

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 juillet 2016

Date d'examen par la Commission : 29 juin 2016

métyrapone

METYRAPONE HRA PHARMA 250 mg, capsule molle

B/50 en flacon (CIP : 34009 300 073 2 7)

Laboratoire HRA PHARMA

Code ATC	V04CD01 (tests pour la fonction hypophysaire)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Test pour le diagnostic du déficit en ACTH et le diagnostic différentiel du syndrome de Cushing ACTH-dépendant. Traitement des patients présentant un syndrome de Cushing endogène. »

SMR	Important
ASMR	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 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). Compte tenu de l'absence de démonstration probante d'un avantage en terme de performance diagnostique, 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-pituito-surrénalien.
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, 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. METYRAPONE HRA PHARMA fait partie de l'arsenal des protocoles d'exploration fonctionnelle de l'axe hypothalamo-pituito-surrénalien.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (reconnaissance mutuelle) : 05/02/2015	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament à prescription hospitalière.	
Classification ATC	2016 V V04 V04C V04CD V04CD01	Divers Médicaments pour le diagnostic Autres médicaments pour le diagnostic Tests pour la fonction hypophysaire Métyrapone

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités pour METYRAPONE HRA PHARMA 250 mg, contenant de la métyrapone, indiqué dans le traitement du syndrome de Cushing endogène et dans l'exploration de la sécrétion de corticotrophine (ACTH). METYRAPONE HRA PHARMA est destiné à remplacer METOPIRONE¹ 250 mg capsule qui n'a pas d'AMM dans le traitement des syndromes de Cushing ACTH-dépendants dont la maladie de Cushing.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Test pour le diagnostic du déficit en ACTH et le diagnostic différentiel du syndrome de Cushing ACTH-dépendant.

Traitement des patients présentant un syndrome de Cushing endogène. »

04 POSOLOGIE

« Tests diagnostiques

- Test rapide avec une seule prise — diagnostic du déficit en ACTH

Il peut être réalisé en ambulatoire. Dans ce test, les taux plasmatiques de 11-désoxycortisol et/ou d'ACTH sont déterminés après administration d'une dose unique de Métyrapone HRA PHARMA. Une dose de 30 mg/kg (dose maximale 3 g de METYRAPONE HRA PHARMA) est administrée à minuit avec du yaourt ou du lait pour minimiser les nausées et vomissements.

Population pédiatrique

La dose recommandée chez l'enfant est la même que chez l'adulte.

[...]

¹ Les indications de METOPIRONE sont « Exploration de la sécrétion de corticotrophine (ACTH) pour le diagnostic étiologique des syndromes de Cushing et des insuffisances corticotropes. Traitement des hypercorticismes indépendants de l'ACTH (syndrome de Cushing tumoral). »

- Test avec prises répétées — diagnostic du déficit en ACTH et diagnostic différentiel de l'hypercorticisme dans le syndrome de Cushing

Le patient doit être hospitalisé. Dans ce test, les taux urinaires des stéroïdes sont mesurés. Le premier jour, les valeurs basales sont déterminées pendant les 24 heures précédant le test. Le deuxième jour, une dose de 500 à 750 mg de METYRAPONE HRA PHARMA est administrée toutes les 4 heures pendant 24 heures, pour une dose totale de 3 g à 4,5 g. L'effet est évalué sur deux échantillons des urines de 24 heures consécutifs. L'effet maximal de la METYRAPONE HRA PHARMA sur les valeurs des stéroïdes urinaires doit être atteint dans les 24 heures suivantes.

Population pédiatrique

La recommandation pour la dose pédiatrique est basée sur des données limitées. Chez l'enfant, la dose doit être de 15 mg/kg, avec une dose minimale de 250 mg toutes les 4 heures pour un total de 6 doses.

Il est recommandé de prendre les capsules avec du lait ou après le repas pour minimiser les nausées et vomissements.

Evaluation

➤ Déficit en ACTH :

Si la fonction antéhypophysaire est normale, METYRAPONE HRA PHARMA induit une augmentation nette des 17-hydroxycorticostéroïdes (17-OHCS) ou des 17-cétostéroïdes (17-CS) dans les urines (valeur représentant au moins deux fois la valeur basale). L'absence de réponse indique une insuffisance surrénale secondaire.

➤ Syndrome de Cushing :

Une augmentation excessive des taux urinaires de 17-OHCS ou de 17-CS après l'administration de METYRAPONE HRA PHARMA indique une hypersécrétion d'ACTH ayant entraîné l'hyperplasie des surrénales (syndrome de Cushing). Cette augmentation peut être considérée comme une indication d'absence de tumeur surrénalienne sécrétant du cortisol de façon autonome.

Utilisation thérapeutique

Adultes

Dans le traitement du syndrome de Cushing, la dose initiale de métyrapone peut varier entre 250 mg/jour et 1000 mg/jour en fonction de la sévérité de l'hypercorticisme et de l'étiologie du syndrome de Cushing.

