

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

KETOCONAZOLE

Nom commercial :

KETOCONAZOLE HRA[®]
MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2016

Version : 1

Création : Mars 2016
Révision :

KETOCONAZOLE HRA[®] fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR)

Historique des modifications :

Mars 2016/ JO : parution de l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités, du taux de participation de l'assuré et du prix de la spécialité Kétoconazole HRA.

Cotation adaptée de Sackett et al (ANAES)

- **Grade A** : preuve scientifiquement établie (étude de fort niveau de preuve notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées) ;
- **Grade B** : présomption scientifique (études de niveau de preuves intermédiaire notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte) ;
- **Grade C** : faible niveau de preuve (études de moindre niveau de preuve : cas témoin, séries de cas, consensus d'experts)

INDICATIONS AMM

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003906/WC500181492.pdf

- Traitement du **syndrome de Cushing** endogène chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans.

AMM centralisée ■ 19/11/2014

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003906/WC500173603.pdf

Avis de la transparence ■ 20/05/2015

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14104_KETOCONAZOLE_HRA_PIC_INS_Avis2_CT14104.pdf

SMR important / ASMR mineure IV

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.

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.

• **Pertinence scientifique**

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. 30 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 :

- L'étude de **Castinetti et al.** (Castinetti et al. 2014) 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. 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.

- L'étude de **Valassi et al.** (Valassi et al. 2012) est 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. Cette étude **monocentrique** a inclus 62 patients

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

KETOCONAZOLE

Nom commercial :

KETOCONAZOLE HRA[®]
MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2016

Version : 1

Création : Mars 2016
Révision :

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

- L'étude de **Moncet *et al.*** (Moncet et al. 2007) est 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.

Références bibliographiques

- Castinetti, Frederic, Laurence Guignat, Pauline Giraud, Marie Muller, Peter Kamenicky, Delphine Drui, Philippe Caron, et al. 2014. « Ketoconazole in Cushing's Disease: Is It Worth a Try? » *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 99 (5): 1623-30. doi:10.1210/jc.2013-3628.
- Moncet, Daniel, Daniel J. Morando, Fabian Pitoia, Silvia B. Katz, Maria A. Rossi, et Oscar D. Bruno. 2007. « Ketoconazole Therapy: An Efficacious Alternative to Achieve Eucortisolism in Patients with Cushing's Syndrome ». *Medicina* 67 (1): 26-31.
- Valassi, Elena, Iris Crespo, Ignasi Gich, José Rodríguez, et Susan M. Webb. 2012. « A Reappraisal of the Medical Therapy with Steroidogenesis Inhibitors in Cushing's Syndrome ». *Clinical Endocrinology* 77 (5): 735-42. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04424.x.