



## Opinia nr 110/2019

z dnia 20 grudnia 2019 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019, poz. 784 z późn. zm ) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Metopirone (metyraponum) we wskazaniu: zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Metopirone (metyraponum), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu: zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono 1 badanie retrospektywne Daniel 2015 oraz 8 opisów przypadków (Familiar 2019, Liu 2019, Inoue 2018, Iwayama 2018, Seki 2018, Rajeev 2014, Schalin-Jantii 2012, Kondo 2010).

Wyniki badania Daniel 2015 wykazały spadek wartości kortyzolu w surowicy oraz średniej krzywej dobowej kortyzolu we wszystkich analizowanych podgrupach (monoterapia metyraponem, monoterapia przedoperacyjna metyraponem, monoterapia metyraponem jako II linia leczenia, długoterminowa monoterapia metyraponem, terapia skojarzona metyraponem i glikokortykosteroidami). W analizie bezpieczeństwa, odnotowano, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: łagodne zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zawroty głowy.

Interpretując wyniki analizy klinicznej należy mieć na względzie jej ograniczenia, wynikające w głównej mierze z jakości i ilości dostępnych dowodów, ocenianych punktów końcowych, jak



również różnic w charakterystyce pacjentów uczestniczących w badaniach i populacji docelowej wynikającej ze zlecenia Ministra Zdrowia.

Wytyczne kliniczne umiejscawiają ocenianą technologię w panelu leków zalecanych do stosowania u pacjentów z zespołem Cushinga.

Jednocześnie podkreślenia wymaga, że produkt leczniczy Metopirone nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA). W związku z powyższym tryb ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) nie wydaje się być właściwy.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Metopirone (metyraponum), kapsułki miękkie á 250 mg we wskazaniu: zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Zespół Cushinga (ang. *Cushing's Syndrome*) to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru glikokortykosteroidów w organizmie chorego. Nadmiar hormonu może mieć pochodzenie:

- endogenne – obejmuje wszystkie przypadki nadmiernego wydzielania glikokortykosteroidów przez korę nadnerczy, niezależnie od przyczyny tego zaburzenia. Zaburzenia endogenne dzielą się na:
  - zależne od ACTH (wtórna nadczynność nadnerczy) – wyróżnia się:
    - postać przysadkową (nadmierne wytwarzanie ACTH przez przysadkę) zwaną chorobą Cushinga;
    - zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej;
    - zespół ektopowego wydzielania kortykoliberyny;
  - niezależne od ACTH, stanowiące postać nadnerczową nadczynności (pierwotna nadczynność nadnerczy);
- egzogenne – spowodowane przyjmowaniem leków glikokortykosteroidowych.

Zespół Cushinga zależny od ACTH stanowi 80–85% przypadków endogennego ZC, z czego 75–80% to przypadki choroby Cushinga, natomiast 15–25% przypadków jest zależne od ektopowego wydzielania ACTH. Choroba Cushinga występuje częściej u kobiet, w stosunku 3–4:1, natomiast zespół ektopowego wydzielania ACTH nie jest zależny od płci.

Do klasycznych objawów zespołu Cushinga zaliczamy:

- objawy podmiotowe: ból i zawroty głowy; chwiejność emocjonalna: depresja, euforia, stany psychotyczne; osłabienie mięśniowe, niska tolerancja wysiłku; osłabienie potencji u mężczyzn, zaburzenia miesiączkowania u kobiet; skłonność do zakażeń; zwiększone pragnienie, wielomocz; objawy wtórnej niedoczynności tarczycy; zaburzenia widzenia; objawy choroby niedokrwiennej serca; nadmierny apetyt; objawy choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy;
- objawy przedmiotowe: otyłość typu centralnego, z otuszczeniem tułowia i karku, poduszeczki tłuszczowe (okolice skroni, dołki nadobojczykowe); szczupłe kończyny; „księżycowata”,

zaokrąglona twarz z rozszerzeniem naczyń i zaczerwienieniem; ścieńczenie skóry, skłonność do siniaczenia, wybroczyn; zanik mięśni kończyn; nadciśnienie tętnicze; czerwono-sine, szerokie rozstępy na skórze brzucha, bioder oraz wokół dołów pachowych, łokciowych i podkolanowych.

