois ;
- Dans le cas d'une insuffisance surrénale et selon la sévérité de l'événement, la dose de Ketoconazole HRA sera diminuée d'au moins 200 mg/jour ou le traitement sera temporairement arrêté et/ou associé à traitement glucocorticoïde jusqu'à la résolution de l'événement. Ketoconazole HRA peut être réintroduit plus tard, à une dose inférieure ;
- Le traitement par Ketoconazole HRA peut être arrêté brusquement sans nécessité d'une réduction progressive de la dose lorsqu'un changement de stratégie thérapeutique est envisagé (par ex. une chirurgie).

Contrôle de la fonction hépatique

Avant de commencer le traitement, il est obligatoire :

- de doser les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, gamma GT et phosphatase alcaline) et le taux de bilirubine
- d'informer les patients du risque d'hépatotoxicité, y compris d'arrêter le traitement et de contacter immédiatement leur médecin s'ils se sentent mal ou si des symptômes apparaissent, comme l'anorexie, les nausées, les vomissements, la fatigue, la jaunisse, des douleurs abdominales ou des urines foncées. Si tel est le cas, le traitement doit être arrêté immédiatement et des analyses de la fonction hépatique doivent être réalisées.

En raison de l'hépatotoxicité connue du kétoconazole, le traitement ne sera pas initié chez les patients dont le taux d'enzymes hépatiques est au-dessus de 2 fois la limite supérieure de la normale.

Pendant le traitement :

- un suivi clinique étroit sera mis en place
- les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, gamma GT et phosphatases alcalines), ainsi que le taux de bilirubine seront mesurés à intervalles fréquents :
 - une fois par semaine pendant un mois, après l'initiation du traitement
 - puis, une fois par mois pendant 6 mois.
 - une fois par semaine pendant un mois chaque fois que la dose est augmentée.

En cas d'augmentation des enzymes hépatiques de moins de 3 fois la limite supérieure de la normale, un contrôle plus fréquent des bilans de la fonction hépatique sera réalisé et la dose quotidienne sera réduite d'au moins 200 mg.

En cas d'augmentation des enzymes hépatiques égale ou de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, Ketoconazole HRA devra être arrêté immédiatement et ne devra pas être réintroduit en raison du risque de toxicité hépatique grave. Ketoconazole HRA devra être arrêté sans aucun délai si des symptômes cliniques d'hépatite surviennent.

En cas de traitement à long terme (plus de 6 mois) :

Bien que l'hépatotoxicité soit généralement observée lors de l'initiation du traitement et au cours des six premiers mois du traitement, le contrôle des enzymes hépatiques doit être pratiqué selon des critères médicaux. Par mesure de précaution, dans le cas d'une augmentation de la dose après les six premiers mois de traitement, le contrôle des enzymes hépatiques devra être répété à raison d'une fois par semaine pendant un mois.

Schéma posologique de la thérapie d'entretien

La thérapie d'entretien consécutive peut être administrée de deux manières différentes :

- Par schéma « inhibition seule » : la posologie d'entretien de Ketoconazole HRA peut être poursuivie telle que décrite ci-dessus ;
- Par schéma « inhibition et remplacement » : la dose d'entretien de Ketoconazole HRA sera ré-augmentée de 200 mg et associée à un traitement glucocorticoïde substitutif

Populations spéciales

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Ketoconazole HRA chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée pour des enfants de moins de 12 ans. La posologie chez les adolescents de plus de 12 ans est la même que chez les adultes.

Patients âgés

Les données sur l'utilisation de Ketoconazole HRA chez les patients de plus de 65 ans sont limitées, mais aucune observation ne semble indiquer qu'une adaptation spécifique de la dose soit nécessaire chez ces patients.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Bien que les données soient limitées, la pharmacocinétique de Ketoconazole HRA n'est pas significativement différente chez les patients atteints d'insuffisance rénale par rapport aux sujets sains et aucune adaptation spécifique de la dose n'est recommandée pour cette population.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Le kétoconazole est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë ou chronique. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des manifestations cliniques induites par une exposition chronique à un excès de glucocorticoïdes. Les manifestations physiques de l'hypercorticisme incluent le gain de poids (obésité), avec dystrophie facio-tronculaire (bosse de bison et visage lunaire, rouge et gonflé), un affinement de la peau avec des vergetures, une faiblesse proximale des membres et un hirsutisme. L'hypercorticisme mène également à des perturbations métaboliques et physiologiques, telles qu'une hypertension artérielle, des troubles psychiatriques, des accidents thrombotiques (thrombose veineuse profonde), du diabète, des maladies coronariennes, une ostéoporose, une immunosuppression, une hypokaliémie, une impuissance chez l'homme et une infertilité chez la femme⁴.

La cause la plus fréquente d'un syndrome de Cushing est l'utilisation exogène des corticostéroïdes. Les causes endogènes de syndrome de Cushing, qui correspondent à l'indication de KETOCONAZOLE HRA, sont à diviser en deux grands cadres physiopathologiques⁵ :

- le syndrome de Cushing-ACTH dépendant dans environ 85 % des cas : les surrénales sont stimulées par une sécrétion excessive et inappropriée d'ACTH. Dans environ 80 à 85 % des cas, l'ACTH est d'origine eutopique et sécrétée par une tumeur bénigne développée à partir de cellules corticotropes hypophysaires. Cette forme est appelée Maladie de Cushing. Dans 10 à 15 % des cas, l'ACTH est d'origine ectopique, produite par une tumeur endocrine non hypophysaire (syndrome de Cushing paranéoplasique).
- le syndrome de Cushing-ACTH indépendant dans environ 15 % des cas : la sécrétion surrénalienne est autonome et l'hypercorticisme inhibe la sécrétion d'ACTH. Il s'agit d'une tumeur surrénalienne, unilatérale bénigne (adénome corticosurrénalien) dans environ 60 % des cas, maligne (corticosurrénalome) dans environ 40 % des cas et 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'hypersecretion⁶.