Le traitement par la métyrapone peut être instauré à la dose de 750 mg/jour. Chez les patients présentant un syndrome de Cushing sévère, les doses initiales peuvent être plus élevées, jusqu'à 1500 mg/jour. Des doses initiales moindres peuvent être utilisées en cas de maladie de Cushing modérée ou d'adénome surrénalien ou d'hyperplasie surrénalienne. La dose de métyrapone doit être adaptée individuellement en fonction des besoins du patient et de la tolérance.

La dose d'entretien habituelle est de 500 à 600 mg/jour. La dose doit être fractionnée en trois ou quatre prises.

La dose quotidienne doit être adaptée après quelques jours dans le but de diminuer les taux moyens de cortisol plasmatique/sérique et/ou du cortisol libre urinaire sur 24 heures vers une valeur cible normale ou jusqu'à ce que la dose maximale tolérée de métyrapone soit atteinte. Les taux moyens de cortisol sérique/plasmatique peuvent être calculés par la moyenne de 5 à 6 échantillons de plasma/sérum prélevés sur une journée ou à partir du taux de cortisol déterminé immédiatement avant la dose du matin. La surveillance des taux de cortisol plasmatique/sérique et/ou de cortisol libre urinaire est nécessaire une fois par semaine afin de permettre d'autres ajustements posologiques si nécessaire. La période d'adaptation posologique est généralement de une à quatre semaines. Lorsque les taux de cortisol sont proches des valeurs optimales, des intervalles plus longs (généralement une fois par mois ou tous les 2 mois) sont suffisants pour le suivi.

Un traitement de substitution physiologique par des corticostéroïdes peut être ajouté à l'inhibition complète du cortisol induite par la métyrapone (stratégie d'inhibition substitution). Celui-ci doit débuter lorsque le taux de cortisol sérique ou urinaire est dans l'intervalle normal et que la dose de

métyrapone est augmentée afin d'obtenir la suppression complète de la sécrétion de cortisol. En cas d'augmentation rapide de la dose ou chez les patients présentant un syndrome de Cushing cyclique, un traitement de substitution par des corticostéroïdes peut être ajouté.

Populations particulières

Population pédiatrique

La recommandation pour la dose pédiatrique est basée sur des données limitées. L'analyse des cas rapportés a montré qu'il n'existe pas de recommandation posologique spécifique pour l'usage pédiatrique dans le traitement du syndrome de Cushing. La dose doit être adaptée individuellement en fonction des taux de cortisol et de la tolérance.

Patients âgés

La posologie est la même que chez les adultes. Les données concernant l'utilisation de la métyrapone chez les patients âgés (≥ 65 ans) sont limitées. Les données cliniques indiquent qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire quelle que soit l'indication. »

Grossesse

« Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de la métyrapone chez la femme enceinte. Les études de toxicité sur la reproduction effectuées chez l'animal sont insuffisantes. Métyrapone HRA Pharma ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à titre de test diagnostique ou pour le traitement du syndrome de Cushing endogène à moins d'une nécessité absolue (dans ce cas, la tension artérielle doit être surveillée et l'hypertension traitée de façon appropriée) ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE²

Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des manifestations cliniques induites par une exposition chronique à un excès de glucocorticoïdes. Il s'agit d'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 (En Europe, incidence estimée à 1,55 cas/100 000 habitant par an et prévalence à 6,5 cas/100 000).

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

- le syndrome de Cushing-ACTH dépendant (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 (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'hypercorticisme.

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

Selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)², l'évaluation de la fonction surrénalienne comprend les examens suivants : cortisolurie, cortisol plasmatique et/ou salivaire nocturne(s) ou cycle, freinage minute et/ou faible pour évaluer la persistance ou non d'un hypercortisolisme. En cas d'insuffisance surrénale, sont préconisés : test au SYNACTHENE immédiat et éventuellement test à la METOPIRONE courte pour rechercher une insuffisance surrénale ; aldostérone et rénine plasmatique.

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 comorbidités².

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 1^{ère} 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 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 lesquels :

- une réintervention chirurgicale (lorsque la cause de l'échec est identifiée) 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.

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 indications 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 :
 - le pasiréotide (SIGNIFOR), analogue de la somatostatine, 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 et une hyperglycémie ;
 - la cabergoline, agoniste dopaminergique, est utilisée hors AMM ; selon 2 études de très faible taille, 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)
 - le kétoconazole, inhibiteur de la stéroïdogenèse, par voie orale, 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. 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.

- la métyrapone, était mise à disposition dans la spécialité METOPIRONE, laquelle est prise en charge uniquement dans le traitement des hypercorticismes indépendants de l'ACTH, et 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, à prendre en compte chez les patients avec syndrome de Cushing, en termes de contrôle tensionnel, kaliémique, et de l'hyperandrogénie chez la femme.
- le mitotane (LYSODREN) 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) sont 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.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Syndrome de Cushing endogène

