



## Rekomendacja nr 22/2013

### 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: wielohormonalna niedoczynność przysadki

**Prezes Agencji rekomenduje** uznanie za zasadne wydawanie zgód na refundację ze środków publicznych produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon), tabletki 10 mg, we wskazaniu leczenie wielohormonalnej niedoczynności przysadki.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, podziela Stanowisko Rady Przejrzystości<sup>1</sup>, iż dzieci z wielohormonalną niedoczynnością przysadki 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: wielohormonalna niedoczynność przysadki, 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



Niedoczynność przysadki to zespół objawów związanych z niedoborem jednego lub kilku hormonów przysadkowych. Niedoczynność może być wynikiem uszkodzenia samej przysadki albo podwzgórza, a znacznie rzadziej wyrazem wad wrodzonych lub rozwojowych. Wyróżnia się następujące przyczyny niedoczynności przysadki:

- nowotwory: przysadki (gruczolaki, torbiele), podwzgórza (czaszkogardlak, zarodczak), okolicy skrzyżowania wzrokowego (oponiak, glejak), przerzuty nowotworowe (najczęściej raka piersi);
- urazy czaszki i uszkodzenia jatrogenne: pourazowe uszkodzenie podwzgórza lub szypuły przysadki, śródoperacyjne uszkodzenie szypuły lub przysadki, popromienna martwica lub uszkodzenie podwzgórza lub przysadki;
- zaburzenia naczyniopochodne: poporodowa martwica przysadki (zespół Sheehana), udar przysadki, tętniak tętnicy szyjnej wewnętrznej;
- zmiany zapalne i naciekowe: ziarniakowe w przebiegu sarkoidozy, gruźlicy, kiły, histiocytozy, ziarniakowatości z zapaleniem naczyń (Wegenera), zapalenie limfocytowe (autimmunologiczne), zapalenie mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych;
- zaburzenia wrodzone lub rozwojowe: niedorozwój części gruczołowej lub szypuły przysadki, przepukliny mózgowia (m.in. zespół pustego siodła)
- izolowane niedobory hormonów: GH, gonadotropin (w przebiegu zespołu Kallmanna – brak GnRH), izolowane niedobory ACTH, TSH i PRL (bardzo rzadko) (Szczeklik 2012).

Obraz kliniczny niedoczynności przysadki zależy od wieku, w którym wystąpiła, etiologii i czasu trwania choroby oraz zakresu niedoborów hormonalnych. Jeżeli niedoczynność przysadki powstaje w życiu płodowym lub w pierwszych latach po urodzeniu, z reguły w pierwszej kolejności pojawia się upośledzenie komórek somatotropowych.

W przypadku niedoboru GH już od 1 r.ż. obserwuje się zmniejszenie szybkości wzrastania, drobne ręce i stopy oraz stosunkowo duże, wypukłe czoło (zaburzona proporcja między twarzoczaszką i mózgowczaszką). U osób dorosłych objawy niedoboru GH są zazwyczaj słabiej wyrażone.

Nagły niedobór ACTH jest bezpośrednim zagrożeniem dla życia. Przyczyną ujawnienia się niedoboru ACTH może być nagłe zwiększenie zapotrzebowania na GC w sytuacji stresu lub zakażenia. Niedobór TSH prowadzi do wtórnej niedoczynności tarczycy, niedobór gonadotropin wywołuje hipogonadyzm a niedobór prolaktyny jest przyczyną zahamowania laktacji i zdarza się najczęściej w przebiegu poporodowej martwicy przysadki (zespół Sheehana) (Szczeklik 2012).

Według oszacowań w polskiej populacji wielohormonalna niedoczynność przysadki (WNP) jest rzadka i występuje z częstością zbliżoną do 1 na 100 000. W grupie 51 dzieci z WNP główną składową był niedobór hormonu wzrostu, w dalszej kolejności deficyt gonadotropin (35 z 51), a dopiero po nich niedobór TSH (31 z 51), ACTH (17 z 51) i prolaktyny (2 z 51) (Kucharska 2012).