Stratégie thérapeutique

Selon le PNDS⁵, 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.

Le traitement de première intention consiste généralement en l'exérèse chirurgicale de la tumeur lorsqu'elle est bien définie. Dans le cas de la maladie de Cushing, étiologie la plus fréquente, l'exérèse chirurgicale par voie transsphénoïdale de l'adénome hypophysaire corticotrope permet un taux de rémission de 75 %, lorsque l'exérèse peut être complète ; le taux de récurrence serait d'environ 20 % à 5 ans.

En cas d'échec ou d'impossibilité du traitement chirurgical, ou encore de récurrence après rémission totale, plusieurs traitements de seconde intention peuvent être envisagés parmi^{5,6} :

- une réintervention chirurgicale (lorsque la cause de l'échec est identifiée) ou une radiothérapie hypophysaire dans la maladie de Cushing,

⁴ Lau D, Rutledge C, Aghi MK. Cushing's disease: current medical therapies and molecular insights guiding future therapies. *Neurosurg Focus* 2015;38:E11.

⁵ HAS. Guide Affection Longue Durée. Protocole National de Diagnostic et de Soins. Syndrome de Cushing. Septembre 2008.

⁶ Chabre O. Syndromes de Cushing : physiopathologie, étiologie et principes thérapeutiques. *Presse Med* 2014;43:376-92.

- une surrénalectomie bilatérale de deuxième intention dans la maladie de Cushing ainsi que dans les syndromes paranéoplasiques,
- un traitement médicamenteux dans toutes les indications du syndrome de Cushing.

L'efficacité de l'exérèse tumorale, qu'elle soit hypophysaire ou surrénalienne, imposera souvent, voire systématiquement, de recourir à une substitution glucocorticoïde et parfois minéralocorticoïde en cas de surrénalectomie, ou de freinage des cellules hypophysaires par l'hypercorticisme.

La place des traitements médicamenteux de manière globale dans la stratégie thérapeutique est plutôt consensuelle, leurs principales indications⁷ sont :

- dans la maladie de Cushing : en cas de formes sévères de l'hypercorticisme, en postopératoire en cas d'hypercorticisme persistant, en cas de récurrences, ou d'impossibilité de pratiquer la chirurgie ou de risque opératoire élevé ;
- dans les syndromes ACTH-dépendants d'origine ectopique : en cas de formes sévères de l'hypercorticisme, de tumeurs métastasées ou non résécables ou de risque opératoire élevé ;
- pour les tumeurs ou hyperplasies surrénaliennes : en cas de forme sévère de l'hypercorticisme, d'impossibilité de pratiquer la chirurgie ou de risque opératoire élevé, en traitement adjuvant du corticosurréalome.

Les médicaments utilisés actuellement peuvent être classés selon leur cible. 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 :

- médicaments à action hypophysaire :
 - o le pasireotide (SIGNIFOR), analogue de la somatostatine, a l'AMM et est pris en charge 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 celle-ci. Son efficacité a été évaluée via un essai de phase III notamment, non comparatif, ayant mis en évidence une normalisation du taux de CLU chez 26 % des 162 patients inclus (sans augmentation de dose) avec des effets indésirables digestifs mais également d'hyperglycémie ;
 - o la cabergoline, agoniste dopaminergique, est utilisée hors AMM ; selon deux études de très faibles tailles, son efficacité dans la normalisation du CLU se situerait entre 37 et 50 % ;
- médicaments à action surrénalienne (blocage d'enzymes surrénaliennes impliquées dans la sécrétion du cortisol)
 - o le kétoconazole par voie orale qui fait l'objet de la présente évaluation, vient d'obtenir l'AMM dans le traitement du syndrome de Cushing endogène chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans ; il est utilisé hors AMM depuis de nombreuses années et a été rendu disponible en ATU de cohorte.
 - o la métyrapone (METOPIRONE) a l'AMM et est pris en charge dans le traitement des hypercorticismes indépendants de l'ACTH, et est utilisée hors AMM dans la maladie de Cushing. L'efficacité de la métyrapone sur le cortisol libre urinaire est associée à une augmentation de la production minéralocorticoïde et d'androgènes, problématique chez les patients avec syndrome de Cushing, en termes de contrôle tensionnel, kaliémique, et de l'hyperandrogénie chez la femme.
 - o le mitotane (LYSODREN) a l'AMM et est pris en charge dans le corticosurréalome évolué ; il est également utilisé hors AMM dans d'autres indications. Son action est tardive mais durable ; sa mauvaise tolérance et sa toxicité (neurologique, hypercholestérolémie et hypo-uricémie notamment) est une limite à son utilisation.

Selon les experts, leur association peut être intéressante en cas d'hypercorticisme sévère. D'autres molécules comme la mifépristone ou l'étomidate sont moins fréquemment utilisées dans le traitement du syndrome de Cushing endogène.

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.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs sont les médicaments indiqués dans le syndrome de Cushing, qu'il soit ACTH-dépendant ou indépendant (tumeur surrénalienne), envisagés en cas d'échec ou de contre-indication au traitement de première intention, à savoir l'exérèse chirurgicale de la tumeur.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
SIGNIFOR (pasiréotide) NOVARTIS PHARMA	Analogue de la somatostatine	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.	18 juil. 2012	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 de 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
METOPIRONE (métyrapone) HRA PHARMA	Antagoniste glucocorticoïde	Traitement des hypercorticismes indépendants de l'ACTH (syndrome de Cushing tumoral)	5 mars 1997	Important	ASMR II au plan diagnostique et au plan thérapeutique dans la stratégie de diagnostic et de prise en charge des syndromes de Cushing et des insuffisances surrénales	Oui
LYSODREN (mitotane) HRA PHARMA	Antagoniste glucocorticoïde	Traitement du cancer surrénalien évolué	27 oct. 2004	Important	ASMR importante (niveau II) en termes d'efficacité dans la prise en charge habituelle du corticosurréalome malin avancé (non opérable, récidivant ou métastaté).	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

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

► Conclusion

Les comparateurs médicamenteux cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Sans objet.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune étude clinique contrôlée n'a été réalisée avec KETOCONAZOLE HRA dans l'indication du syndrome de Cushing endogène.

