

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

METYRAPONE HRA PHARMA (métyrapone), traitement du syndrome de Cushing endogène et test pour la fonction hypophysaire

**Progrès thérapeutique mineur dans le syndrome de Cushing endogène.
Pas d'avantage clinique démontré en tant que test dynamique d'exploration fonctionnelle de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien.**

L'essentiel

- ▶ METYRAPONE HRA PHARMA a l'AMM dans le traitement des patients présentant un syndrome de Cushing endogène, le diagnostic du déficit en ACTH et le diagnostic différentiel du syndrome de Cushing ACTH-dépendant.
- ▶ Les données des études cliniques sont de faible niveau de preuve dans le traitement du syndrome de Cushing et sans démonstration probante d'un avantage en termes de performance diagnostique.
- ▶ Le délai d'action de la métyrapone est court avec un pic plasmatique atteint en 1 heure.
- ▶ Il fait partie de l'arsenal des protocoles d'exploration fonctionnelle de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement du syndrome de Cushing de 1ère intention consiste généralement en l'exérèse chirurgicale de la tumeur lorsqu'elle est bien identifiée et chirurgicale. En cas d'échec ou d'impossibilité du traitement chirurgical, ou encore de récurrence après rémission totale, plusieurs traitements de 2nde intention peuvent être envisagés sans consensus sur leurs places respectives :
 - une nouvelle intervention 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.
- Les traitements médicamenteux peuvent être utilisés dans :
 - la maladie de Cushing : en cas de formes sévères de l'hypercorticisme, en postopératoire en cas d'hypercorticisme persistant, en cas de récurrence, ou d'impossibilité de pratiquer la chirurgie ou de risque opératoire élevé ;
 - 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 ;
 - 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 corticosurrénalome.
- Les tests utilisés pour le diagnostic du déficit en ACTH sont le test au SYNACTHENE et le test d'hypoglycémie insulinique. Pour le diagnostic différentiel du syndrome de Cushing sont utilisés le test à la dexaméthasone, le test au CRH, le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
La prescription de métyrapone nécessite l'avis d'une équipe pluridisciplinaire experte dans la prise en charge du syndrome de Cushing endogène. Malgré les limites méthodologiques des études ayant évalué son efficacité et compte tenu de sa rapidité d'action et de son profil de tolérance, METYRAPONE HRA PHARMA 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.

Au même titre que le test d'hypoglycémie insulinique (test de référence), le test à la métyrapone permet d'évaluer la réponse de l'axe corticotrope et fait partie de l'arsenal des protocoles d'exploration fonctionnelle de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien.

Données cliniques

- Les données sur l'utilisation de la métyrapone reposent sur une revue de la littérature. Dans le traitement du syndrome de Cushing, les données disponibles, de faible niveau de preuve (études rétrospectives, non comparatives ayant inclus un faible nombre de patients, en association avec la radiothérapie), mettent en évidence une efficacité de la métyrapone.
- A la suite du test à la métyrapone, les concentrations urinaires en 17-OHCS, en 17-CS et les concentrations plasmatiques en 11-DOCS augmentent chez les patients atteints d'une maladie de Cushing, d'une hyperplasie surrénalienne et d'une hyperplasie surrénalienne nodulaire. Inversement, les patients atteints de tumeurs des surrénales et d'un syndrome de sécrétion ectopique d'ACTH ne montrent aucune augmentation.
- Les événements indésirables sont : nausées, vomissements, étourdissements, éruption cutanée, sédation, maux de tête, aggravation de l'hypertension, œdème, hypokaliémie. Utilisée au long cours, la métyrapone peut entraîner des signes d'hyperandrogénie chez la femme.

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription hospitalière.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par METYRAPONE HRA PHARMA est 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. METYRAPONE HRA PHARMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en tant que test dynamique d'exploration fonctionnelle de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 20 juillet 2016 (CT-14980) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».