Nieleczony zespół Cushinga niesie ze sobą bardzo wysokie ryzyko zgonu. Nawet łagodna postać nieleczzonego ZC zwiększa 4-krotnie umieralność w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu chorób sercowo-naczyniowych i zakażeń. Po skutecznym zabiegu operacyjnym wiele objawów ZC (w tym nadciśnienie tętnicze i cukrzyca) ustępuje lub ulega złagodzeniu w ciągu 12 miesięcy. Pomimo tego, przez około 5 lat utrzymuje się ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W oparciu o odnalezione wytyczne można wskazać, że poza metyraponem, w leczeniu zespołu Cushinga stosowana jest również terapia ketokonazolem, kabergoliną, pasyreotydem, mitotanem i etomidatem.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2019 r. poz. 88), w Polsce nie są refundowane produkty lecznicze we wskazaniu choroba Cushinga.

Należy jednak wskazać, że trwa proces refundacyjny dla leku Signifor (pasyreotydyd) (Rekomendacja nr 100/2019 z dnia 8 listopada 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Signifor (pasyreotydyd) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)” – rekomendacja warunkowo pozytywna). Do czasu wydania przez Ministra Zdrowia decyzji administracyjnej należy przyjąć, że pasyreotydyd może stanowić technologię alternatywną dla metyraponu.

W przypadku ketokonazolu, posiadającego zarejestrowane wskazanie w omawianym rozpoznaniu, została wydana negatywna rekomendacja Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Ketoconazole HRA (ketoconazolum), tabletki 200 mg, 60 szt. w opakowaniu, we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat (nr 42/2018), w związku z czym nie może on być finansowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej zgodnie z przepisami prawa, a tym samym nie może stanowić komparatora dla metyraponu w aktualnej ocenie.

Zarejestrowanym wskazaniem dla mitotanu jest leczenie objawowe zaawansowanego raka kory nadnerczy z przerzutami lub wznową nowotworową [ChPL Lysodren]. Przytoczone wskazanie rejestracyjne nie odzwierciedla dokładnie populacji określonej zleceniem MZ w ramach doprecyzowania stanu klicznego (neuroendokrynną nowotwór o nieokreślonym punkcie wyjścia z przerzutami do wątroby). Wobec powyższego mitotan nie został uznany za komparator dla metyraponu.

Kabergolina nie ma zarejestrowanego wskazania do stosowania w jakiegokolwiek postaci zespołu Cushinga (jej zastosowanie odbywałoby się *off-label*), jednak została uznana za komparator dodatkowy.

Etomidat to lek działający nasennie i przeciwdrgawkowo, stosowany do znieczulenia ogólnego i z uwagi na mechanizm działania nie został uznany za komparator dla ocenianej technologii.

Biorąc pod uwagę powyższe, jako terapie alternatywne przyjęto pasyreotydyd oraz kabergolinę jako komparator dodatkowy.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Metopirone (metyrapon) działa poprzez hamowanie syntezy adrenokortykosteroidu. Zmniejsza produkcję kortyzolu i kortykosteronu poprzez hamowanie reakcji 11b-hydroksylacji w korze nadnerczy. Usunięcie silnego hamującego sprzężenia zwrotnego wywieranego przez kortyzol powoduje zwiększenie produkcji hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) przez przysadkę. Ciągła blokada reakcji enzymatycznych prowadzących do produkcji kortyzolu i kortykosteronu powoduje znaczne zwiększenie wydzielania przez korę nadnerczy ich bezpośrednich prekursorów – 11-dezoksykortyzolu i dezoksykortykosteronu – które są słabymi inhibitorami uwalniania ACTH, oraz skorelowane zwiększenie stężeń tych steroidów w osoczu i ich metabolitów w moczu. Obecność tych metabolitów można w łatwy sposób stwierdzić poprzez wykonanie pomiaru 17-hydroksykortykosteroidów (17-OHCS) lub 17 ketosteroidów (17-KGS) w moczu. Produkt leczniczy Metopirone jest stosowany w badaniu diagnostycznym w oparciu o te właściwości, z pomiarami stężenia 11-dezoksykortyzolu w osoczu i 17-OHCS w moczu jako wskaźnikiem odpowiedzi przysadkowego ACTH. Ponadto produkt leczniczy Metopirone może hamować biosyntezę aldosteronu powodując łagodną natriurezę.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Metopirone wskazany jest do stosowania:

- jako badanie diagnostyczne u pacjentów z niedoborem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i w diagnostyce różnicowej ACTH-zależnego zespołu Cushinga;
- w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.

