



Rekomendacja nr 21/2013

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

z dnia 4 lutego 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon), tabletki 10 mg, we wskazaniu: wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli

Prezes Agencji rekomenduje uznanie za zasadne wydawanie zgód na refundację ze środków publicznych produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon), tabletki 10 mg, we wskazaniu wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, podziela Stanowisko Rady Przejrzystości¹, iż Cortef lekiem standardowym i ratującym życie w ocenianym wskazaniu. Dzieci z wrodzonym przerostem nadnerczy z utratą soli powinny w okresie wzrastania otrzymywać leczenie substytucyjne w postaci najmniejszych dawek hydrokortyzonu, powtarzanych dwu lub trzykrotnie w ciągu doby, naśladując w ten sposób naturalny cykl wydzielania hormonów kory nadnerczy. W Polsce dostępne są jedynie tabletki zawierające 20 mg hydrokortyzonu, co u dzieci bardzo utrudnia właściwe dawkowanie. Istotny jest też fakt, że nadmierne dawkowanie powoduje niepożądane następstwa, do których należą zwiększone ryzyko chorób układu krążenia, zaburzeń metabolizmu węglowodanów oraz ubytku masy kostnej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon), tabl. 10 mg, we wskazaniu: wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli, w trybie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, dotyczącego produktów leczniczych nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i sprowadzanych z zagranicy na warunkach określonych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne.

Wnioskowany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) i jest sprowadzany z zagranicy dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, bez konieczności uzyskiwania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne, Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271).



Problem zdrowotny

Wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli jest postacią klasyczną wrodzonego przerostu nadnerczy przy całkowitym braku 21-hydroksylazy, spowodowanym mutacją genu CYP21 i charakteryzuje się nadmiernym wydzielaniem androgenów nadnerczowych z niedoborem kortyzolu, a w ciężkich przypadkach także z niedoborem 11-dezokykortyzolu i aldosteronu.

Brak lub niedobór 21-hydroksylazy powoduje zahamowanie syntezy kortyzolu i aldosteronu. Niedobór kortyzolu stymuluje przysadkę do zwiększonego wydzielania ACTH, która pobudza czynność nadnerczy. Nagromadzeniu ulega 17-OH-progesteron, który na skutek braku 21-hydroksylazy nie może ulec przekształceniu w 11-deokykortyzol i kortyzol, a progesteron nie ulega przekształceniu w DOC. Dochodzi do nagromadzenia steroidów, których synteza nie jest zaburzona defektem enzymatycznym, co prowadzi do stałego, nadmiernego wydzielania androgenów nadnerczowych.

Wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli ujawnia się w okresie życia płodowego, objawy niedoboru soli występują w okresie noworodkowym, nieleczone prowadzą szybko do wymiotów, biegunki, odwodnienia, hiponatremii, hiperkaliemii, kwasicy metabolicznej, wstrząsu i śmierci.

U dorosłych dochodzi do odległych następstw choroby. Chorzy osiągają niższy wzrost, a ponadto:

- u kobiet często rozwija się PCOS i zespół metaboliczny; a u 40 – 50% bezpłodność
- u mężczyzn występuje oligospermia lub azospermia, bezpłodność, rozwijają się guzy jąder wywodzące się z ektopowo położonej tkanki nadnerczowej.
- u ponad 40% osób z postacią klasyczną rozwijają się guzy nadnerczy (Szczeklik 2012).

Postać klasyczna występuje na 1 / 14 200 żywo urodzonych noworodków i jest najczęstszą przyczyną obojactwa rzekomego żeńskiego. Według EMA wrodzony przerost nadnerczy (obliczony na podstawie liczby zachorowań oraz ludności Unii Europejskiej, Norwegii, Islandii oraz Lichtensteinu) występuje u 1 / 10 000 osób, co daje nie więcej niż 46 000 chorych na w/w obszarze (EMA 2009).

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Terapia polega na wyrównaniu niedoborów hormonalnych lub leczeniu wtórnej niedoczynności obwodowych gruczołów dokrewnych. Leczenie przyczynowe dotyczy choroby, która doprowadziła do uszkodzenia przysadki.