#### **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 (Szczeklik 2012).

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 (Szczeklik 2012).

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez ekspertów klinicznych obecnie w Polsce do leczenia stosuje się preparat hydrokortyzon w tabletkach po 20 mg. Dla najmłodszych pacjentów wykonuje aptecznie proszki z małą dawką hydrokortyzonu (2 – 4 mg / dawka). W terapii substytucyjnej osi

przysadki (tarczyca) stosuje się preparaty GH, desmopresynę, syntetyczne preparaty hormonów tarczycy, hydrokortyzon, testosteron.

### **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**

Nie odnaleziono badań dotyczących wnioskowanego wskazania.

### **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 przewodu pokarmowego: wrzody żołądka z możliwością perforacji i krwotoku, zapalenie trzustki, wzdęcia, wrzodziejące zapalenie przełyku, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT, AIAT), 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 dwie rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania 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.

### **H. J. Schneider, G. Aimaretti, I. Kreitschmann-Andermahr, G.-K. Stalla, E. Ghigo (Schneider 2007)**

Z uwagi na to, że niedobór GC może stanowić zagrożenia dla życia, terapia zastępcza powinna być rozpoczęta jak najszybciej po rozpoznaniu niedoboru hormonów. Zaleca się następujące dawkowanie hormonów w terapii zastępczej przy niedoborze ACTH:

- 10 – 25 mg hydrokortyzonu dziennie (w 2 – 3 dawkach na dzień)
- 25 – 37,5 mg octanu kortyzonu.
- 100 – 150 mg / dzień - w sytuacjach zwiększonego zapotrzebowania (operacja chirurgiczna, infekcja, itp.)

Należy leczyć najniższą niezbędną dawką eliminującą objawy choroby. Należy zwiększyć dawkę w okresie ciąży.

### **Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, K.L. Becker, C.R. Kahn, R.W. Rebar Lippincott Williams & Wilkins Publishers (Becker 2002)**

Lekarz powinien przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne pacjenta i podjąć leczenie wyłącznie w sytuacji, gdy poziom hormonów znajduje się na pograniczu normy lub poniżej jej. W sytuacji, gdy niedobór hormonów przysadki skorelowany jest z drugorzędowym niedoborem hormonów obwodowych, zaleca się substytucję hormonów obwodowych np. kortyzolu zamiast hormonów przysadki, w tym przypadku ACTH.

Substytucja glikokortykosteroidów:

Kortyzol (np. hydrokortyzon) lub kortyzon może być użyty w terapii zastępczej. Kortyzol stosowany jest w niedoczynności nadnerczy i zazwyczaj podawany jest w dawce 30 mg / dzień podzielonej na dwie dawki dobowe (20 mg rano oraz 10 mg wieczorem). Pacjenci o niskiej masie mogą przyjmować kortyzol w dawce 20 mg dziennie (dwie dawki po 10 mg). Takie dawkowanie przewyższa naturalną sekrecję dzienną kortyzonu, lecz dawkowanie takie uwzględnia straty w absorpcji leku oraz obniżoną wydajność hormonu wynikającą w braku odzwierciedlenia naturalnego rytmu jego wydzielania. Kortyzon jest stosowany zamiennie z kortyzolem, przy uwzględnieniu zasady, że 25 mg kortyzonu odpowiada 20 mg kortyzolu. Kortyzol jest preferowany u pacjentów z chorobami wątroby z uwagi na to, że transformacja kortyzonu do kortyzolu przebiega w tym organie.

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

### **Podstawa prawna rekomendacji:**

Rekomendacja nr 22/2013 w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon), tabletki 10 mg, we wskazaniu: wielohormonalna niedoczynność przysadki 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 wielohormonalnej niedoczynności przysadki.

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon) we wskazaniu: leczenie wielohormonalnej niedoczynności przysadki
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