La demande d'inscription de KETOCONAZOLE HRA repose principalement sur les données d'efficacité et de tolérance d'études épidémiologiques rétrospectives et de séries de cas. Trente études ou séries de cas ont été identifiées au cours d'une revue de la littérature ayant pour objet le traitement par kétoconazole dans le syndrome de Cushing endogène, de 1985 à nos jours. Trois principales études ont été réalisées de façon récente, et sont détaillées dans cet avis. Il s'agit des études de Castinetti *et al.*, de Valassi *et al.*, et de Moncet *et al.* Après exclusion des séries de cas et des études n'ayant pas recueilli des données importantes, sept études complémentaires seront abordées de façon synthétique.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes de Castinetti *et al.*⁸

L'étude de Castinetti *et al.* est une étude rétrospective, non comparative, publiée en 2014 dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du kétoconazole dans le traitement de la maladie de Cushing.

Méthodes

Cette étude a inclus 200 patients suivis dans 14 centres en France, et traités par kétoconazole pour une maladie de Cushing entre 1995 et 2012. Parmi les critères d'efficacité, ont été considérés :

- le contrôle de l'hypercorticisme :
 - o l'hypercorticisme était considéré comme contrôlé lors de la constatation à 2 reprises consécutives d'un taux normal de cortisol libre urinaire des 24 h (CLU). Le taux de CLU était mesuré entre 0,25 et 1 mois après instauration du traitement puis à intervalle situé entre 1 et 4 mois par la suite ;
 - o le contrôle partiel était défini par une diminution du CLU > à 50 % sans normalisation ;
 - o l'absence de contrôle était définie par une diminution du CLU < à 50 % et/ou une intolérance clinique ou biologique menant à l'arrêt du kétoconazole.
- l'amélioration des signes cliniques⁹,
- l'amélioration de l'hypertension artérielle définie par la diminution d'au moins 10 mm Hg de la pression systolique et/ou diastolique chez les patients hypertendus,
- l'amélioration du contrôle glycémique définie par une diminution de la dose d'insuline journalière (>10 %), ou du nombre d'antidiabétiques, ou une réduction du taux d'HbA1c de plus de 0,5 % sans ajout d'antidiabétiques,
 - la normalisation de la kaliémie.

⁸ Castinetti F, Guignat L, Giraud P and al. Ketoconazole in Cushing's Disease: is it worth a try? J Clin Endocrinol Metab 2014;99:1623-30.

⁹ La description des signes cliniques évalués n'a pas été retrouvée dans la publication.

Résultats

Caractéristiques des patients

Au total 200 patients traités par kétoconazole pour une maladie de Cushing ont été inclus, dont 156 femmes (78 %), âgés de 8 à 87 ans pour un âge moyen de 41,9 ans ($\pm 15,8$). La moitié des patients avaient un microadénome (53 %), et environ 18 % un macroadénome ; l'adénome n'était pas identifiable pour 29 % des patients. Plus de deux tiers des patients (72 %), d'âge moyen 39 ans, avaient été traités par chirurgie transsphénoïdale et 23,6 % des patients, plus âgés (43 ans en moyenne), par radiothérapie. Une seconde chirurgie a été réalisée pour 8 % des patients. Lors de l'inclusion, 66,7 % des patients avaient une hypertension artérielle, 22,4 % une hypokaliémie et 31,8 % un diabète.

Exposition au kétoconazole et critères d'efficacité

L'exposition au kétoconazole a été analysée par sous-groupes selon le moment de son administration par rapport à la chirurgie :

- Le kétoconazole a été administré en préopératoire pour 40 patients avec un taux moyen de CLU plus élevé à l'inclusion que chez les patients traités en post-opératoire (6,8 fois la normale versus 3,3 fois). Dans ce sous-groupe, le kétoconazole a été initié à la dose moyenne de 585 mg/j (± 242). Environ la moitié de ces patients ($n=19$) a obtenu un taux normal de CLU, après 4 mois de traitement en moyenne (± 4), avant chirurgie, avec une dose finale de kétoconazole de 755 mg/j (± 284). Un contrôle partiel a été observé chez 14 patients. L'hypertension artérielle a été améliorée pour 13 des 26 patients hypertendus, le contrôle glycémique pour 8 des 16 patients diabétiques, et l'hypokaliémie pour 5 patients sur 13.

- Le kétoconazole a été administré en post-opératoire pour 93 patients en échec de la chirurgie (58,1 %) et pour 35 patients en attente de la radiothérapie post-chirurgicale (21,8 %). Enfin, 32 patients ont reçu le kétoconazole en l'absence de chirurgie suite à une contre-indication ou un refus. Dans ce sous-groupe de 160 patients, la dose moyenne initiale de kétoconazole a été de 543 mg/j (± 199) ; le traitement a été poursuivi pendant 24,8 mois ($\pm 33,6$) en moyenne pour une dose finale de 779 mg/j. Cinquante-et-un patients ont reçu le traitement pendant plus de 24 mois. Lors de la dernière visite, l'hypercorticisme était considéré comme totalement contrôlé pour 78 patients (49,3 %), et de façon partielle pour 37 patients (23,4 %). Six patients traités pendant plus de 24 mois (64 mois en moyenne) ont présenté une augmentation du taux de CLU. L'hypertension artérielle a été améliorée pour 36 des 90 patients hypertendus, le contrôle glycémique pour 23 des 39 patients diabétiques, et l'hypokaliémie pour 10 patients sur 26.

Un échappement thérapeutique a été observé pour 15 % des patients traités pendant plus de 24 mois après un contrôle initial.

8.1.2 Etude de Valassi et al.¹⁰

Il s'agit d'une étude rétrospective dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du kétoconazole et/ou de la métyrapone en préopératoire chez des patients naïfs de traitement ayant un syndrome de Cushing.