Wnioskowane wskazanie – „zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej” znajduje odzwierciedlenie we wskazaniach zarejestrowanych dla ocenianego leku.

Podkreślenia wymaga fakt, że produkt leczniczy podlegał ocenie Agencji w ramach wniosku refundacyjnego dot. analogicznego wskazania i została dla niego wydana rekomendacja negatywna (Rekomendacja nr 55/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Metopirone (metyraponum) 250 mg, kapsułki miękkie, 50 sztuk, we wskazaniu: endogenny zespół Cushinga). Przyczyną negatywnej rekomendacji był przede wszystkim niewłaściwy dobór komparatora, jak również wysokie koszty związane z wnioskowaną interwencją.

Ponadto należy wskazać, że produkt leczniczy Metopirone (metyraponum) aktualnie nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) (stan na dzień 10.12.2019 r.).

## Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy klinicznej włączono:

- 1 badanie retrospektywne Daniel 2015, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa działania metyraponu w kontrolowaniu nadmiaru kortyzolu u pacjentów z Zespołem Cushinga. Do badania włączono 195 dorosłych pacjentów ze stwierdzonym Zespołem Cushinga (164 otrzymało leczenie metyraponem w monoterapii), w tym 37 z zespołem ektopowego wydzielania ACTH. Średni czas trwania terapii wyniósł 8 miesięcy;
- 8 opisów przypadków:
  - Familiar 2019 – opis przypadku 31-letniego mężczyzny z trwałym nadciśnieniem, cushingoidalnym fenotypem i potwierdzonym zespołem Cushinga zależnym od ACTH, u którego stosowano ketokonazol w celu kontroli poziomu kortyzolu (z powodu hepatotoksyczności przerwano podawanie po 6 tygodniach terapii) oraz metyrapon w zwiększonej dawce do 3000 mg dziennie w dawkach podzielonych;

- Liu 2019 - opis przypadku 61-letniej pacjentki z chorobą Hashimoto, u której stwierdzono objawy hipokaliemii, u której stosowano m.in. hydrochlorotiazyd, oktreotyd, deksametazon, spironolakon, ketokonazol, metyrapon;
- Inoue 2018 – opis przypadku 46-letniego mężczyzny z bólem głowy, szybką utratą masy ciała, tachykardią, nadmiernym poceniem się, wysokim nadciśnieniem, hiperglikemią. Brak fenotypu cushingoidalnego, hiperpigmentacji, obecność 6 cm guza prawego nadnercza, hiperkortyzolemia. U pacjenta stosowano terapie blokerami  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenoceptorów oraz metyrapon, a także zaplanowano prawostronna adrenalektomię;
- Iwayama 2018 – opis przypadku 71-letniej kobiety z zespołem Cushinga oraz guzem w górnym płacie lewego płuca, u której stosowano metyrapon, hydrokortyzon, imipenem/cilastatin, a także zaplanowano zabieg chirurgiczny usunięcia guza płuc;
- Seki 2018 – opis przypadku 71-letniej kobiety z zespołem Cushinga. U pacjentki stosowano deksametazon, metyrapon, hydrokortyzon;
- Rajeev 2014 – opis przypadku 34-letniego pacjenta, u którego rozpoznano guza neuroendokrynnego trzustki (poziom kortyzolu 2003 nmol/L, a ACTH 50 pmol/L). U pacjenta zastosowano konwencjonalną chemioterapię cytotoksyczną streptozocyną, 5-fluorouracylem i dokсорubicyną, a także zastosowano metyrapon w celu kontrolowania hiperkortyzolemii;
- Schalin-Jantii 2012 – opis przypadku 41-letniego pacjenta z ostrym zespołem Cushinga, po operacji usunięcia guza grasicy, u którego stosowano metyrapon;
- Kondo 2010 – opis przypadku 64-letniej kobiety z zespołem ektopowego wydzielania ACTH przez guz neuroendokrynną trzustki z przerzutami do wątroby, u którego stosowano m.in. metyrapon przez 3 miesiące.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Wyniki badania Daniel 2015 wykazały:

- w monoterapii metyraponem:
  - średnia krzywa dobową kortyzolu (CDC, ang. *cortisol „day-curve”*) – przed leczeniem: 722,9 nmol/L vs. po leczeniu 348,6 nmol/L;
  - wartość kortyzolu w surowicy (badanie poranne) – przed leczeniem: 882,9 nmol/L vs. po leczeniu 491,1 nmol/L;
  - 24-godzinny wolny kortyzol w moczu (UFC, ang. *urinary free cortisol*) – przed leczeniem: 1483 nmol/24h vs. po leczeniu: 453 nmol/24h;
- w monoterapii przedoperacyjnej metyraponem:
  - średnia krzywa dobową kortyzolu – przed leczeniem: 691,5 nmol/L vs. po leczeniu: 351,5 nmol/L;
  - wartość kortyzolu w surowicy (badanie poranne) – przed leczeniem: 779,7 nmol/L vs. po leczeniu: 495,6 nmol/L;
  - 24-godzinny wolny kortyzol w moczu – przed leczeniem: 1318 nmol/24h vs. po leczeniu: 525 nmol/24h;
- w monoterapii metyraponem jako druga linia leczenia:
  - średnia krzywa dobową kortyzolu – przed leczeniem: 478,5 nmol/L vs. po leczeniu: 248,9 nmol/L;

- wartość kortyzolu w surowicy (badanie poranne) – przed leczeniem: 659,6 nmol/L vs. po leczeniu: 281,3 nmol/L;
- w długoterminowej monoterapii metyraponem (powyżej 6 miesięcy trwania terapii):
  - średnia krzywa dobową kortyzolu – przed leczeniem: 451,4 nmol/L vs. po leczeniu: 366,2 nmol/L;
  - wartość kortyzolu w surowicy (badanie poranne) – przed leczeniem: 734,2 nmol/L vs. po leczeniu: 384,5 nmol/L;
- w terapii skojarzonej metyraponem i glikokortykosteroidami:
  - średnia krzywa dobową kortyzolu – przed leczeniem: 830,8 nmol/L vs. po leczeniu: 278,7 nmol/L;
  - wartość kortyzolu w surowicy (badanie poranne) – przed leczeniem: 1149 nmol/L vs. po leczeniu: 471,9 nmol/L.

Opisy przypadków wykazały:

- Familiar 2019 - pomimo stosowania inhibitorów enzymu steroidogenezy, eukortyzolizm (definiowany jako prawidłowe stężenie wolnego kortyzolu w moczu w dwóch kolejnych oznaczeniach) osiągnięto dopiero po 1 miesiącu od radioterapii. Zaobserwowano dużą poprawę stanu klinicznego pacjenta i zdecydowano o wycofaniu leków na nadciśnienie tętnicze. Badanie rezonansem magnetycznym 1 rok po radioterapii wykazało stabilność wielkości guza;
- Liu 2019 – pomimo podania metyraponu i zwiększania jego dawki, u pacjentki nadal utrzymywał się podwyższony poziom kortyzolu, pacjentka zmarła na wielogniskowe zapalenia płuc;
- Inoue 2018 – po podaniu metyraponu poziom kortyzolu w surowicy gwałtownie spadł do 6,4 µg/dL. Dawkę metyraponu zmniejszono do 250 mg/dobę i zainicjowano suplementację hydrokortyzonem (15 mg/dobę). Po 6 dniach od wprowadzenia leczenia metyraponem, poziom ACTH w osoczu szybko zmniejszył się z 390,0 pg/ml do 85,1 pg/ml, a po 33 dniach spadł do 34,8 pg/ml. Po prawostronnej adrenalektomii (50 dni po przyjęciu do szpitala) – całkowita remisja guza i redukcja objawów zespołu Cushinga. Rok po zabiegu chirurgicznym nie stwierdzono przerzutów ani nawrotu choroby. Poziom ACTH w osoczu był niski;
- Iwayama 2018 – po 19 dniach stosowania terapii stężenie ACTH w surowicy spadło do 62,4 pg/ml wraz ze spadkiem stężenia kortyzolu w surowicy. Odstąpiono od leczenia chirurgicznego ze względu na obniżenie poziomu ACTH do wartości normalnych (29,6–48,2 pg/ml) wraz z obniżeniem poziomu kortyzolu i regresją guza płucnego. Zauważono poprawę w zakresie hipokaliemii i hiperglikemii;
- Seki 2018 - początkowo pacjentka otrzymała metyrapon w dawce od 250 do 1000 mg/dzień przez okres 7 miesięcy aż do uzyskania poprawnych wyników kortyzolu i ACTH. Po zakończeniu terapii u pacjentki odnotowano krótkie epizody hiperkortyzolemii, które kończyły się w ciągu kilku tygodni do 7 miesięcy po rozpoczęciu terapii metyraponem. W wieku 75 lat szósty epizod hiperkortyzolemii zakończył się po 22 dniach podawania metyraponu, jednak pacjentka nadal odczuwała zmęczenie pomimo zaprzestania podawania leku. Postawiono rozpoznanie wtórnej niewydolności kory nadnerczy i zastosowano leczenie hydrokortyzonem w dawce 15 mg/dzień. Jednak pacjentka nie zastosowała się do zaleceń lekarza i przyjmowała lek w dawce 25 mg/dzień. Po pogorszeniu się stanu zdrowia pacjentki i wystąpieniu obrzęków twarzy oraz rąk zaprzestano podawania hydrokortyzonu na rzecz metyraponu w dawce 250 mg/dzień. Po otrzymaniu pisemnej zgody pacjentki zaprzestano podawania metyraponu po obniżeniu się poziomu kortyzolu i ACTH. Rozpoczęto natomiast podawanie 1 mg/dzień deksametazonu przez

2 tygodnie. Poziom ACTH i kortyzolu w osoczu ponownie znormalizowano za pomocą leczenia metyraponem (250 mg/dzień) wraz z deksometazonem (1 mg/dzień) przez kolejne 7 miesięcy aż do wstąpienia udaru;

- Rajeev 2014 – pacjent otrzymał metyrapon w rosnącej dawce do 100 mg/dzień. Zaobserwowano odpowiedź kliniczną (z ustąpieniem objawów i zmniejszeniem dawki insuliny) oraz odpowiedź biochemiczną (normalizacja poziomu potasu w surowicy i obniżenie średniego stężenia kortyzolu na krzywych dnia kortyzolu) przed rozpoczęciem chemioterapii. Po 3 miesiącach od rozpoczęcia chemioterapii całkowicie zaprzestano podawania metyraponu ze względu na dobre wyniki poziomu kortyzolu 315 nmol/L oraz ACTH 11 pmol/l;
- Schalin-Jantii 2012 – początkowo pacjent otrzymał wysoką dawkę 250 mg/dobę metyraponu, w celu opanowania hiperkortyzolemii. Po opanowaniu hiperkortyzolemii pacjent został poddany operacji usunięcia guza grasicy znalezionej podczas badania TK. Po 6 latach remisji u pacjenta ponownie rozwinął się obrzęk twarzy i kostek, osłabienie mięśni, zmęczenie i zaburzenia snu. Po zdiagnozowaniu zespołu Cushinga w badaniach laboratoryjnych ponownie rozpoczęto terapię metyraponem w celu opanowania hiperkortyzolemii. Po wykryciu kolejnego guza pacjent został poddany operacji. Ze względu na wysoką zawartość kortyzolu w moczu oraz wysokie stężenie ACTH pacjentowi ponownie podano metyrapon. Ze względu na znaczącą poprawę wyników badań terapię tym lekiem zakończono po 3 tygodniach;
- Kondo 2010 - włączenie leczenia metyraponem, a następnie zastosowanie konwencjonalnej chemoembolizacji przestętniczej i analogów somatostatyny, skutecznie obniżyło poziom ACTH i kortyzolu, a także unormowało glikemię. Uzyskano kontrolowane wydzielanie hormonów i zahamowano wzrost guza u tego pacjenta przez ponad 20 miesięcy. Podawanie LAR oraz metyraponu zaowocowało zmniejszeniem poziomu kortyzolu w osoczu z 30-40 do 10-15 µg/dL. Włączenie terapii kominowanej TACE (Transarterial Chemoembolization) z użyciem cysplatin, epirubicin hydrochloride i lipiodol radykalnie obniżyły poziom ACTH i kortyzolu w ciągu 3 miesięcy. Dzięki temu dawki metyraponu i insuliny uległy zmniejszeniu (poziom HbA1c spadł z 7,8% do 5,5%). Stan pacjenta był dobry (od ponad 20 miesięcy), poziom kortyzolu i ACTH był w normie, zmiany przerzutowe w wątrobie były zredukowane.