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
Dans la maladie de Cushing					
SIGNIFOR (pasiréotide) <i>Novartis Pharma</i>	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.	18/07/2012	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 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
Dans les syndromes de Cushing ACTH indépendant (médicaments à action surrénalienne)					
LYSODREN 500 mg (mitotane) <i>HRA Pharma</i>	Cancer surrénalien évolué.	27/10/2004	Important	ASMR importante (niveau II) en termes d'efficacité, dans la prise en charge habituelle du corticosurrénalome malin avancé (non opérable, récidivant ou métastasé).	Oui
METOPIRONE 250 mg ³ (métyrapone) <i>HRA Pharma</i>	Exploration fonctionnelle de la sécrétion d'ACTH pour le diagnostic étiologique des syndromes de Cushing et des insuffisances corticotropes. Traitement des hypercorticismes indépendants de l'ACTH (syndrome de Cushing tumoral).	05/03/1997	Important	ASMR importante (niveau II) au plan diagnostic et au plan thérapeutique dans la stratégie de diagnostic et de prise en charge des syndromes de Cushing et des insuffisances corticosurrénales.	Oui

³ METYRAPONE HRA PHARMA est destiné à remplacer METOPIRONE 250 mg capsule.

Dans la maladie de Cushing et dans les syndromes de Cushing ACTH indépendant (médicaments à action surrénalienne)					
KETOCONAZOLE HRA 200 mg (Kétoconazole) HRA Pharma	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

Médicaments utilisés hors AMM (PNDS² et avis d'experts) : cabergoline (DOSTINEX), mifépristone ou étomidate.

6.1.2 Diagnostics

Les tests utilisés sont les suivants :

- Pour le diagnostic du déficit en ACTH : test au SYNACTHENE (SMR important, Avis du 18/09/2013), test d'hypoglycémie insulinique
- Pour le diagnostic différentiel du syndrome de Cushing : test à la dexaméthasone, test au CRH, cathétérisme des sinus pétreux inférieurs.

06.2 Autres technologies de santé

Dans la maladie de Cushing, en cas d'échec de l'exérèse tumorale, une radiothérapie hypophysaire ou une surrénalectomie bilatérale peuvent être envisagées.

► Conclusion

Dans le syndrome de Cushing endogène, les comparateurs médicamenteux cités sont tous cliniquement pertinents (excepté METOPIRONE 250 mg car METYRAPONE HRA PHARMA est destiné à remplacer METOPIRONE 250 mg capsule).

Dans les indications diagnostiques, les tests cités au chapitre 6.1.2 font partie des tests préconisés dans l'exploration fonctionnelle de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (15/12/14)	-
Autriche	Oui	La prescription doit être validée par le Médecin chef de la caisse d'assurance maladie pour obtenir le remboursement.
Danemark	Oui (07/11/2014)	Remboursement validé individuellement si les méthodes standards ont été insuffisantes ou inappropriées.
Espagne	Oui (01/2016)	-
Italie	Oui (07/2015)	-
Norvège	Oui (01/06/2015)	-
Pays-Bas	Oui (01/03/2015)	-
Royaume-Uni	Oui	-
Suède	Oui (12/12/2014)	-
Suisse	Oui (01/06/2015)	Traitement du syndrome de Cushing dû à un hypercortisolisme d'origine non diagnostiquée, chez les patients inopérables ou en association avec la radiothérapie.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Pour information : Avis de Transparence de METOPIRONE 250 mg

Date de l'avis (motif de la demande)	5 mars 1997 (Inscription)
Indication	Exploration fonctionnelle de la sécrétion d'ACTH pour le diagnostic étiologique des syndromes de Cushing et des insuffisances corticotropes, Traitement des hypercorticismes indépendants de l'ACTH (syndrome de Cushing tumoral).
SMR (libellé)	Les syndromes de Cushing et les insuffisances corticosurrénales sont des pathologies graves nécessitant un diagnostic étiologique précis. Au cours de la maladie de Cushing, le test à la métyrapone fait partie des faisceaux d'arguments comprenant freinage fort à la dexaméthasone, test au CRF et dosage d'ACTH nécessaire au diagnostic. Dans le cadre de l'exploration des déficits corticotropes, seul le test à la métyrapone permet d'affirmer ou d'informer l'existence d'une insuffisance corticotrope. Les alternatives diagnostiques sont peu nombreuses.

	La tolérance de la métyrapone est bien documentée et ses effets secondaires peuvent être généralement maîtrisés. La métyrapone occupe une place importante dans la stratégie diagnostique des syndromes de Cushing et des insuffisances corticosurréaliennes. Par son effet de blocage de la 11-β-hydroxylase, la métyrapone peut être utilisée comme anticortisolique de synthèse dans le traitement des syndromes de Cushing indépendants de l'ACTH.
ASMR (libellé)	Amélioration du service médical rendu importante (niveau 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 corticosurréaliennes.
Etudes demandées	-

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Aucune étude clinique contrôlée n'a été réalisée avec METYRAPONE HRA PHARMA. La demande d'inscription repose principalement sur les données d'efficacité et de tolérance d'études épidémiologiques rétrospectives et de séries de cas (ce type de données n'est pas pris en compte).