Méthodes

Cette étude monocentrique a inclus 62 patients pour lesquels les données étaient disponibles parmi 75 patients traités par kétoconazole, en préopératoire, pour un syndrome de Cushing entre 1983 et 2010.

La dose initiale de kétoconazole administrée a été comprise entre 200 et 600 mg jusqu'à une dose maximale de 1000 mg/j. La dose initiale de métyrapone a été quant à elle comprise entre 750 et 1000 mg, jusqu'à atteindre la dose maximale de 4500 mg/j.

L'efficacité du traitement a été évaluée par les critères suivants :

- contrôle biochimique : taux de CLU entre 50 et 280 nmol/L ou 20-100 µg/24h
- contrôle clinique : disparition ou amélioration significative des signes et symptômes d'hypercorticisme et contrôle des comorbidités (hypertension artérielle et diabète).

Les patients étaient classés en trois groupes selon ces deux critères :

- contrôle total de l'hypercorticisme : contrôle biochimique et clinique
- contrôle partiel de l'hypercorticisme : contrôle biochimique uniquement
- absence de contrôle de l'hypercorticisme.

Les patients pour lesquels l'hypercorticisme était contrôlé totalement ou partiellement ont subi une intervention chirurgicale dans les 4 à 6 semaines après la normalisation du taux de CLU.

Résultats

Parmi ces 62 patients, 52 avaient une maladie de Cushing, 9 avaient un syndrome de Cushing ACTH-indépendant et un patient avait un syndrome de Cushing ACTH-dépendant d'origine indéterminée.

L'âge moyen des patients inclus était de 41 ans (± 13) et 87 % étaient des femmes. Le taux de CLU moyen était de 793 nmol/24h. Les patients ont été traités pendant 4 mois en moyenne (étendue : [1-30,7]).

Au total, 20 patients ont eu un contrôle total de l'hypercorticisme (32,2 %), 12 un contrôle partiel (19,4 %) et 30 un hypercorticisme persistant (48,4 %). La description du critère de jugement en fonction des traitements administrés est décrite dans le tableau 1. La dose cumulative médiane a été de 57 g pour le kétoconazole et 120 g pour la métyrapone. Il est à noter que les taux de CLU à l'inclusion variaient selon les groupes allant de 967 nmol/24h pour les patients totalement contrôlés à 770 nmol/24h pour les patients non contrôlés.

Un échappement thérapeutique a été observé pour trois des patients non contrôlés après une durée médiane de 6 mois de traitement.

Tableau 1. Description de l'acquisition d'un contrôle de l'hypercorticisme selon les traitements administrés.

Traitement administré	Kétoconazole N=17	Métyrapone N=23	Kétoconazole +métyrapone N=22
Contrôle total	9	6	5
Contrôle partiel	0	7	5
Absence de contrôle	8	10	12

¹⁰ Valassi E, Crespo I, Gich I and al. A reappraisal of the medical therapy with steroidogenesis inhibitors in Cushing's Syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2012;77:735-4.

8.1.3 Etude de Moncet et al.¹¹

Il s'agit d'une étude rétrospective dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du kétoconazole chez 54 patients atteints d'un syndrome de Cushing endogène. Les dates d'inclusion ne sont pas connues.

Méthodes

Les patients ont été classés en trois groupes selon l'indication du kétoconazole :

- en préopératoire afin d'obtenir une normalisation du kétoconazole pour 27 patients ;
- refus ou inéligibilité à la chirurgie pour 11 patients (traitement de première intention) dont 9 avec étiologie indéterminée ;
- traitement adjuvant à la chirurgie et/ou la radiothérapie, en raison d'un hypercorticisme persistant pour 16 patients.

La dose initiale de kétoconazole administrée était de 200 mg jusqu'à la dose maximale de 1200 mg/j.

L'efficacité a été évaluée en termes de réponse clinique et biochimique sur l'ensemble des patients selon une comparaison avant-après.

Résultats

Sur les 54 patients inclus, 37 avaient une maladie de Cushing, 5 un syndrome de Cushing d'origine surrénalienne et un d'origine ectopique. L'origine du syndrome était inconnue pour 11 patients.

L'âge moyen des patients inclus était de 38 ans (± 13) et 81 % étaient des femmes. La dose moyenne a été de 600 mg/j. La durée de traitement par kétoconazole a été d'environ 3 mois en moyenne en préopératoire, 45 mois en traitement de première intention et 30 mois en traitement adjuvant à la chirurgie et/ou radiothérapie.

Les symptômes de l'hypercorticisme ont été améliorés de la façon suivante :

- normalisation de l'hypertension artérielle pour 33 patients sur 41 (80 %), et réduction des antihypertenseurs pour 15 patients ;
- amélioration de la force musculaire pour 20 patients sur 25 atteints de myopathie (74 %) ;
- réduction du poids pour 23 patients sur 45 (51 %), dont réduction supérieure à 6 kg pour 5 patients ;
- disparition des œdèmes des membres inférieurs pour 10 patients sur 20 (50 %) ;
- normalisation des cycles menstruels chez 16 femmes en préménopause parmi 21 présentant des troubles du cycle (76 %) ;
- normalisation de la glycémie sans antidiabétique pour 8 des 11 patients diabétiques (73 %).

En termes de réponse biologique, les taux de CLU ont été normalisés pour 44 patients sur 52 (85 %). Les taux de CLU à l'inclusion variaient selon les groupes d'indication allant de 570 $\mu\text{g}/24\text{h}$ pour les patients traités en préopératoire à 230 pour les patients non contrôlés. Les taux de CLU finaux variaient entre 70 et 80 $\mu\text{g}/24\text{h}$.

Un échappement thérapeutique a été observé chez 6 patients entre 4 et 11 mois de traitement.

¹¹ Moncet D, Morando DJ, Pitoia F et al. Ketoconazole therapy: an efficacious alternative to achieve eucortisolism in patients with Cushing's syndrome. *Medicina* 2007;67: 26-31.