Chorzy otrzymujący odpowiednie leczenie substytucyjne pozostają w dobrym stanie zdrowia, jednak śmiertelność w tej grupie, niezależnie od przyczyn niedoczynności przysadki, jest większa w porównaniu z populacją ogólną – standaryzowany współczynnik umieralności dla mężczyzn wynosi 2,0 a dla kobiet 2,8. W przypadku nowotworów złośliwych OUN powodujących niedoczynność przysadki rokowanie zależy od rodzaju i zaawansowania nowotworu.

W postaci klasycznej w dzieciństwie stosuje się hydrokortyzon 10 – 15 mg / m² / dzień w 3 dawkach podzielonych oraz fludrokortyzon 0,05 – 0,2 mg / dzień w 1 – 2 dawkach podzielonych z solą kuchenną. Dziewczynki z obojnaczymi narządami płciowymi poddaje się operacji korekcyjnej zewnętrznych narządów płciowych. W okresie dojrzewania płciowego należy stosować możliwie najmniejsze dawki. Przekraczanie 20 mg / m² pc. / dzień u niemowląt i 15 – 17 mg / m² pc. / dzień u nastolatków wiąże się z opóźnieniem wzrastania i mniejszym wzrostem końcowym. Po okresie dojrzewania i zakończeniu wzrastania można zamiast hydrokortyzonu stosować długodziałające GC, takie jak prednizon 5 – 7,5 mg / dzień lub deksametazon 0,25 – 0,75 mg wieczorem przed snem.

Podczas ciąży zamiast deksametazonu stosuje się jednak hydrokortyzon, ponieważ deksametazon przechodzi przez łożysko i może niekorzystnie wpływać na rozwój płodu. Leczenie deksametazonem stosuje się jedynie w razie wczesnego wykrycia mutacji CYP21 u płodów płci żeńskiej, gdyż zapobiega lub w znacznym stopniu zmniejsza ich wirylizację.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez ekspertów klinicznych obecnie w Polsce do leczenia stosuje się preparat hydrokortyzon w tabletkach po 20 mg. Dla małych dzieci przygotowuje się proszki apteczne z małą dawką hydrokortyzonu (2- 5 mg / dawka). W populacji chorych: dzieci,

dorastającej młodzieży i kobiet ciężarnych w 100% stosuje się hydrokortyzon w tabletkach. Prednizon w tabl. i deksametazon w tabl. podaje się chorym dorosłym.

Opis wnioskowanego świadczenia

Cortef (hydrokortyzon) należy do kortykosteroidów do stosowania wewnętrznego. Zawiera substancję czynną hydrokortyzon, który jest naturalnie występującym glukokortykosteroidem, wpływającym na utrzymanie gospodarki sodowej w organizmie. Hydrokortyzon stosowany jest w terapii zastępczej niedoboru hormonów kory nadnerczy. Syntetyczne analogi hydrokortyzonu stosowane są jako leki przeciwzapalne w wielu chorobach.

Dotychczas (dane dotyczą roku 2012) w ramach importu docelowego Departament Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia procedował w sprawie leku Cortef w liczbie jak poniżej:

- Liczba wniosków - refundacja - 250
- Liczba zgód na sprowadzenie – 316 (liczba zaakceptowanych opakowań)
- Liczba zgód na refundację - 221

Efektywność kliniczna

W związku z faktem, że hydrokortyzon wprowadzany był do obrotu w roku 1980, gdy nie wdrożono jeszcze obecnych standardów wykazywania efektywności klinicznej, odnalezione badanie kliniczne jest niskiej jakości. Siła dowodów naukowych dla badania dotyczącego hydrokortyzonu w analizowanym wskazaniu jest więc niska. Badanie to uzyskało 1 punkt w skali Jadad (brak randomizacji, brak zaślepienia, opisana utrata pacjentów z badania).

Poniżej przedstawiono wyniki i wnioski z badania Dauber 2010, porównującego terapię hydrokortyzonem z deksametazonem (komparator dostępny na terenie Polski). Badanie Dauber 2010 było badaniem typu cross-over. Do badania włączono 5 nieletnich pacjentów, poniżej 8 roku (wiek kostny), którzy nie weszli jeszcze w okres dojrzewania, z klasyczną postacią wrodzonego przerostu nadnerczy z utratą soli, spełniających kryteria włączenia.