9.1.1 Traitement du syndrome de Cushing endogène

Le laboratoire a fourni les références suivantes concernant :

- La maladie de Cushing^{4,5,6,7,8,9,10}. L'étude Verhelst et al⁴, rétrospective, a inclus 91 patients présentant un syndrome de Cushing dont 53 patients suivis 1 à 16 semaines, et 24 patients avec maladie de Cushing suivis 3 à 140 mois. Pour ce groupe de patients, les résultats à long terme observés (83% d'efficacité antisécrétoire) sont difficiles à analyser car tous ces patients avaient été traités par radiothérapie conventionnelle (méthode qui permet habituellement plus de 80% de contrôle de l'hypersécrétion au long cours). Concernant les autres patients, l'efficacité antisécrétoire était comparable à hauteur de 70 à 80% en fonction des étiologies, sur la base du critère d'efficacité antisécrétoire cortisol moyen < 400 nmol/l. Une étude (Valassi et al¹¹) rétrospective avait pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité du kétoconazole et/ou de la métyrapone en préopératoire chez des patients naïfs de traitement ayant un syndrome de Cushing.

⁴ Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, et al. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 1991; 35(2): 169-78.

⁵ Little MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. Long-term follow-up of low-dose external pituitary irradiation for Cushing's disease. Clinical Endocrinology 1990; 33: 445-55.

⁶ Jeffcoate WJ, Rees LH, Tomlin S, et al. Metyrapone in long-term management of Cushing's disease. Br Med J 1977; 2: 215-7.

⁷ Thoren M, Adamson U, Sjoberg E. Aminoglutethimide and metyrapone in the management of Cushing's syndrome. Acta Endocrinologica 1985; 109: 451-7.

⁸ Kamenicky P, Droumaguet C, Salenave S, 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 2011; 96: 2796-804.

⁹ Nieman LK. Medical therapy of Cushing's Disease. Pituitary 2002; 5:77-82.

¹⁰ Alexandraki KI, Grossman AB. Medical therapy of Cushing's disease: where are we now? Front Horm Res 2010; 38: 165-73.

¹¹ Valassi E, Crespo I, Gich I, et al. A reappraisal of the medical therapy with steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2012; 77: 735-42.

- La tumeur et l'hyperplasie nodulaire surrénalienne^{12,13},
- Le syndrome de sécrétion ectopique d'ACTH^{13,14,15},
- Le syndrome de Cushing de cause inconnue ou autre cause^{16,17},
- Le syndrome de Cushing induit par la grossesse^{18,19,20} et le traitement pendant la grossesse^{21,22,23,24,25}. Selon le RCP, compte tenu du nombre limité de données disponibles sur l'utilisation de la métyrapone chez la femme enceinte, ce principe actif ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue, ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception.
- La population pédiatrique^{5,6,14,17,18,26,27,28}. Les données ne mettent pas en évidence de différence de réponse au traitement dans la population pédiatrique.

9.1.2 Diagnostic du déficit en ACTH

Le laboratoire a fourni plusieurs références bibliographiques concernant le diagnostic du déficit en ACTH^{29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44}. Dans la majorité des études, le test effectué correspondait

¹² Yoshida M, Umeda H, Iwama S, et al. Assessment of long-term efficacy and safety of metyrapone monotherapy in a patient with ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Endocrine* 2012; 41: 160-1.

¹³ Corcuff JB, Young J, Masquefa-Giraud P, et al. Rapid control of severe neoplastic hypercortisolism with metyrapone and ketoconazole. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: 473-81.

¹⁴ Comi RJ, Gorden P. Long-term medical treatment of ectopic ACTH syndrome. *South Med J* 1998; 91: 1014-8.

¹⁵ Doi M, Sugiyama T, Izumiyama H, et al. Clinical features and management of ectopic ACTH syndrome at a single institute in Japan. *Endocr J* 2010; 57: 1061-9.

¹⁶ Kammer H, Barter M. Spontaneous remission of Cushing's disease. A case report and review of the literature. *Am J Med* 1979; 67: 519-23.

¹⁷ Gillis D, Rösler A, Hannon TS, et al. Prolonged remission of severe Cushing syndrome without adrenalectomy in an infant with McCune-Albright syndrome. *J Pediatr* 2008; 152: 882-4, 884.

¹⁸ Hana V, Dokoupilova M, Marek J, et al. Recurrent ACTH-independent Cushing's syndrome in multiple pregnancies and its treatment with metyrapone. *Clinical Endocrinology* 2001; 54: 277-81.

¹⁹ Kasperlik-Zaluska AA, Szczupacka I, Leszczynska-Bystrzanowska J, et al. Pregnancy-dependent Cushing's syndrome in three pregnancies. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000; 107: 810-2.

²⁰ Wallace C, Toth EL, Lewanczuk RZ, et al. Pregnancy-induced Cushing's syndrome in multiple pregnancies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 81:15-21.

²¹ Cabezon C, Bruno OD, Cohen M, et al. Twin pregnancy in a patient with Cushing's disease. *Fertility and Sterility* 1999; 72: 371-2.

²² Buescher MA, Mc Clamrock HD, Adashi EY. Cushing syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 79:130-7.

²³ Vilar L, Freitas M, Lima L, et al. Cushing's syndrome in pregnancy: an overview. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51:1293-302.

²⁴ Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, et al. Cushing's syndrome during pregnancy: Personal experience and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3077-83.