8.1.4 Etudes complémentaires

Les résultats des études précédemment présentées sont similaires aux résultats retrouvés dans sept études rétrospectives plus anciennes et/ou réalisées sur de plus petits effectifs.

L'étude de Sonino *et al.*¹² publiée en 1991 observait une réduction du taux de CLU dans les limites de la normale chez 30 des 34 patients atteints de syndrome de Cushing. Une amélioration notable des complications de l'hypercorticisme était rapportée dans cette étude. Ces données n'étaient toutefois pas détaillées selon l'indication du traitement par kétoconazole.

L'étude d'Invitti *et al.*¹³ réalisée en 1991 de façon rétrospective sur 178 patients rapporte une normalisation du taux de CLU chez 43 % des patients et une réduction de ce taux chez 42 % des patients restant, sans que la publication ne rapporte le détail de ces résultats.

L'étude de Castinetti *et al.*¹⁴ réalisée en 2008, ayant inclus 38 patients atteints de la maladie de Cushing, et traités par kétoconazole entre 1995 et 2005 dans le centre de Marseille, a retrouvé un pourcentage de normalisation du taux de CLU chez 7 patients sur les 21 traités en préopératoire ou contre-indiqués pour la chirurgie et chez 10 patients sur les 17 en échec post-opératoire. Le contrôle de la maladie était observé à 1 mois chez 8 patients et à 3 mois chez les 9 autres patients.

En ce qui concerne les étiologies moins fréquentes, l'étude de Tabarin *et al.*¹⁵ a inclus 8 patients dont 4 atteints d'un syndrome ACTH-dépendant d'origine ectopique et traités par kétoconazole 1200 mg/j. Une diminution du taux de CLU à 6 mois a été retrouvée pour ces patients mais pas de normalisation, ni d'amélioration des signes cliniques.

L'efficacité du kétoconazole en association à d'autres médicaments a par ailleurs été évaluée dans l'étude de Kamenicky *et al.*¹⁶, publiée en 2011, ayant inclus 11 patients atteints d'hypercorticisme sévère (syndrome de Cushing ACTH-dépendant), et traités par la combinaison mitotane, métyrapone et kétoconazole. Une efficacité en termes d'amélioration clinique a été retrouvée pour l'ensemble des patients. Le taux de CLU s'est normalisé pour 7 patients, en 48 heures.

Enfin, deux études rétrospectives ont notamment évalué l'efficacité du kétoconazole sur l'hypertension artérielle. Dans l'étude récente de Gomez *et al.*¹⁷, réalisée chez 71 patients, une réduction moyenne de 3 points a été observée sur la fonction systolique chez 19 patients hypertendus en préopératoire, et la tension artérielle a été normalisée chez 13 de ces 19 patients (dont 8 sous kétoconazole seul), les 6 patients restant demeurant hypertendus sous kétoconazole avec toutefois un taux de CLU normalisé. Cette normalisation est apparue sous kétoconazole seul chez 8 de ces 13 patients. Une étude plus ancienne¹⁸ réalisée chez 40 patients hypertendus a rapporté une normalisation de la tension artérielle chez 11 patients sur 12 traités par kétoconazole seul et chez 11 patients sur 12 traités par la combinaison de kétoconazole et d'antihypertenseurs versus 4 sur 28 traités par antihypertenseurs seuls.

¹² Sonino N, Boscaro M, Paoletta A, et al. Ketoconazole treatment in Cushing's syndrome: experience in 34 patients. *Clin Endocrinol* 1991;35:347-52.

¹³ Invitti C, Pecori F, De Martin M, Cavagnini F et al. Diagnosis and management of Cushing's syndrome results of an Italian multicentre study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;84:440-8.

¹⁴ Castinetti F, Morange I, Jaquet P, et al. Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing' disease. *Eur J Endocrinol* 2008;158:91-9.

¹⁵ Tabarin A, Navarranne A, Guerin J, et al. Use of ketoconazole in the treatment of Cushing's disease and ectopic ACTH syndrome. *Clinical Endocrinology* 1991;34:63-9.

¹⁶ Kamenicky P, Droumaguet C et al. Mitotane, Metyrapone, and Ketoconazole Combination Therapy as an Alternative to Rescue Adrenalectomy for Severe ACTH-Dependent Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2011;96:2796-804.

¹⁷ Gomez RM, Albiger NME, Diaz AG, et al. Effect of hypercortisolism control on high blood pressure in Cushing's syndrome. *Medicina* 2007;67:439-44.

¹⁸ Fallo F, Paoletta A, Tona F, et al. Response of hypertension to conventional antihypertensive treatment and/or steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome. *Journal of internal Medicine*, 1993;234:595-8.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des principales études épidémiologiques

Etude de Castinetti et al.

Les données de tolérance ont été recueillies de façon rétrospective pour 190 patients sur les 200 patients inclus et ayant reçu au moins une dose de kétoconazole, dans l'indication de la maladie de Cushing.

Une augmentation des taux d'enzymes hépatiques jusqu'à à 5 fois la normale a été rapportée pour 30 patients (15,8 %). Une augmentation de ces taux de 5 à 10 fois la normale a été observée chez 4 patients et à 40 fois la normale chez un patient consommant de l'alcool et du paracétamol. Ces augmentations ont été observées au cours du premier mois de traitement, à une dose moyenne de 765 mg/ ; elles étaient réversibles après diminution ou arrêt de la dose de kétoconazole.

D'autres événements indésirables ont été rapportés : événement indésirable d'ordre gastro-intestinal chez 25 patients (13,1 %), insuffisance surrénalienne chez 10 patients (5,4 %), prurit chez 7 patients (3,7 %).

Les données d'arrêt sont disponibles pour 118 patients sur les 160 ayant reçu le kétoconazole en post-opératoire ou ayant des contre-indications à la chirurgie. Les arrêts pour événements indésirables ont concerné 41 patients (25,6 %), et pour manque d'efficacité 43 patients (26,8 %).

Etude de Valassi et al.