Celem badania było wykazanie skuteczności deksametazonu w pojedynczej dobowej dawce nocnej, w porównaniu z terapią standardową hydrokortyzonem w trzech podzielonych dawkach dobowych. Schemat dawkowania w badaniu opierał się w pierwszej fazie na dawkowaniu hydrokortyzonu zgodnie z indywidualnymi zaleceniami prowadzącego endokrynologa. Hydrokortyzon był podawany trzy lub dwa razy dziennie, o 8:00, 15:00 i 22:00 lub 8:00 i 22:00 wraz z fludrokortyzonem. Między 2 – 8 tygodniem od początku badania pacjenci przyjmowali deksametazon przez 3 kolejne dni w dawce odpowiadającej 1 / 50 dawki hydrokortyzonu, podawanej jednorazowo na noc o godzinie 22:00. Analizowano próbki krwi pod względem stężenia ACTH, 17-OH-progesteronu i androstendionu oraz stężenie innych metabolitów w moczu. Wykazano że terapia nocną dawką deksametazonu korzystnie wpływała na obniżenie porannego skoku ACTH i hormonów nadnerczy. Wskazano również, iż stężenie ACTH i innych metabolitów zależy od schematu dawkowania leków. Wskazano także na konieczność przeprowadzenia dalszych badań, dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności długoterminowego podawania deksametazonu pacjentom poniżej 8 roku życia.

Bezpieczeństwo stosowania

Producent wskazuje na następujące działania niepożądane, bez uwzględnienia częstości ich występowania:

- zaburzenia płynów i elektrolitów: zatrzymanie sodu, zatrzymanie płynów, zastoinowa niewydolność serca, zasadowica hipokaliemiczna, nadciśnienie.
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: osłabienie mięśni, miopatia, utrata masy mięśniowej, osteoporoza, zerwanie ścięgna, szczególnie ścięgna Achillesa, złamania kompresyjne kręgow, aseptyczna martwica głowy kości udowej i ramiennej, patologiczne złamania kości długich.
- zaburzenia przewodzenia pokarmowego: wrzody żołądka z możliwością perforacji i krwotoku, zapalenie trzustki, wzdęcia, wrzodziejące zapalenie przełyku, wzrost aktywności

aminotransferazy alaninowej (ALT, AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AST, AspAT), i fosfatazy alkalicznej powinien być monitorowany podczas leczenia kortykosteroidami.

- zaburzenia dermatologiczne: utrudnione gojenie ran, cienka delikatna skóra, wybroczyny, rumień twarzy, zwiększone pocenie, może hamować reakcje testów skórnych.
- zaburzenia neurologiczne: bóle i zawroty głowy, podwyższone ciśnienie śródczaszkowe, drgawki.
- zaburzenia wewnątrzwydzielnicze: rozwój choroby Cushinga, zatrzymanie wzrastania u dzieci, wtórne zahamowanie reakcji kory nadnerczy i przysadki, szczególnie w okresach wzmożonego stresu, jak również urazów, zabiegów chirurgicznych lub choroby, zaburzenia miesiączkowania, zmniejszona tolerancja węglowodanów, przejawy utajonej cukrzycy, zwiększone zapotrzebowanie na insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące u chorych na cukrzycę.
- zaburzenia oczne: zaćma, zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe, jaskra, wytrzeszcz.
- zaburzenia metaboliczne: ujemne saldo azotu z powodu zwiększonego katabolizmu białek

Stosunek kosztów do efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika

Nie oszacowano wpływu na budżet płatnika publicznego z powodu braku danych.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono cztery rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy (Grinten 2011, Endocrine Society 2011, Bonfig 2009, CAH Working Group 2008).

Wszystkie rekomendacje pozytywnie oceniały stosowanie hydrokortyzonu w powyższych wskazaniach. Hydrokortyzon zalecany jest zarówno w leczeniu dzieci, jak i dorosłych. Zalecany jest również w leczeniu kobiet w ciąży z uwagi na to, że nie przenika do łożyska.

