



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 414/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Metopirone (metyraponum) we wskazaniu: zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24.3)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Metopirone (metyraponum), kapsułki miękkie, 250 mg, we wskazaniu: zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24.3).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zgodnie z przedmiotowym zleceniem MZ, wnioskowana terapia dotyczy „leczenia pacjenta z zespołem ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24.3), leczonego dotychczas analogami somatostatyny i metyraponem. Obraz kliniczny pacjenta przemawia za rozpoznaniem neuroendokrynnego nowotworu o nieokreślonym punkcie wyjścia z przerzutami do wątroby. Ze względu na naciek nowotworowy nie jest możliwe przeprowadzenie obustronnej adrenalektomii”.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Metopirone jest rzadko stosowany, ale skutecznie obniża poziom kortyzolu u pacjentów z ACTH-zależnym i ACTH-niezależnym zespołem Cushinga. Lek także jest przydatny w celach diagnostycznych (testy czynnościowe przysadki). Endogenny zespół Cushinga jest schorzeniem o ciężkim przebiegu i złym rokowaniu. Podstawowym sposobem terapii jest leczenie chirurgiczne, które jednak nie zawsze jest możliwe, a niekiedy okazuje się nieskuteczne. Celem leczenia farmakologicznego, stosowanego w przygotowaniu do zabiegu chirurgicznego oraz w przypadkach niemożliwości lub nieskuteczności jego wykonania, jest obniżenie podwyższonego poziomu kortyzolu we krwi. Stosuje się w tym celu inhibitory steroidogenezy, do których przede wszystkim należy metyrapon. Metyrapon blokuje w warstwie pasmowatej kory nadnerczy przemianę 11-deoksykortyzolu (11DK) do kortyzolu, a deoksykortykosteronu



(DOC) do kortykosteronu przez hamowanie enzymatycznej hydroksylacji w pierścieniu steroidowym (przy udziale 11 β -hydroksylazy), a tym samym obniża stężenie kortyzolu i poprzez sprzężenie zwrotne zwiększa wydzielanie ACTH.

Bezpieczeństwo stosowania

W publikacji Daniel 2015 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo działania metyraponu w kontrolowaniu nadmiaru kortyzolu u pacjentów z zespołem Cushinga. W zakresie bezpieczeństwa odnotowano, iż zdarzenia niepożądane wystąpiły u 25% pacjentów i były to przeważnie: łagodne zaburzenia żołądkowo-jelitowe (23%) i zawroty głowy (7%). Zwykle w ciągu 2 tygodni od wprowadzenia leczenia metyraponem (średnia dawka metyraponu aplikowana pacjentom wynosiła 1600 mg) lub zwiększenia dawki, zdarzenia niepożądane ustępowały. Odsetek zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych dłużej niż 6 miesięcy wynosił 11% (4/38 pacjentów). Nie odnotowano ani jednego przypadku zgonu spowodowanego zdarzeniem niepożądany. W 12 przypadkach (23%) podawanie metyraponu zostało chwilowo lub trwale zatrzymane, ponieważ w 11/12 przypadków zauważono znaczną poprawę w ustąpieniu objawów zespołu Cushinga, zaś w 1 przypadku objawy utrzymywały się nadal, ale stały się mniej nasilone.

Działania niepożądane metyraponu na podstawie danych pochodzących z dokumentacji PSUR o zidentyfikowanym ryzyku to: niedoczynność nadnereczy oraz nadciśnienie tętnicze. Do ryzyka potencjalnego zaliczono natomiast: niewydolność szpiku, alergiczne zapalenie skóry i zakażenia oportunistyczne.

Zgodnie z ChPL do często występujących działań niepożądanych metyraponu należą: zawroty głowy, sedacja, ból głowy, obniżenie ciśnienia tętniczego, nudności oraz wymioty.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Metopirone został zarejestrowany zgodnie z wymaganiami europejskiego prawa farmaceutycznego, co oznacza, że relacja korzyści do ryzyka ocenianej terapii jest pozytywna.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt dla NFZ refundacji 3 miesięcy terapii lekiem Metopirone (300 kapsułek miękkich, rzeczywisty czas leczenia 12 tygodni) wynosi: ██████████.

Ze względu na niewielkie prawdopodobieństwo zastosowania u pacjentki technologii alternatywnej tj. ketokonazolu, odstąpiono od przeprowadzenia porównań.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta to [REDACTED]

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W leczeniu farmakologicznym najczęściej stosowanymi produktami leczniczymi mającymi na celu zredukowanie uciążliwych i zagrażających życiu objawów towarzyszących zespołowi Cushinga działającymi poprzez obniżenie poziomu kortyzolu, są: metyrapon i ketokonazol. Mechanizm ich działania jest zbliżony do siebie. Spośród leków wymienionych jako potencjalna alternatywa dla metyraponu tylko Ketoconazole HRA ma zarejestrowane wskazanie w endogennym zespole Cushinga u dorosłych i młodzieży > 12 r.ż. [ChPL Ketoconazole HRA.

Metyrapon ma zarejestrowane wskazanie: endogenny zespół Cushinga [ChPL Metopirone]. Pacjentka była leczona metyraponem na oddziale szpitalnym i uzyskano zadowalającą poprawę kliniczną, wyrównanie dyselektolitemii oraz obniżenie kortyzolemii. Wobec wyczerpania możliwości terapeutycznych zdecydowano o kontynuacji terapii metyraponem.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: WS.422.3.2019 „Metopirone (metyraponum) we wskazaniu: zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24.3)”. Data ukończenia: 12 grudnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Laboratoire HRA Pharma.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Laboratoire HRA Pharma o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Laboratoire HRA Pharma.