



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: KETOCONAZOLUM**

**INDICAȚIE: *tratamentul sindromului Cushing endogen la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani***

<b>Data depunerii dosarului</b>	<b>05.01.2021</b>
<b>Numărul dosarului</b>	<b>78</b>

**PUNCTAJ: 70**





## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: ketoconazolum
- 1.2. DC: Ketoconazole HRA 200 mg comprimate
- 1.3. Cod ATC: J02AB02
- 1.4. Data eliberării APP: 19 noiembrie 2014
- 1.5. Deținătorul de APP: HRA Pharma Rare Diseases, Franța
- 1.6. Tip DCI: orfană
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Comprimate
<b>Concentrația</b>	200 mg
<b>Calea de administrare</b>	Orală
<b>Mărimea ambalajului</b>	Cutie cu 6 blist. PVC/Al x 10 comprimate (3 ani)

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165/2020, modificat și completat :

**Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj** **2623,84 lei**

**Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică** **43,73 lei**

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform Ketoconazole HRA 200 mg (1)

Indicație terapeutică	Doza	Durata medie a tratamentului
Ketoconazole HRA este indicat pentru tratamentul sindromului Cushing endogen la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani.	<ul style="list-style-type: none"><li>- Doza recomandată la <i>inițierea tratamentului</i> în cazul adulților și adolescenților este de 400-600 mg/zi, administrată pe cale orală în două sau trei prize, iar această doză poate fi crescută rapid la 800-1200 mg/zi în două sau trei prize.</li><li>- <i>Ajustarea dozelor</i></li></ul> Doza zilnică de ketoconazol trebuie ajustată periodic de la un individ la altul, cu scopul de a normaliza nivelurile de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic. O creștere a dozei de 200 mg/zi la intervale de 7-28 de zile poate fi avută în vedere dacă nivelurile de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic depășesc valorile normale, atât timp cât doza este tolerată de pacient; O doză de întreținere de 400 mg/zi până la o doză maximă de 1200 mg/zi administrată pe cale orală în 2 - 3 prize poate fi necesară pentru a restabili nivelurile normale de cortizol. În majoritatea publicațiilor, doza de întreținere variază între 600 mg/zi și 800 mg/zi; După ce se stabilește doza eficientă de ketoconazol, monitorizarea nivelurilor de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic poate avea loc la intervale de 3-6 luni; În cazul insuficienței suprarenale și în funcție de severitatea evenimentului, doza de ketoconazol trebuie redusă cu cel puțin 200 mg/zi sau tratamentul trebuie întrerupt temporar și/sau trebuie adăugată o terapie cu corticosteroizi până la remisia evenimentului. Ketoconazol poate fi reintrodus ulterior la o doză mai mică	Tratamentul cu ketoconazol poate fi oprit brusc, fără a fi necesară reducerea treptată a dozei, atunci când se dorește o modificare a strategiei terapeutice (de exemplu, intervenție chirurgicală).



### **Grupe speciale de pacienți**

#### **Vârstnici**

Datele privind utilizarea ketoconazol la pacienți cu vârsta peste 65 de ani sunt limitate, dar nu există dovezi care să sugereze că este necesară o ajustare specifică a dozei la acești pacienți.

#### **Insuficiență renală**

Deși datele sunt limitate, farmacocinetica ketoconazol nu este semnificativ diferită la pacienții cu insuficiență renală în comparație cu subiecții sănătoși și nu se recomandă nicio ajustare specifică a dozei la această populație de pacienți.

#### **Insuficiență hepatică**

Ketoconazol este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică acută sau cronică. Tratamentul nu trebuie să fie inițiat la pacienți cu niveluri ale enzimelor hepatice de peste 2 ori față de limita superioară a valorilor normale.

#### **Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea Ketoconazole HRA la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite.