H.L. Claahsen-van der Grinten a, N.M.M.L. Stikkelbroeck, B.J. Otten, A.R.M.M. Hermus (Grinten 2011) - Leczenie wrodzonego przerostu nadnerczy wywołanego niedoborem 21-hydroksylazy u dzieci, nastolatków i dorosłych

Zadaniem terapii GC jest substytucja braku naturalnego kortyzolu, a przez to supresja produkcji androgenów. W warunkach idealnych dawkowanie GC powinno być skorelowane z naturalnym dobowym wahaniami poziomu hormonów w organizmie (niski poziom w godzinach nocnych, wzrost poziomu od ok. godziny 4: 00 i max ok. godziny 8:00). W związku z trudnościami w odzwierciedleniu dobowego poziomu hormonu rekomendowane są dwie strategie dawkowania:

1. Największa dawka w godzinach rannych
2. Największa dawka przed snem – tzw. „odwrócony rytm dobowy”

Rekomendowane dzienne dawki hydrokortyzonu:

- U dzieci: 10 – 15 mg / m² w 3 dawkach na dzień
- U dorosłych: 15 – 25 mg w 2 – 3 dawkach na dzień

An Endocrine Society (P.W. Speiser, R. Azziz, L.S. Baskin, L. Ghizzoni, T.W. Hensle, D.P. Merke, H.F.L. Meyer-Bahlburg, W.L. Miller, V.M. Montori, S.E. Oberfield, M. Ritzen, P.C. White (Endocrine Society 2011) - Leczenie wrodzonego przerostu nadnerczy wywołanego niedoborem 21-hydroksylazy

Dawka GC powinna być minimalna, taka by zapobiec powstawaniu syndromu Cushinga. Rekomenduje się podawanie MC oraz soli spożywczej u dzieci z klasyczną postacią CAH. Nie rekomenduje się usuwania operacyjnego nadnercza.

Leczenie prenatalne:

- Rekomenduje się, aby utrzymać status leczenia prenatalnego jako leczenie eksperymentalne, w związku z czym nie rekomenduje się konkretnych schematów leczenia.
- Sugeruje się, aby leczenie prenatalne prowadzone było w zgodzie z protokołami zatwierdzonymi przez Institutional Review Boards w ośrodkach zdolnych do zbierania wyników terapii możliwie największej liczby pacjentów, tak, aby ryzyko oraz korzyści takiego leczenia mogły zostać zdefiniowane bardziej precyzyjnie [niska jakość]

Leczenie pacjentów z klasyczną postacią CAH w okresie wzrastania:

- Rekomenduje się terapię hydrokortyzonem w tabletkach [umiarkowana jakość]
- Nie rekomenduje się stosowania hydrokortyzonu w postaci zawiesin doustnych oraz nie rekomenduje się stosowania GC o przedłużonym działaniu [niska jakość]
- Rekomenduje się monitorowanie u pacjentów oznak zawyżonej dawki GC, jak również niewystarczającej supresji androgenów [niska jakość]
- Rekomenduje się leczenie pacjentów z klasyczną postacią CAH fludrokortyzonem oraz suplementacją chlorku sodu w okresie po narodzeniu oraz wczesnego dzieciństwa [niska jakość]
- Rekomenduje się zwiększenie dawki GC u pacjentów z CAH w przypadku choroby przebiegającej z gorączką ($>38,5^{\circ}\text{C}$), chorób układu pokarmowego przebiegających z odwodnieniem, operacji chirurgicznych w całkowitym znieczuleniu oraz rozległych urazów [niska jakość]
- Nie rekomenduje się zwiększania dawki GC w okresach wzmożonej aktywności umysłowej, stresu emocjonalnego, mniejszych chorób oraz przed wysiłkiem fizycznym [niska jakość]
- Rekomenduje się monitorowanie leczenia poprzez stałe monitorowanie poziomu hormonów [bardzo niska jakość]
- Nie zaleca się supresji wydzielania naturalnych hormonów nadnerczy w celu ograniczenia niekorzystnych efektów wynikających ze stosowania wysokich dawek leków [niska jakość]

