



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

Rada uważa za zasadne refundowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon) tabl. 10 mg, we wskazaniu: leczenie wrodzonego przerostu nadnerczy z utratą soli.

Uzasadnienie

Jest to lek standardowy i ratujący życie w ww. chorobie. 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 tabl. 20 mg hydrokortyzonu, co u dzieci bardzo utrudnia właściwe dawkowanie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon) we wskazaniach: wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli oraz wielohormonalna niedoczynność przysadki. Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA). Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli (postać klasyczna) jest postacią klasyczną wrodzonego przerostu nadnerczy, przy całkowitym braku 21-hydroksylazy, spowodowanym mutacją genu CYP21 i charakteryzuje się niedoborem kortyzolu i nadmiernym wydzielaniem androgenów nadnerczowych z powodu niehamowanego wzrostu ACTH.

Niedoczynność przysadki to zespół objawów związanych z niedoborem jednego lub kilku hormonów przysadkowych. Niedobór wszystkich hormonów przysadkowych - to całkowita niedoczynność przysadki (panhypopituitarismus).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Cortef 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.



Alternatywne technologie medyczne

W toku przeszukiwań strony EMA, odnaleziono lek zawierający tę samą substancję czynną co Cortef – Plenadren (hydrokortyzon) tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 5 mg oraz 20 mg. Uwalnianie hydrokortyzonu z tabletek Plenadren ma za zadanie naśladować naturalne zmiany wydzielania hydrokortyzonu w organizmie ludzkim, które nasilone jest wczesnym porankiem i maleje w ciągu dnia, osiągając minimum w godzinach nocnych. Plenadren posiada rejestrację w leczeniu niewydolności nadnerczy u dorosłych.

Poza tym, na rynku brytyjskim dostępny jest lek Hydrocortisone 10MG i Hydrocortisone 20MG (Auden Mckenzie (Pharma Division) Ltd), będący analogiem leku Cortef. Został on zarejestrowany w maju 2007 jako analog leku Hydrocortone 10 mg i 20 mg (Merck Sharp & Dohme Ltd), który został zarejestrowany na terenie Wielkiej Brytanii w lutym 1989 roku we wskazaniu leczenia niewydolności nadnerczy oraz przed zabiegiem i podczas poważnego urazu lub choroby u pacjentów z rozpoznąną niewydolnością nadnerczy (MHRA 2007).

W praktyce klinicznej, oprócz hydrokortyzonu we wnioskowanych wskazaniach stosuje się również inne, dłużej działające glikokortykosteroidy, m.in. prednizon, prednizolon lub deksametazon.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Odnaleziono wyniki jednego badania, porównującego terapię hydrokortyzonem z deksametazonem (komparator dostępny na terenie Polski) badanie Dauber 2010. 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.

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 przewodu 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

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie dotyczy.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne, dotyczące leczenia chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy (Grinten 2011, Endocrine Society 2011, Bonfig 2009, CAH Working Group 2008) oraz 2 rekomendacje dotyczące leczenia chorych z wielohormonalną niedoczynnością przysadki (Schneider 2007, Becker 2002). 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.

W leczeniu pacjentów po okresie wzrastania zaleca się stosowanie innych niż hydrokortyzon glikokortykosteroidów, takich jak prednizon, prednizolon lub deksametazon. Mają one dłuższy czas działania, przez co mogą być rzadziej dawkowane, np. raz dziennie zamiast 2-3 razy dziennie. Głównym wyzwaniem terapii jest możliwie dokładne odtworzenie naturalnego dobowego rytmu wydzielania kortyzolu w organizmie człowieka, co jest szczególnie ważne u dzieci, aż do zakończenia etapu wzrastania.

Dodatkowe uwagi Rady

Nie dotyczy.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.



Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-RK-0431-1/2013, „Cortef (hydrokortyzon) tabletki 10 mg, we wskazaniach: leczenie wrodzonego przerostu nadnerczy z utratą soli oraz wielohormonalnej niedoczynności przysadki”, styczeń 2013.