## **2. GENERALITĂȚI PRIVIND SINDROMULUI CUSHING ENDOGEN**

Sindromul Cushing este o afecțiune severă care rezultă din expunerea cronică la niveluri crescute de cortizol circulant, care poate pune viața în pericol, mai ales atunci când nu este diagnosticată și tratată în timp util (2). Afecțiunea apare de obicei în cazul *administrării exogene* de glucocorticoizi (GC), pentru boli cronice precum astm, BPCO, afecțiuni reumatologice, astfel studiile statistice consemnează faptul că aproximativ 1% din populația generală care a urmat tratament cu GC pentru o perioadă mai mare de 3 luni (3). *Sindromul Cushing endogen* este o afecțiune rară cu o estimare a incidenței anuale de 2-3 cazuri/1000000 (4).

Există mai multe mecanisme patogenetice pentru producția Sindromul Cushing (SC) endogen:

- *Dependent de ACTH* (80% din cazuri, de la o tumoră hipofizară sau alt tip ectopic)
- *Independent de ACTH* (20% din cazuri, datorită supraproducției autonome de cortizol a suprarenalei care poate depinde fie de noduli benigni sau maligni, fie de hiperplazie bilaterală de suprarenală) (5).

Adenomul hipofizar secretor de ACTH este cauza pentru aproximativ 70% din totalul cazurilor de Sindrom Cushing, purtând numele de boală Cushing. Incidența bolii Cushing variază de la 1,2 la 2,4 pe milion de persoane pe an în cazurile nou diagnosticate cu o prevalență de 1,2-5,6% din toate tumorile hipofizare (2,6,7).

Diagnosticul bolii Cushing (BC) este complex și include două etape separate: stabilirea prezenței hipercortizolism patologic și identificarea cauzei de bază.

Boală Cushing prezintă o povară clinică severă, cu afectarea calității vieții și creșterea mortalității.

Managementul bolii Cushing include, de obicei, chirurgia hipofizară transfenoidală ca terapie de primă linie, dar nu este curativă pentru o treime dintre pacienți, aceștia necesitând tratamente

suplimentare. Chirurgia hipofizară duce la o remisiune a BC de până la 70-90% dintre pacienți. Pacienții cu BC recurentă pot fi tratați prin reintervenție chirurgicală hipofizară transfenoidală, radioterapie hipofiză, cu terapie medicală intermediară (inclusiv inhibitori de steroidogeneză, agenți cu acțiune centrală sau un antagonist al receptorilor glucocorticoizi) sau adrenalectomie bilaterală.

Printre tratamentele de linia a doua, terapia medicală capătă treptat importanță, deși tratamentele medicale actuale nu sunt în măsură să atingă un profil optim de eficacitate și siguranță.

Îmbunătățirile în diagnosticul și gestionarea BC au condus la o supraviețuire mai mare a pacienților, u toate acestea, calitatea vieții este afectată la urmărirea pe termen lung pentru unii pacienți, chiar și pentru cei în remisie.

### **3. LOCUL ȘI ROLUL KETOCONAZOLULUI HRA ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU SINDROM CUSHING ENDOGEN**

Ketoconazolul este un inhibitor oral al steroidogenezei suprarenale. De remarcat faptul că ketoconazolul afectează nu numai suprarenale, ci și steroidogeneza gonadică, în special cu un efect negativ asupra producției de androgeni testiculari, conducând astfel la hipogonadism masculin (8, 9). Mai mult, ketoconazolul inhibă enzimele hepatice implicate în metabolismul substanțelor chimice care nu se găsesc în mod normal sau se așteaptă să fie prezente în organismul uman, favorizând astfel apariția leziunilor hepatice (8, 10).