Leczenie dorosłych pacjentów z klasyczną postacią CAH:

- Rekomenduje się stosowanie hydrokortyzonu lub innych długodziałających GC u pacjentów dorosłych z klasyczną postacią CAH [bardzo niska jakość]

W. Bonfig, S.B.D. Pozza, H. Schmidt, P. Pagel, D. Knorr, H.P.Schwarz (Bonfig 2009) - Leczenie wrodzonego przerostu nadnerczy wywołanego niedoborem 21-hydroksylazy

Rekomenduje się, aby dawka hydrokortyzonu u pacjentów:

- w okresie dojrzewania nie przekraczała $17 \text{ mg} / \text{m}^2$ - wrażliwość na GC jest jednak wartością zmienną, w związku z czym terapia powinna być modyfikowana w zależności od potrzeb indywidualnego pacjenta
- w okresie dzieciństwa mieściła się pomiędzy $10 - 15 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{dzień}$ - możliwe jest zwiększenie dawki do $25 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{dzień}$ w początkowej fazie leczenia.

LWPES/ESPE CAH Working Group (CAH Working Group 2008) - Leczenie wrodzonego przerostu nadnerczy wywołanego niedoborem 21-hydroksylazy u dzieci

Leczenie prenatalne:

- Leczenie płodów z nieklasyczną postacią CAH nie jest rekomendowane.
- Leczenie klasycznej postaci CAH prenatalnie przy pomocy deksametazonu (przechodzi do łożyska) budzi kontrowersje.
- Wczesne rozpoczęcie leczenia ma znaczenie dla postępu wirylizacji narządów płciowych i całkowicie ją zahamowała w 85% przypadków.

Leczenie pacjentów z CAH:

- Najważniejszym zadaniem jest odpowiednie symulowanie naturalnego rytmu wydzielania hormonów w organizmie ludzkim.

- U dzieci rekomendowana jest dawka 10 – 15 mg / m² / dzień podzielona na 3 dawki dzienne i nie powinna ona przekroczyć 25 mg / m² / dzień. Nie zaleca się stosowania roztworów hydrokortyzonu. Zaleca się stosowanie tabletek: całych, podzielonych lub rozkruszonych. Hydrokortyzon rekomendowany jest jako lek pierwszego wyboru. Zwiększenie dawki hydrokortyzonu w okresie dzieciństwa może wpływać ujemnie na wzrastanie. Mimo, że hydrokortyzon zalecany jest w leczeniu dzieci po zakończeniu okresu wzrastania, może być on zastąpiony dłużej działającymi GC, takimi jak prednizon, prednizolon, deksametazon. Leki te mają ujemnie wpływać na mineralizację kości w porównaniu z hydrokortyzonem.
- Wszyscy pacjenci z klasyczną postacią CAH powinni być również leczeni fludrokortyzonem. Terapia łączona redukuje poziom wazopresyny i ACTH a także zapotrzebowanie organizmu na GC.
- Zaleca się suplementację solą spożywczą dawką 1 – 3 g / dzień podzieloną w posiłkach.
- W sytuacjach zwiększonego zapotrzebowania na kortyzon zaleca się zwiększenie dawki 2-3 krotnie.

Nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do refundacji hydrokortyzonu w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych.

Podstawa prawna rekomendacji:

Rekomendacja nr 21/2013 w sprawie zasadności wydania zgody na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon), tabletki 10 mg, we wskazaniu: wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 09.01.2013 r. (MZ-PLD-460-17184-6/AL/12), uzupełnionego pismem z dnia 24.01.2013 r. (MZ-PLD-460-17875-1/AL/13) oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 29/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon) we wskazaniu: leczenie wrodzonego przerostu nadnerczy z utratą soli.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon) we wskazaniu: leczenie wrodzonego przerostu nadnerczy z utratą soli.
2. Raport Nr: AOTM-RK-0431-1/2013 Cortef (hydrokortyzon) tabletki 10 mg, we wskazaniach: leczenie wrodzonego przerostu nadnerczy z utratą soli oraz wielohormonalnej niedoczynności przysadki. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.