²⁵ Bronstein MD, Paraiba DB, Jallad RS. Management of pituitary tumors in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 301-10.

²⁶ Jeffcoate WJ, Silverstone JT, Edwards CR, et al. Psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: response to lowering of plasma cortisol. *Q J Med*. 1979; 48: 465-72.

²⁷ Storr HL, Mitchell H, Swords FM, et al. Clinical features, diagnosis, treatment and molecular studies in paediatric Cushing's syndrome due to primary nodular adrenocortical hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 553-9

²⁸ Dickstein G, Lahav M, Shen-Orr Z, et al. Primary therapy for Cushing's disease with metyrapone *JAMA* 1986; 255: 1167-9.

²⁹ Fiad TM, Kirby JM, Cunningham SK, et al. The Overnight single-dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J. Clinical Endocrinology* 1994; 40: 603-9.

³⁰ Gibney J, Healy ML, Smith TP, et al. A Simple and Cost-Effective Approach to Assessment of Pituitary Adrenocorticotropin and Growth Hormone Reserve: Combined Use of the Overnight Metyrapone Test and Insulin-Like Growth Factor-I Standard Deviation Scores. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3763-8.

³¹ Giordano R., Picu A., Bonelli L., et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis evaluation in patients with hypothalamo-pituitary disorders: Comparison of different provocative tests. *Clinical Endocrinology* 2008; 68: 935-41.

³² Hartzband PI, Van Herle AJ, Sorger L, et al. Assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis dysfunction: Comparison of ACTH stimulation, insulin-hypoglycemia and metyrapone. *J Endocrinol Invest* 1988; 11: 769-76.

³³ Jasani MK, Boyle JA, Greig WR, et al. Corticosteroid-induced suppression of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: observations on patients given oral corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1967; 36: 261-76.

³⁴ Jubiz W, Meikle AW, West CD, Tyler FH Single-dose metyrapone test. *Arch Intern Med*. 1970; 125: 472-4.

à l'administration d'une dose unique de métyrapone, généralement de 30 mg/kg (test rapide). Quelques études rapportent des doses plus élevées de 2 ou 3 g. Trois études font référence à l'utilisation d'un test multidoses standard pour lequel 500 à 750 mg de métyrapone ont été administrés toutes les 2 à 4 heures pendant 24 à 28 heures. Après le test nocturne mesurant le taux de cortisol circulant, les concentrations en 11-desoxycortisol (11-DOCS) et/ou en ACTH étaient mesurées le lendemain à 8 heures. En cas de fonctionnement normal de l'hypophyse, les niveaux de 11-DOCS augmentent. L'absence de réponse indiquait une insuffisance corticosurrénalienne secondaire. Dans plusieurs études, le test à la métyrapone a été comparé à d'autres tests, tels que le test de tolérance à l'insuline, le test de stimulation à l'ACTH ou le test standard à la métyrapone. Le test rapide semblait aussi efficace que le test standard à la métyrapone pour distinguer les patients sains des patients avec une insuffisance hypophysaire. Cependant, ni le test rapide, ni le test standard ne permettent de distinguer les formes hypophysaires des formes hypothalamiques du déficit en ACTH. Le test à la métyrapone permet d'évaluer l'ensemble de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et notamment la réserve en ACTH hypophysaire. Dans certains cas, plusieurs tests sont nécessaires pour déterminer avec certitude le statut de la réserve en ACTH.

9.1.3 Diagnostic différentiel du syndrome de Cushing ACTH-dépendant

Le laboratoire a fourni plusieurs références bibliographiques portant sur le diagnostic du syndrome de Cushing ACTH-dépendant^{45,46,47,48,49,50,51}. 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

³⁵ Laurberg P, Møller J, Husager L, et al. Evaluation of pituitary - adrenal function after pituitary surgery. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 303-308.

³⁶ Limal JM, Basmaciogullari A, Rappaport R. Evaluation of single oral dose metyrapone tests in children with hypopituitarism. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65: 177-83.

³⁷ Nelson JC, Tindall DJ Jr. A comparison of the adrenal responses to hypoglycemia, metyrapone and ACTH. *Am J Med Sci* 1978; 275: 165-72.

³⁸ Riddick L, Chrousos GP, Jeffries S, et al. Comparison of adrenocorticotropin and adrenal steroid responses to corticotropin-releasing hormone versus metyrapone testing in patients with hypopituitarism. *Pediatr Res* 1994; 36: 215-20.

³⁹ Rose SR, Lustig RH, Burstein S, et al. Diagnosis of ACTH deficiency. Comparison of overnight metyrapone test to either low-dose or high-dose ACTH test. *Horm Res* 1999; 52: 73-9.

⁴⁰ Soule S, Van Zyl Smit C, Parolis G, et al. The low dose ACTH stimulation test is less sensitive than the overnight metyrapone test for the diagnosis of secondary hypoadrenalism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 221-7.

⁴¹ Staub JJ, Noelpp B, Girard J, et al. The short metyrapone test: comparison of the plasma ACTH response to metyrapone and insulin-induced hypoglycaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1979; 10: 595-601.