Ketoconazolul a fost conceput inițial ca un medicament antifungic, fiind capabil să interfereze cu sinteza fungică a sterolului ergosterolului, un element cheie al membranelor celulare fungice, prin blocarea enzimatică a mai multor enzime fungice de steroidogeneză (11). Cu toate acestea, studii ulterioare in vitro și in vivo au arătat că ketoconazolul a fost, de asemenea, capabil să inhibe producția de steroizi suprarenali (11), ducând astfel la utilizarea sa clinică în tratamentul SC. Într-adevăr, ketoconazolul a fost studiat pe scară largă în tratamentul SC, arătând o rată medie estimată de remisie estimată de 71,1% conform unei meta-analize recente (12). În special, în studii incluzând atât exclusiv BC, cât și populații mixte de BC și SC, tratamentul cu ketoconazol a arătat o rată medie de remisiune de 64,3%, variind de la 45 la 93% (8). Ketoconazolul a demonstrat un debut rapid al acțiunii, ducând la o scădere a UC în primele săptămâni de tratament, atât la pacienții cu BC, cât și la cei cu SC (4, 60). Cu toate acestea, în studiile care au inclus atât exclusiv BC, cât și populații mixte de BC și SC, s-a observat o scădere a tratamentului la o medie de 10,9% dintre pacienți, deși variabil variind de la 7,1 la 13,2% în cadrul diferitelor studii (8). Atât la pacienții cu BC, cât și la cei cu SC, tratamentul cu ketoconazol este asociat cu o îmbunătățire generală a caracteristicilor clinice, în special obezitatea, hipertensiunea, afectarea metabolismului glucozei, slăbiciunea musculară și hipokaliemia (8, 9). La pacienții cu BC, nu s-au raportat efecte asupra tumorii



hipofizare (8). În studiile care au inclus atât exclusiv BC, cât și populații mixte de BC și SC, cele mai frecvent raportate AE au fost hepatotoxicitatea, reprezentată de creșterea enzimelor hepatice (14,5%), tulburări gastrointestinale (12,9%) și AI (11,9%) (8). De remarcat, hipogonadismul masculin a fost raportat la subiecții sănătoși după administrarea ketoconazolului (70), dar, la pacienții cu SC, doar o agravare a ginecomastiei, un semn potențial de hipogonadism, a fost raportată într-un singur studiu ca AE la aproximativ 17% dintre bărbații cu SC (13). Mai mult, deși ketoconazolul este considerat, în general, ca un medicament care poate afecta QT cardiac, de fapt, prelungirea QT nu a fost raportată niciodată ca AE (8), iar un studiu italian axat pe potențiale tulburări ale ritmului cardiac în timpul tratamentului cu ketoconazol la pacienții cu BC nu a identificat niciun QT modificări după administrarea ketoconazolului (14).

Deși un număr mare de dovezi este disponibil în prezent pentru tratamentul cu ketoconazol în BC, studiile publicate prezintă limitări. Într-adevăr, toate studiile disponibile sunt studii retrospective și cu un singur centru, cu excepția relevantă a unui mare studiu retrospectiv francez pe 200 de pacienți cu BC care implică 14 centre diferite (15); La ultima vizită, 78 de pacienți (49,3%) aveau boala sub control, 37 de pacienți (23,4%) aveau un control parțial cu o scădere de cel puțin 50% a UFC (fără normalizare), iar 43 de pacienți (27,2%) aveau nivelurile UFC neschimbate. La ultima vizită de urmărire, semnele clinice se amelioraseră la 74/134 de pacienți (55,2%) și s-au raportat hipertensiune arterială la 36/90 de pacienți (40), hipokaliemie la 10/26 de pacienți (38,4%) și diabet zaharat la 23/39 de pacienți (59%) (1).

În cazul utilizării ketoconazolului în sindromul Cushing independent de ACTH sunt disponibile în literatura de specialitate datele de la 17 pacienți cu tumori suprarenale și de la 2 pacienți cu hiperplazie nodulară adrenocorticală (NAH) primară tratați cu ketoconazol, alături de 17 rapoarte de caz individuale de la pacienți cu tumori benigne sau maligne sau cu NAH și 2 cazuri pediatrice de sindrom McCune Albright. A fost observată ameliorarea simptomelor clinice la majoritatea pacienților după inițierea tratamentului. Cu toate acestea, la pacienții cu carcinom cortical suprarenal, ameliorarea hipercorticismului în timpul tratamentului cu ketoconazol a fost limitată în unele cazuri (1).

