



**Rekomendacja nr 95/2013
z dnia 29 lipca 2013 r.
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu
leczniczego Metopirone (metyraponum) tabletki á 250 mg we
wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny
zespół Cushinga**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Metopirone (metyraponum), tabletki á 250 mg, we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację Metopirone (metyraponum), tabletki á 250 mg, we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga.

Metopirone jest produktem leczniczym, skutecznie obniżającym poziom kortyzolu u pacjentów w przedmiotowych wskazaniach oraz lekiem przydatnym w celach diagnostycznych. Na temat finansowania preparatu Metopirone (metyraponum), tabletki á 250 mg, we wnioskowanych wskazaniach, wypowiedzieli się pozytywnie wszyscy eksperci.

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Metopirone (metyraponum) nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA). Produkt może być sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Problem zdrowotny

Zespół Cushinga (ZC; ICD 10: E24) jest zespołem objawów klinicznych wynikających z nadmiaru glikokortykosteroidów (GKS).

Zespół Cushinga niezależny od wydzielania kortykotropiny (ACTH)- postać nadnerczowa (pierwotna nadczynność nadnerczy)- stanowi 15-20% przypadków endogennego ZC. Do jego przyczyn należą:



autonomiczny guz albo mnogie guzy kory nadnerczy (KN), gruczolak albo rak, zmiany rozrostowe nadnerczy (makro- i mikroguzki) i aktywująca mutacja receptora melanokortynowego MC2.

Postać zależna od ACTH - wtórna nadczynność nadnerczy, Choroba Cushinga, to stan hiperkortyzolemii spowodowany nadmiernym wydzielaniem ACTH przez gruczolak przysadki; stanowi ok. 70% przypadków endogenego ZC. Wśród jego przyczyn leżą: postać przysadkowa (najczęściej), zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej oraz zespół ektopowego wydzielania podwzgórzowej kortykoliberyny (CRH). C

Choroba Cushinga jest najczęstszą przyczyną endogennej hiperkortyzolemii; jej częstość występowania w populacji europejskiej szacuje się na 30/mln, a roczną zapadalność na 2-3/mln. Szczyt zachorowań przypada na 20-30 rok życia, 4-8 krotnie częściej chorują kobiety. U dzieci choroba występuje rzadko, do 10 roku życia sporadycznie (stanowiąc w tej grupie najrzadszą przyczynę hiperkortyzolemii). Rozpoznawalność choroby Cushinga wzrasta wraz z postęпами diagnostyki.

W egzogennym Zespole Cushinga, stanie spowodowanym lekami glikokortykosteroidowymi, do klasycznych zmian somatycznych należą: otyłość centralna, zaokrąglenie i zaczerwienienie (plethora) twarzy, zaniki mięśni oraz czerwono sine rozstępy skóry. Częste zaburzenia metaboliczne to: upośledzona tolerancja glukozy lub cukrzyca, dyslipidemia osteoporoza i hipokaliemia. Objawy choroby Cushinga związane są głównie z hiperkortyzemią, nie zaś z obecnością guza śródsiobłowego, ponieważ występujące mikrogruczolaki przysadki nie wywołują objawów neurologicznych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Metopirone (metyraponum, metyrapon, kod ATC: V04CD01), należy do grupy farmakoterapeutycznej: Inne środki diagnostyczne, Testy czynnościowe przysadki. Farmakologiczny mechanizm działania preparatu polega na blokowaniu w warstwie pasmowatej kory nadnerczy przemiany 11-deoksykortyzolu (11DK) do kortyzolu i przemiany deoksykortykosteronu (DOC) do kortykosteronu. Metopirone powoduje hamowanie enzymatycznej hydroksylacji w pierścieniu steroidowym (przy udziale 11 β -hydroksylazy), tym samym obniżając stężenie kortyzolu i poprzez sprzężenie zwrotne zwiększając wydzielanie ACTH, stymulującego syntezę steroidów nadnerczowych. Ponieważ dalszy metabolizm steroidów nadnerczowych jest zablokowany przez obecność metopirone, gromadzą się one w organizmie.

Alternatywna technologia medyczna

Ketokonazol, mitotan, pasireotyd, kabergolin, radioterapia, leczenie operacyjne.

Skuteczność kliniczna

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 10 publikacji (badania obserwacyjne i opisy przypadków) w odniesieniu do terapii metopirone we wnioskowanych wskazaniach. Lek był skutecznie stosowany do obniżania poziomu kortyzolu w populacji pacjentów cierpiących na ACTH-zależny i ACTH-niezależny zespół Cushinga. Dawka produktu była dostosowywana do pacjenta na podstawie odpowiedzi na leczenie oraz występujących działań niepożądanych i wynosiła od 0,5 do 6 g/d (w 3-4 dawkach, najlepiej po posiłku celem uniknięcia zaburzeń ze strony układu pokarmowego). Preparat stosowany jest w trakcie przygotowania pacjentów do zabiegu operacyjnego, jak i jako leczenie podstawowe u osób z przeciwwskazaniami do tego typu zabiegów. Podawanie Metopirone skutecznie obniżało stężenie kortyzolu we krwi pacjentów, niezależnie od etiologii Zespołu Cushinga.

Bezpieczeństwo stosowania

Metopirone wykazuje dobry profil tolerancji i bezpieczeństwa. W analizowanych badaniach raportowano: okresową niedoczynność nadnerczy, objawiającą się: nudnościami, wymiotami, hipotensją mięśni szkieletowych, hipoglikemią; niedobory potasu; obrzęk; wysypkę; zawroty głowy; hirsutyzm; świąd; nudności; senność; ataksję i zaburzenia mowy.

Zgodnie z informacjami z charakterystyki produktu leczniczego, do działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem leku należą: ze strony układu pokarmowego- nudności i wymioty (niezbyt często), ból brzuszny (rzadko); ze strony centralnego układu nerwowego- zawroty głowy,

bóle głowy, sedacja (niezbyt często); ze strony układu krążenia- niedociśnienie tętnicze (niezbyt często); ze strony skóry- reakcje alergiczne, wysypki (rzadko); ze strony układu endokrynnego: rzadko- hirsutyzm i niedoczynność nadnerczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W 2012 r., łączna kwota zgód na import docelowy produktu wyniosła 8 690,00 PLN netto (sprowadzono 15 op. á 100 sztuk), natomiast w bieżącym roku- 42 281,00 PLN netto (17 op. á 100 sztuk).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14 czerwca 2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18536-29/AL/13), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Metopirone (metyraponum), tabletki á 250 mg we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 149/2013 z 29 lipca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Metopirone (metyraponum) tabletki á 250 mg we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 149/2013 z 29 lipca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Metopirone (metyraponum) tabletki á 250 mg we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga.
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Metopirone (metyraponum) tabletki á 250 mg we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga (Nr: AOTM -RK-0431-10/2013)