⁴² Cegla J, Jones B, Seyani L, et al. Comparison of the Overnight Metyrapone and Glucagon Stimulation Tests in the assessment of Secondary Hypoadrenalism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78: 738-42.

⁴³ Spark RF. Simplified assessment of pituitary-adrenal reserve. Measurement of serum 11-deoxycortisol and cortisol after metyrapone. *Ann Intern Med* 1971; 75: 717-23.

⁴⁴ Steiner H, Bahr V, Exner P, Oelkers PW. Pituitary function tests: comparison of ACTH and 11-deoxy-cortisol responses in the metyrapone test and with the insulin hypoglycemia test. *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102: 33-8.

⁴⁵ Avgerinos PC, Yanovski JA, Oldfield EH, et al. The metyrapone and dexamethasone suppression tests for the differential diagnosis of the adrenocorticotropin-dependent Cushing syndrome: a comparison. *Ann Intern Med* 1994; 121: 318-27.

⁴⁶ Blunt SB, Sandler LM, Burrin JM, et al. An evaluation of the distinction of ectopic and pituitary ACTH dependent Cushing's syndrome by clinical features, biochemical tests and radiological findings. *Q J Med* 1990; 77: 1113-33.

⁴⁷ Sparks LL, Smilo RP, Pavlatos FC, et al. Experience with a rapid oral metyrapone test and the plasma ACTH content in determining the cause of Cushing's syndrome. *Metabolism* 1969; 18: 175-92.

⁴⁸ Weiss ER, Rayyis SS, Nelson DH, et al. Evaluation of stimulation and suppression tests in the etiological diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Int Med* 1969; 71: 941-9.

⁴⁹ Burke CW, Beardwell CG. Cushing's syndrome: An evaluation of the clinical usefulness of urinary free cortisol and other urinary steroid measurements in diagnosis. *Q J Med* 1973; 165: 175-204.

⁵⁰ Hashimoto K. The diagnostic value of hypothalamic-pituitary-adrenocortical function tests in patients with Cushing's syndrome. *Acta Med Okayama* 1975; 29: 111-26.

⁵¹ Martin MM, Hamman BL. Patterns of urinary excretion of steroids in Cushing's syndrome. *J Clin Endocr* 1966; 26: 257-67.

hyperplasie surrénalienne nodulaire. Inversement, les patients atteints de tumeurs des surrénales et d'un syndrome de sécrétion ectopique d'ACTH ne montrent aucune augmentation. Concernant les concentrations urinaires en 17-OHCS, 17-OGS et 17-CS et les concentrations plasmatiques en 11-DOCS, les réponses à la métyrapone étaient légèrement variables mais elles tendaient à la diminution. Certains patients ne montraient aucune réponse.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des publications

Dans les études de l'indication diagnostique, le test à la métyrapone comportait une dose unique de 30 mg/kg ou bien 6 doses de 500 à 750 mg en 24 heures. Dans le traitement du syndrome de Cushing, la posologie journalière était de 250 à 6000 mg sur une durée variant de quelques semaines à plusieurs années.

Dans les études de l'indication diagnostique, les événements indésirables étaient généralement légers et transitoires (nausées, vomissements, douleurs abdominales et vertiges). Des événements indésirables sévères ont été occasionnellement rapportés. Des cas sporadiques de désorientation, de sensation de faiblesse et d'hypotension ont été rapportés^{29,37,39,52,53}. La résolution des événements était observée une fois le test effectué.

Dans les études avec utilisation à long terme de la métyrapone dans le traitement du syndrome de Cushing pour lesquelles l'information de tolérance est disponible, les événements indésirables étaient généralement transitoires et comprenaient nausées, vomissements, étourdissements, fatigue/somnolence, confusion et éruption cutanée^{4,8,7,14,28,54}. Un hirsutisme et une persistance de l'acné ont été occasionnellement notés chez les femmes traitées à long terme, en raison d'une légère augmentation de la testostérone circulante^{4,6,7}. Ces événements ont parfois entraîné une modification ou l'arrêt du traitement. Un hypoadrénalisme transitoire, une hypokaliémie, une aggravation de l'œdème, des anomalies hépatiques (en cas d'association au kétoconazole et au mitotane) ont également été observés^{4,8}. L'inhibition de l'aldostérone et la stimulation de la 11-désoxycorticostérone peuvent influencer l'équilibre électrolytique et la pression artérielle. Toutefois, les événements indésirables en lien avec l'augmentation des concentrations en 11-désoxycorticostérone (hypokaliémie, œdème et hypertension) semblent rares⁵⁵. Des insuffisances surrénaliennes aiguës ont été rapportées dans 2 études. Dans l'une, elles étaient liées à l'arrêt intentionnel du traitement substitutif par glucocorticoïdes ou à la poursuite inappropriée de ce traitement au cours d'épisodes de vomissements⁸. Dans l'autre, elles ont été provoquées par un épisode infectieux ou par un traitement trop dosé⁴. La prise en charge de ces insuffisances surrénaliennes aiguës a consisté à réduire la dose de métyrapone ou à interrompre le traitement pendant quelques jours et à administrer un traitement substitutif par glucocorticoïdes. Une étude a rapporté des cas d'hypertensions aggravées ou incontrôlées sans déterminer si les patients étaient traités par métyrapone seule ou en association avec le kétoconazole¹¹. Cette étude a également rapporté des cas d'œdèmes périphériques, d'hirsutisme, de maux de tête et de fatigue intense.