În general, ketoconazolul reprezintă un tratament eficient pentru BC și SC, iar acțiunea sa rapidă poate duce la considerarea acestuia ca o abordare interesantă la pacienții care necesită o ameliorare promptă a comorbidităților legate de hipercortizolism. Cu toate acestea, ketoconazolul pare să nu afecteze tumoarea hipofizară, care ar trebui monitorizată corespunzător în cazul tratamentului pe termen lung. Mai mult, deși administrarea orală obișnuită de două ori pe zi, poate fi confortabilă pentru pacienți, poate fi necesară o administrare mai frecventă la doze mai mari, deci pot descuraja pacienții să urmeze în mod corespunzător programul de tratament, cu un potențial impact negativ asupra ratei de succes. Doarece s-a raportat ocazional apariția hipogonadismul masculin, ketoconazolul trebuie preferat la femei și la bărbați cu producție de androgen clar normală, cu o monitorizare atentă a funcției gonadale. Mai mult, deoarece



s-a raportat hepatotoxicitate, ketoconazolul trebuie preferat la pacienții fără afecțiuni hepatice severe și ar trebui efectuată o monitorizare strictă la pacienții care suferă deja de leziuni hepatice. În cele din urmă, datorită apariției renunțării la tratament, ketoconazolul trebuie preferat pe termen scurt mai mult decât pentru tratamentul de lungă durată sau la pacienții disponibili pentru a efectua evaluări clinice și hormonale de rutină, în care renunțarea la tratament poate fi identificată mai ușor (16).

#### **4. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN**

La data de 23.04.2012 Comisia Europeană a acordat produsului medicamentos "Ketoconazol" statutul de produs medicamentos orfan pentru indicația: *Tratamentul sindromului Cushing* înregistrat în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu nr. EU/3/12/965 (17).

În conformitate cu decizia nr. C (2019)8076 din 19 noiembrie 2014 Ketoconazolul a fost autorizat în UE ca Ketoconazol HRA.

Prin decizia C(2019)9277 din 16.12.2019 privind transferul desemnării "Ketoconazol" ca produs medicamentos orfan în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului desemnarea produsului medicamentos "Ketoconazol" ca produs medicamentos orfan, înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu nr. EU/3/12/965 și deținută de Laboratoire HRA Pharma este transferată către HRA Pharma Rare Diseases (18).

La momentul desemnării, sindromul Cushing afecta aproximativ 0,9 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană (UE). Acest lucru a echivalat cu un total de aproximativ 46.000 de persoane și este sub plafonul pentru desemnarea orfan, care este de 5 persoane din 10.000.

La momentul desemnării, tratamentul principal pentru sindromul Cushing dependent de ACTH implica intervenția chirurgicală pentru îndepărtarea tumorii responsabile de creșterea nivelurilor de cortizol, urmată uneori de radioterapie. Mai multe medicamente au fost autorizate în UE pentru reducerea producției de cortizol sau pentru a preveni funcționalitatea acestuia, inclusiv metyrapone, aminoglutethimide și mitotan.







## 5. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	0
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>70</b>

## 6. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Ketoconazolum și DC Ketoconazole HRA 200 mg** întrunește punctajul de **admitere condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever.*

## 7. RECOMANDARI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru cu **DCI Ketoconazolum<sup>12</sup> și DC Ketoconazole HRA 200 mg** pentru indicația: " *tratamentul sindromului Cushing endogen la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12*

<sup>1</sup> Ketoconazolum (ATC H02CA03) – treatment of Cushnig's syndrome

<sup>2</sup> Ketoconazolum (ATC D01AC08) - antifungal for topical use



ani”.