Les données de tolérance ont été recueillies rétrospectivement chez 62 patients dont 17 ont été traités par kétoconazole seul, et 22 par kétoconazole et métyrapone.

Chez les patients sous kétoconazole seul, les événements indésirables notables ont été les suivants : élévation des enzymes hépatiques (n=3), hypocorticisme dose-dépendant (n=2), troubles cutanés (n=2), céphalées (n<3).

Une aggravation de l'hypertension artérielle a été rapportée chez 30 patients, concernant tous les groupes de traitement.

Etude de Moncet et al.

Dans cette étude rétrospective, 18 patients ont rapporté des événements indésirables parmi les 54 patients inclus, aboutissant à l'arrêt du traitement pour 4 patients. Les principaux événements indésirables ont été : une insuffisance surrénalienne (n=10), une hépatotoxicité entre 15 jours et 17 mois (n=6), un rash cutané (n=3) et une intolérance digestive (n=2).

Aucun nouveau signal n'a été rapporté dans les sept études complémentaires.

8.2.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables identifiés dans les études publiées et à partir de son utilisation en tant qu'antifongique, ont été décrits dans le RCP selon leur fréquence :

- Très fréquents ($\geq 10\%$) : examens de la fonction hépatique anormaux, augmentation des enzymes hépatiques ;
- Fréquents ($\geq 1\%$, $< 10\%$) : insuffisance surrénale, nausées, douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, prurit, éruption cutanée ;
- Peu fréquents ($\geq 1\%$, $< 1\%$) : thrombocytopénie, troubles allergiques (y compris choc anaphylactique, réaction anaphylactique et angiooedème), céphalées, vertiges, somnolence, urticaire, alopecie, asthénie, diminution plaquettaire ;
- Rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1\%$) : hépatotoxicité grave y compris ictère, hépatite, nécrose hépatique, cirrhose hépatique, insuffisance hépatique et cas nécessitant une greffe ou entraînant la mort.
- Très rares ($\geq 1/100\ 000$, $< 1/10\ 000$) : fièvre
- Indéterminés : insomnie, nervosité, intolérance à l'alcool, anorexie, augmentation de l'appétit, pression intracrânienne accrue, paresthésies, photophobie, épistaxis, dyspepsie, flatulences, décoloration de la langue, bouche sèche, dysgueusie, photosensibilité,

érythème multiforme, dermatite, érythème, xérodermie, myalgies, arthralgies ; troubles menstruels, azoospermie, dysfonctionnement érectile, gynécomastie, œdèmes périphériques, malaises, bouffées de chaleur, diminution temporaire des concentrations de testostérone.

« La toxicité hépatique grave due au traitement par kétoconazole est rare (1/15000). Des lésions hépatocellulaires aiguës ont principalement été observées, tout comme les lésions cholestatiques ou une toxicité de type mixte. Des cas fatals ont été rapportés particulièrement lorsque le traitement est poursuivi en dépit de l'élévation enzymatique du foie. Des augmentations des enzymes hépatiques ($\leq 5N$ et $> 5N$) ont été observées chez $\sim 13,5\%$ et $\sim 2,5\%$ des patients, se produisant respectivement au cours des six premiers mois du traitement. Les taux d'enzymes hépatiques sont redevenus normaux en 2 à 12 semaines après une diminution de la dose ou un arrêt du kétoconazole. L'hépatotoxicité ne semble pas être dose-dépendante. [...]

Population pédiatrique

La fréquence de l'hépatotoxicité pourrait être plus élevée chez les adolescents que chez les adultes. Dans la littérature, parmi 24 patients pédiatriques traités par kétoconazole, deux d'entre eux ont développé une hépatotoxicité sévère. »

8.2.3 Mises en garde de l'ANSM¹⁹

Dans une lettre adressée aux professionnels de santé le 16 mars 2015, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé a rappelé les risques d'hépatotoxicité associée à l'utilisation de KETOCONAZOLE HRA dans l'indication du syndrome de Cushing endogène, et la surveillance nécessaire et régulière des taux d'enzymes hépatiques, avant et pendant le traitement.

En effet, le médicament princeps (NIZORAL) avait fait l'objet d'une suspension en raison de ces risques, dans son utilisation en tant qu'antifongique.

08.3 Données d'utilisation

L'ATU de cohorte a inclus 164 patients au 8 décembre 2014, sur 178 demandes d'entrée. Sur les 14 refus, 11 concernaient des patients avec une contre-indication formelle à l'utilisation de kétoconazole (taux d'enzymes hépatiques > 2 fois le normale) et 3 cas étaient hors indication du protocole d'utilisation établi par l'ANSM. Les indications du kétoconazole ont été principalement la maladie de Cushing (72 %) suivie du syndrome paranéoplasique (13 %), du cancer cortico-surrénalien (6 %).

Au total 7 sorties d'ATU ont été déclarées sur les 164 patients inclus : 5 décès non imputés au produit et 2 sorties en raison d'inefficacité.

08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de KETOCONAZOLE HRA repose principalement sur les données rétrospectives d'efficacité et de tolérance de trois études principales récentes et sept études complémentaires, et identifiées suite à une revue de la littérature réalisée de 1985 à nos jours.

Parmi les trois études principales, l'étude de Castinetti *et al.*, a été réalisée sur 200 patients atteints uniquement de maladie de Cushing. Les études de Valassi *et al.* et de Moncet *et al.*,

¹⁹Ketoconazole HRA (kétonconazole) : informations sur le risque d'hépatotoxicité - Lettre aux professionnels de santé. 16 mars 2015.s [Accédé le 21/04/2015]. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Ketoconazole-HRA-ke-tonconazole-informations-sur-le-risque-d-hepatotoxicite-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

réalisées sur respectivement 62 et 54 patients, ont inclus au total 14 patients atteints de syndrome de Cushing ACTH-indépendant, et un syndrome ACTH-dépendant d'origine ectopique. Cette répartition en termes d'étiologie était similaire dans les études complémentaires. Ainsi peu de patients traités par kétoconazole pour une autre étiologie que la maladie de Cushing ont été inclus, eu égard à la prévalence de ces maladies, et aucune donnée ne permet de décrire précisément et indépendamment l'efficacité du kétoconazole chez ces patients atteints de syndrome ACTH-indépendant ou ACTH-dépendant ectopique.