Dans une étude rétrospective multicentrique portant sur 195 patients atteints d'un syndrome de Cushing, des événements indésirables ont été rapportés dans 25% des cas⁵⁶. Ce taux était plus faible chez les patients traités sur le long terme (> 6 mois) et la majorité des événements

⁵² Berneis K., Staub JJ., Gessler A., et al. Combined stimulation of adrenocorticotropin and compound-S by single dose metyrapone test as an outpatient procedure to assess hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87: 5470-5.

⁵³ Thornton PS, Alter CA, Katz LE, et al. The new highly sensitive adrenocorticotropin assay improves detection of patients with partial adrenocorticotropin deficiency in a short-term metyrapone test. *J Pediatr Endocrinol* 1994; 7: 317-24.

⁵⁴ Child DF, Burke CW, Burley DM, et al. Drug control of Cushing's syndrome. Combined aminoglutethimide and metyrapone therapy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1976; 82: 330-41.

⁵⁵ Biller BMK, Grossman AB et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's Syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2454-62.

⁵⁶ Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, et al. Effectiveness of Metyrapone in Treating Cushing's Syndrome: A Retrospective Multicenter Study in 195 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100: 4146-54.

indésirables apparaissaient dans les 15 jours suivant le début du traitement ou après une augmentation de la posologie. Les événements les plus fréquents étaient les troubles gastro-intestinaux et l'hyperadrénalisme.

Dans une étude récente¹³, l'association de la métyrapone au kétoconazole a entraîné une élévation des transaminases plasmatiques chez 2 patients avec hypercortisolisme. Ces 2 événements ont été réversibles après l'arrêt du traitement par kétoconazole.

Dans une étude¹⁷, la métyrapone a été mal tolérée chez un enfant âgé de 4,5 mois et a nécessité son administration par sonde nasogastrique en association avec un antiémétique.

9.2.2 Données issues des PSUR

Dans le rapport d'évaluation du PSUR 7, les autorités françaises avaient demandé au laboratoire un suivi des troubles hématologiques. Dans le cadre du présent avis, le laboratoire a fourni des données de tolérance (PSUR 8 couvrant la période 2009-2012). Quatre cas français ont été enregistrés sur la période couverte (3 cas graves et 1 cas non grave non confirmé par le professionnel de santé). Les cas graves comprenaient un cas d'agranulocytose chez une femme traitée par METOPIRONE depuis 2 mois pour un syndrome de Cushing, la guérison est intervenue à l'arrêt du traitement. L'imputabilité a été évaluée comme possible par les autorités de santé.

Une autre notification décrit une exposition à la METOPIRONE et à un AINS non spécifié pendant une grossesse débutante et ignorée, ayant abouti à une interruption volontaire de grossesse.

Le 3^{ème} cas rapporté par les autorités de santé concerne un homme de 21 ans traité par METOPIRONE pour une maladie de Cushing. Le patient aux antécédents de stéatose et cytolysé hépatiques et d'hypertension artérielle a développé une hépatite aiguë et une perte de poids avec des diarrhées sous divers traitements. Le patient a guéri et l'imputabilité a été considérée comme douteuse.

9.2.3 Données issues du RCP

« Fréquence indéterminée : insuffisance médullaire, hypertension, alopécie.

Fréquence rare : insuffisance surrénale, douleurs abdominales, hirsutisme, dermite allergique.

Fréquent : vertiges, sédation, céphalées, hypotension, nausées, vomissements. »

09.3 Données d'utilisation/de prescription

L'utilisation de la métyrapone en France (METOPIRONE 250 mg, capsules) a augmenté de façon significative ces dernières années en raison des difficultés d'accessibilité du kétoconazole (suppression d'AMM comme antifongique pour rapport bénéfice-risque insuffisant et mise en place d'une ATU par l'ANSM dans le syndrome de Cushing). Pour l'année 2014, le nombre de boîtes vendues en France était inférieur à 5 000. Sur la base d'une posologie moyenne de 6 comprimés par jour et d'un conditionnement en boîte de 50 comprimés dosés à 250 mg, cela correspond à environ 100 patients-année.

09.4 Résumé & discussion

Les données sur l'utilisation de la métyrapone dans les indications de son AMM sont issues d'une revue de la littérature. On ne dispose pas de donnée d'étude clinique comparative de haut niveau de preuve.

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.

Dans son indication diagnostique, le test à la métyrapone permet d'évaluer la réponse de l'axe corticotrope.

Les événements indésirables observés, directement liés à l'administration du médicament ont été : nausées, vomissements, étourdissements, éruption cutanée, sédation, maux de tête, ou

secondaire à la modification de la synthèse des stéroïdes entraînant une augmentation des taux d'androgènes chez les femmes (hirsutisme, acné) et une augmentation des concentrations en 11-désoxycorticostérone (aggravation de l'hypertension, œdème, hypokaliémie).

