

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

KETOCONAZOLE HRA (kétocozazole), imidazolé

Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge du syndrome de Cushing endogène chez les patients âgés de plus de 12 ans

L'essentiel

- ▶ KETOCONAZOLE HRA a l'AMM dans le traitement du syndrome de Cushing endogène chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans.
- ▶ Son efficacité a été montrée sur la réduction du taux de cortisol libre urinaire des 24 heures, des symptômes cliniques et des comorbidités, notamment l'hypertension artérielle et le diabète dans des études rétrospectives présentant de nombreuses limites méthodologiques.
- ▶ En raison de l'hépatotoxicité connue du kétocozazole, une surveillance régulière de la fonction hépatique et une adaptation posologique du traitement doivent être effectuées.

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.
- 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 sans consensus sur leur place :
 - 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 corticosurréalome.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

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.

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.

Données cliniques

- 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) dans trois principales études rétrospectives récentes ayant inclus un total d'environ 300 patients.
- Dans ces études une amélioration biochimique pour 43 à 50 % des patients et jusqu'à 85 % dans l'une des études a été observée. 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 dans une étude et pour environ 50 % des patients dans les deux autres études.
- 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. Etant donné le caractère rétrospectif et non comparatif de ces études, ainsi que l'absence d'ajustement statistique et l'inclusion de patients de profils variés, les résultats sont de nature exploratoire.
- Les événements indésirables les plus fréquents ont été une augmentation des enzymes hépatiques (entre 5 et 16 %), observée en particulier lors du premier mois de traitement, des troubles cutanés (environ 3 %), une insuffisance surrénalienne (de 3 à 19 %) et une intolérance digestive.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par KETOCONAZOLE HRA est important.
- 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.
- 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 mai 2015 (CT-14104) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** 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 »