Du point de vue des indications du kétoconazole, ces trois études fournissent des données sur son utilisation en préopératoire (seul ou en association à la métyrapone), en post-opératoire en traitement adjuvant à la chirurgie et/ou radiothérapie, et en traitement de première intention suite à une contre-indication ou un refus de la chirurgie. Enfin, l'une des études complémentaires a évalué son association à la métyrapone et au mitotane dans les cas d'hypercorticisme sévère.

Etant donné le caractère rétrospectif et non comparatif de l'ensemble de ces études, ainsi que l'absence d'ajustement statistique et la présence de profils variés de patients confondus, les résultats décrits ci-dessous sont à considérer comme étant de nature exploratoire.

L'efficacité du kétoconazole a été décrite selon deux critères, biochimique (normalisation ou réduction du taux de cortisol libre urinaire des 24 heures) et clinique (amélioration des symptômes cliniques et des comorbidités, notamment l'hypertension artérielle et le diabète). D'un point de vue global, ces études ont retrouvé une amélioration biochimique pour 43 à 50 % des patients. Ce pourcentage a été de 85 % dans l'étude de Moncet *et al.* L'amélioration des signes cliniques n'était pas systématiquement corrélée à l'amélioration des paramètres biochimiques. Ainsi la maladie a été cliniquement contrôlée pour 32 % des patients de l'étude de Valassi *et al.*, et pour environ 50 % des patients dans les deux autres études. L'hypertension artérielle a notamment été évaluée dans l'étude de Castinetti *et al.*, et de Moncet *et al.* et a fait l'objet de deux études complémentaires ayant montré une normalisation de la tension artérielle chez 40 à 80 % des patients. L'amélioration des signes d'hypercorticisme a été retrouvée pour l'ensemble des 11 patients traités pour hypercorticisme sévère par kétoconazole en association à la métyrapone et au mitotane. Un échappement attendu a été retrouvé chez 5 à 15 % des patients

Les données concernant la dose de kétoconazole ainsi que la durée de traitement sont difficilement exploitables, les valeurs variant considérablement d'une étude à l'autre. La dose de kétoconazole variait ainsi entre 200 et 1200 mg/j et les durées de traitement différaient selon les indications (préopératoire/post-opératoire).

Les événements indésirables les plus fréquents ont été une augmentation des enzymes hépatiques (entre 5 et 16 %), observées en particulier lors du premier mois de traitement, et amenant à une réduction de la posologie ou à un arrêt de traitement ; ainsi que des troubles cutanés (environ 3 %), une insuffisance surrénalienne (de 3 à 19 %) et une intolérance digestive. Les arrêts pour événements indésirables ont concerné environ 26 % des patients dans l'étude de Castinetti *et al.*

08.5 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon le PNDS⁵, 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.

Le traitement de première intention consiste généralement en l'exérèse chirurgicale de la tumeur lorsqu'elle est bien définie. En cas d'échec ou d'impossibilité du traitement chirurgical, ou encore de récurrence après rémission totale, plusieurs traitements de seconde intention peuvent être envisagés parmi^{5,6} :

- une réintervention chirurgicale ou une radiothérapie hypophysaire dans la maladie de Cushing,
- une surrénalectomie bilatérale de deuxième intention dans la maladie de Cushing ainsi que dans les syndromes paranéoplasiques,
- un traitement médicamenteux dans toutes les indications du syndrome de Cushing.

Il n'y a actuellement pas de consensus sur le choix de ces alternatives en deuxième intention, notamment dans la maladie de Cushing. Les traitements médicamenteux peuvent toutefois être utilisés dans les indications²⁰ suivantes :

- dans la maladie de Cushing : en cas de formes sévères de l'hypercorticisme, en postopératoire en cas d'hypercorticisme persistant, en cas de récurrences, ou d'impossibilité de pratiquer la chirurgie ou de risque opératoire élevé ;
- dans les syndromes ACTH-dépendants d'origine ectopique : en cas de formes sévères de l'hypercorticisme, de tumeurs métastasées ou non résécables ou de risque opératoire élevé ;
- pour les tumeurs ou hyperplasies surrénaliennes : en cas de formes sévères de l'hypercorticisme, d'impossibilité de pratiquer la chirurgie ou de risque opératoire élevé, en traitement adjuvant du corticosurréalome.

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.

Le kétoconazole est un inhibiteur de la stéroïdogenèse, par son action sur plusieurs cibles enzymatiques au niveau de la corticosurrénale, notamment le cytochrome CYP3A4. Ce cytochrome étant impliqué dans le métabolisme de certains médicaments, une attention particulière est préconisée dans la gestion des traitements concomitants chez un même patient. Le délai d'action du kétoconazole est court, en comparaison avec les autres produits tels que le mitotane.

Malgré son risque d'hépatotoxicité et d'après avis d'experts, le kétoconazole paraît être mieux toléré que la métyrapone et le mitotane notamment. En effet, comparativement à la métyrapone, son site d'action permet de ne pas augmenter voire de diminuer la production des précurseurs minéralocorticoïdes et androgéniques liés au contrôle tensionnel, kaliémique et à des signes d'hyperandrogénie chez la femme. En ce qui concerne le mitotane, les effets indésirables associés (neurologiques, hypercholestérolémie et hypouricémie notamment) en limitent l'utilisation.

²⁰ Feelders A, Hofland L and de Herder W. Medical treatment of Cushing's syndrome: adrenal-blocking drugs and ketoconazole. *Neuroendoc* 2010;92:111-5.