Au vu des résultats cliniques difficilement interprétables, il peut être présumé un impact du traitement par METYRAPONE HRA PHARMA sur la morbidité des patients traités. En l'état actuel des données disponibles, cet impact est au mieux faible. L'impact potentiel du traitement sur la qualité de vie n'a pas été documenté. Il n'est pas attendu d'impact de METYRAPONE HRA PHARMA sur l'organisation des soins. METYRAPONE HRA PHARMA apporte donc une réponse partielle au besoin de santé publique exprimé.

Au total, du fait notamment du faible nombre de patients atteints par l'affection pour laquelle elle est indiquée, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour METYRAPONE HRA PHARMA.

09.5 Programme d'études

Le laboratoire s'est engagé à réaliser une étude post-autorisation (PROMPT), de phase III/IV, prospective, multicentrique, ouverte, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la métyrapone chez des patients atteints du syndrome de Cushing endogène. Le recrutement a débuté en avril 2015 et l'étude est prévue jusqu'à Q2 2018.

Une étude prospective sera conduite en Italie dans une population de patients atteints du syndrome de Cushing ACTH-indépendant et étudiera la métyrapone comme traitement préopératoire chez des patients présentant un adénome surrénalien.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

010.1 Dans les syndromes de Cushing endogènes

La métyrapone est un inhibiteur enzymatique spécifique de la 11 β hydroxylase (enzyme indispensable de la synthèse du cortisol dans la glande surrénale). La suppression du puissant mécanisme de rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol entraîne une augmentation de la sécrétion de corticotrophine (ACTH) par l'hypophyse. Le délai d'action de la métyrapone est court. L'inhibition continue des étapes enzymatiques préalables à la synthèse de cortisol et de corticostérone induit une augmentation marquée de la sécrétion par les corticosurrénales de leurs précurseurs immédiats, le 11-désoxycortisol et la désoxycorticostérone, qui sont de faibles inhibiteurs de la sécrétion d'ACTH, et une augmentation correspondante des taux plasmatiques de ces stéroïdes et des taux urinaires de leurs métabolites. L'accumulation de précurseurs à effet minéralocorticoïde peut avoir comme conséquence l'aggravation d'une hypertension artérielle ou d'une hypokaliémie. Utilisée au long cours, la métyrapone peut entraîner des signes d'hyperandrogénie chez la femme.

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.

La Commission rappelle que sa prescription nécessite l'avis d'une équipe pluridisciplinaire experte dans la prise en charge du syndrome de Cushing endogène.

010.2 Dans le diagnostic du déficit en ACTH et le diagnostic différentiel du Syndrome de Cushing ACTH-dépendant

METYRAPONE HRA PHARMA est indiqué dans le diagnostic du déficit en ACTH et le diagnostic différentiel du syndrome de Cushing ACTH-dépendant. Le test à la métyrapone permet d'évaluer la réponse de l'axe corticotrope, comme le test d'hypoglycémie insulinique (test de référence). Le test à la métyrapone a notamment été utilisé lors de l'absence de disponibilité du Synacthène⁵⁷. A ce titre, METYRAPONE HRA PHARMA fait partie de l'arsenal des protocoles d'exploration fonctionnelle de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien.

⁵⁷ ANSM. Rupture de stock de SYNACTHENE : seule la forme retard reste disponible à l'hôpital pour les cas sans alternative - Point d'information. 15/07/2013.

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

011.1 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'hypersécrétion 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.

► METYRAPONE HRA PHARMA entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique de l'hypercorticisme ou à visée diagnostique de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen, en raison du faible niveau de preuve des études ayant évalué son efficacité thérapeutique/diagnostique et de son profil de tolérance.

► Il existe des alternatives thérapeutiques et diagnostiques.

► METOPYRONE HRA PHARMA 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. METOPYRONE HRA PHARMA fait partie des tests diagnostiques des syndromes de Cushing.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du syndrome de Cushing endogène et de sa rareté,
 - du besoin médical et diagnostique partiellement couvert,
 - la réponse au besoin identifié (absence d'impact démontré de façon rigoureuse sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie),
- il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour METYRAPONE HRA PHARMA dans les indications de son AMM.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par METYRAPONE HRA PHARMA est important dans les indications de l'AMM, à savoir :

- **Test pour le diagnostic du déficit en ACTH et le diagnostic différentiel du syndrome de Cushing ACTH-dépendant,**
- **Traitement des patients présentant un syndrome de Cushing endogène.**

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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 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).

Compte tenu de l'absence de démonstration probante d'un avantage en terme de performance diagnostique, 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.

011.3 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 Orphanet, 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.

Selon le PND^S², 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 3 100 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'expert, plus de 80% des patients atteints d'une maladie de Cushing bénéficieraient d'une chirurgie hypophysaire en 1^{ère} intention, soit environ 2 500. Il y aurait entre 10 et 40 % d'échec post-opératoire immédiat, soit entre 250 et 1 000 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 1 700 patients.

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

Estimation/conclusion

Sur la base de ces données, la population cible de METYRAPONE HRA PHARMA devrait donc être inférieure à 2 900 patients.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.