### Referințe:

1. Agency EM. Rezumatul caracteristicilor produsului Ketoconazol 2021 [Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200123147134/anx\\_147134\\_ro.pdf2](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200123147134/anx_147134_ro.pdf2)];
2. Barbot M, Zilio M, Scaroni C.(2020) Cushing's syndrome: Overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020 Mar;34(2):101380. doi: 10.1016/j.beem.2020.101380. Epub 2020 Jan 30.;
3. Miljic P, Miljic D, Cain JW, Korbonits M, Popovic V. Pathogenesis of vascular complications in Cushing's syndrome. Horm Athens Greece 2012;11:21–30. <https://doi.org/10.1007/BF03401535>;
4. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:117–23. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7093>;
5. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:3121–31. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0612>;
6. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. Clin Endocrinol (Oxf) 1994;40:479–84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x>;
7. Ragnarsson O, Olsson DS, Chantzichristos D, Papakokkinou E, Dahlqvist P, Segerstedt E, et al. The incidence of Cushing's disease: a nationwide Swedish study. Pituitary 2019;22:179–86. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00951-1>;
8. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. Tratamentul bolii Cushing. Rev. Endocr (2015) 36: 385–486. doi: 10.1210/er.2013-1048
9. Daniel E, Newell-Price JD. Terapia bolii endocrine: inhibitori ai enzimei de steroidogeneză în sindromul Cushing. Eur J Endocrinol. (2015) 172: R263-8. doi: 10.1530/EJE-14-1014
10. Rotstein DM, Kertesz DJ, Walker KA, Swinney DC. Stereoizomerii ketoconazolului: preparare și activitate biologică. J Med Chem. (1992) 35: 2818-25. doi: 10.1021/jm00093a015
11. Sonino N. Utilizarea ketoconazolului ca inhibitor al producției de steroizi. N Engl J Med. (1987) 317: 812-8. doi: 10.1056/EJM198709243171307
12. Broersen LHA, Jha M, Biermasz NR, Pereira AM, Dekkers OM. Eficacitatea tratamentului medical pentru sindromul Cushing: o revizuire sistematică și meta-analiză. Hipofiza. (2018) 21: 631-41. doi: 10.1007/s11102-018-0897-z
13. Sonino N, Boscaro M, Paoletta A, Mantero F, Ziliotto D. Tratamentul cu ketoconazol în sindromul Cushing: experiență la 34 de pacienți. Clin Endocrinol. (1991) 35: 347-52. doi: 10.1111/j.1365-2265.1991.tb03547.x
14. De Martin M, Toja PM, Goulene K, Radaelli P, Cavagnini F, Stramba-Badiale M, și colab. Fără efect negativ al administrării pe termen lung a ketoconazolului asupra intervalului QT electrocardiografic la pacienții cu boala Cushing. Basic Clin Pharmacol Toxicol. (2016) 118: 279-83. doi: 10.1111/bcpt.12490
15. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Druj D, și colab. Ketoconazol în boala Cushing: merită încercat? J Clin Endocrinol Metab. (2014) 99: 1623–30. doi: 10.1210/jc.2013-3628
16. Pivonello R, Ferrigno R, De Martino MC, Simeoli C, Di Paola N, Pivonello C, Barba L, Negri M, De Angelis C, Colao A. Medical Treatment of Cushing's Disease: An Overview of the Current and Recent Clinical Trials Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Dec 8;11:648. doi: 10.3389/fendo.2020.00648.
17. Agency EM. Decizia Comisiei C(2012)2897 privind desemnarea produsului " Ketoconazol " ca produs medicamentos orfan 2012 [Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120423118696/dec\\_118696\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120423118696/dec_118696_ro.pdf)];
18. Agency EM. Decizia Comisiei C(2019)9277 privind transferul desemnării "Ketoconazol" ca produs medicamentos orfan în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului produsului 16.12.2019 [Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191216146730/dec\\_146730\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191216146730/dec_146730_ro.pdf)].

Raport finalizat la data de: 17.06.2021

**Director DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**