Malgré les limites méthodologiques des études ayant évalué son efficacité et compte tenu de sa rapidité d'action et de son profil de tolérance, KETOCONAZOLE HRA peut être utilisé dans le syndrome de Cushing endogène, parmi les alternatives appropriées, dans les situations suivantes : lorsque la chirurgie n'est pas envisageable, après échec d'une chirurgie, ou encore dans les formes d'hypercorticisme sévère.

La Commission rappelle que sa prescription nécessite l'avis d'une équipe pluridisciplinaire experte dans la prise en charge du syndrome de Cushing endogène, et une surveillance régulière et fréquente des taux d'enzymes hépatiques. En effet, en raison d'un risque d'hépatotoxicité retrouvé avec le médicament princeps NIZORAL et ayant abouti à sa suspension, l'apparition d'une augmentation des enzymes hépatiques sous traitement par KETOCONAZOLE HRA doit conduire à une adaptation posologique voire un arrêt du traitement, selon les préconisations du RCP. Enfin, 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.

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

010.1 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.

► KETOCONAZOLE HRA entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique de l'hypercorticisme.

► Le rapport efficacité/effet indésirables est moyen, en raison du faible niveau de preuve des études ayant évaluées son efficacité et du risque d'hépatotoxicité.

► Il existe des alternatives thérapeutiques dans le traitement de la maladie de Cushing, et les syndromes de Cushing ACTH-indépendants.

► KETOCONAZOLE HRA peut être utilisé dans toutes les étiologies du syndrome de Cushing endogène, parmi les alternatives appropriées, dans les situations suivantes : lorsque la chirurgie n'est pas envisageable, après échec d'une chirurgie, ou encore dans les formes d'hypercorticisme sévère.

► Intérêt de santé publique :

Le syndrome de Cushing est une affection grave pouvant engager le pronostic vital et dont la morbidité est liée aux complications cardiovasculaires, thromboemboliques, métaboliques, infectieuses et psychiatriques qu'il engendre, mais qui constitue un poids de santé publique faible du fait de sa rareté (incidence estimée à 1 cas par million d'habitant par an²¹ et prévalence à 6,5 cas par 100 000²²). Le poids représenté par les patients adultes et les adolescents de plus de 12 ans ne pouvant pas être opérés ou en échec de la chirurgie ne peut donc être que faible.

L'amélioration de la prise en charge de cette affection constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 90 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique « Maladies rares : assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge », Axe 1 du Plan Maladies Rares 2011-2014).

Les données cliniques disponibles bien que de faible niveau de preuve (critères secondaires d'études rétrospectives non comparatives réalisées sur peu de patients pendant une longue période) indiquent qu'environ 50% des patients traités par kétoconazole présenteraient une amélioration des symptômes associés à l'hypercortisolisme (perte de poids, diminution d'au moins 0,5 % d'HbA1c ou de 10% de la dose d'insuline ou réduction des antidiabétiques, diminution d'au moins 10 mmHg de PAS ou PAD, hypokaliémie). Ainsi, il peut être présumé un impact faible du traitement sur la morbidité des patients traités.

L'impact potentiel du traitement sur la qualité de vie n'est pas documenté.

²¹ Orphanet. Le syndrome de Cushing. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=553 Accès le 23/02/2015.

²² Les Cahiers d'Orphanet - Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques - Mai 2014 - Numéro 1. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf accès le 23/02/2015.

Par ailleurs, une hépatotoxicité fréquente a été rapportée chez 11,1% (Moncet 2007) à 17,7% (Valassi 2012) des patients traités par kétoconazole et un contrôle strict de la fonction hépatique est nécessaire pouvant conduire en cas d'anomalie à une diminution de dose voire à un arrêt du traitement.

Enfin, il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

KETOCONAZOLE HRA apporte donc une réponse partielle au besoin de santé publique exprimé.

Toutefois, du fait notamment du faible nombre de patients atteints par l'affection pour laquelle il est indiqué, il n'est pas attendu d'impact de KETOCONAZOLE HRA sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KETOCONAZOLE HRA est important dans l'indication de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de son efficacité, de sa rapidité d'action et de son profil de tolérance, KETOCONAZOLE HRA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR 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.

010.3 Population cible

Peu de données sont disponibles en ce qui concerne l'épidémiologie et la prise en charge du syndrome de Cushing.

D'après les données publiées par Orphanet²², la prévalence du syndrome de Cushing endogène est estimée à 65 cas/million. La population française au 1^{er} janvier 2015 étant d'environ 66 318 000, le nombre de patients ayant ce syndrome peut être estimé à environ 4 250.

La population cible de KETOCONAZOLE HRA est représentée par les patients âgés de plus de 12 ans atteints du syndrome de Cushing endogène dont la cause la plus fréquente est la maladie de Cushing.

Selon le PND⁵, 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 d'environ 3100 patients. Les 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'expert²³, plus de 80 % des patients atteints d'une maladie de Cushing bénéficieraient d'une chirurgie hypophysaire en première intention, soit environ 2500. Il y aurait entre 10 et 40 % d'échec post-opératoire immédiat, soit entre 250 et 1000 patients,
- parmi les patients en rémission post-opératoire, le pourcentage de récurrence à 5 ans est estimé à 20 %, soit moins de 100 patients par an.
- le nombre de patients non éligibles à la chirurgie serait de moins de 20 % soit environ 600 patients,

Ainsi le nombre de patients éligibles à un traitement médicamenteux dans la maladie de Cushing serait compris entre 950 et 1700 patients.

Le pourcentage de patients éligibles à un traitement médicamenteux dans les autres étiologies du syndrome de Cushing endogène n'est pas documenté.

²³ Avis de la Commission de la transparence du 18 juillet 2012 pour SIGNIFOR (pasireotide).

Sur la base de ces données, la population cible de KETOCONAZOLE HRA serait donc inférieure à 2 900 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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 %**

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► **Demande de données**

Compte tenu des connaissances limitées sur la tolérance du KETOCONAZOLE HRA dans cette indication, la Commission souhaite disposer dans un délai de deux ans des données de l'étude PASS imposée dans le cadre de l'AMM.