### *Bezpieczeństwo*

Wyniki badania Daniel 2015 w zakresie bezpieczeństwa wykazały, że 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 lub zwiększenia dawki, ustąpiły. 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.

Opisy przypadków wykazały:

- Familiar 2019 – z powodu hepatotoksyczności przerwano podawanie ketokonazolu po 6 tygodniach terapii;
- Inoue 2018 – po dwóch dniach od podania metyraponu pacjent stracił 2 kg masy ciała i skarżył się na silne pragnienie sugerujące odwodnienie, wymagające fizjologicznego wlewu soli fizjologicznej;
- Iwayama 2018 – po 14 dniach terapii TK wykazała powiększenie guza płuc, wzrost poziomu ACTH do 358,5 pg/ml, poziom kortyzolu nie zmienił się;

- Seki 2018 – w ciągu kolejnych trzech lat leczenia wystąpiły 3 hiperkortyzolemie. Rozpoczęto podawanie kombinacji 250 mg/dzień metyraponu z 30 mg/dzień hydrokortyzonu przez kolejne 7 miesięcy, po tym czasie u pacjentki wystąpił udar mózgu;
- Schalin-Jantii 2012 – po 6 latach remisji nastąpił nawrót objawów zespołu Cushinga, włączono ponownie terapię metyraponem, która przyniosła oczekiwane efekty w postaci obniżenia poziomu kortyzolu i pacjent mógł być podany zabiegowi usunięcia guza.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Według ChPL Metopirone do częstych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działań niepożądanych metyraponu należą: zawroty głowy, sedacja, ból głowy, obniżenie ciśnienia tętniczego, nudności, wymioty.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. *European Medicines Agency* - EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* - FDA) nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

Odnaleziono raport oceniający komitetu PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (ang. *periodic safety update report* – PSUR), w którym wskazano:

- Na podstawie łącznej oceny raportów dotyczących hematologicznych działań niepożądanych, zamieszczonych w bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania i przedstawionych do oceny w ramach raportu PSUR, stwierdzono, że wprawdzie niewiele jest informacji dotyczących niewydolności szpiku kostnego, to jednak w związku ze stosowaniem metyraponu zgłaszano zdarzenia związane z cytopenią w 3 liniach komórek krwi. Dlatego komitet PRAC zaleca aktualizację punktu 4.8 ChPL w celu zastąpienia działania niepożądanego „zaburzenia czynności szpiku kostnego” wpisem „leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia” (częstość występowania pozostaje nieznana), co lepiej opisuje zgłaszane przypadki hematologiczne;
- Na podstawie przeglądu danych z raportu PSUR w kontekście przypadków przedawkowania metyraponu, komitet PRAC uważa, że aktualizacja punktu 4.9 ChPL zagwarantuje zmianę przestarzałej informacji o ogólnym sposobie leczenia przedawkowania płukaniem żołądka i wymuszeniem wymiotów, ponieważ te środki nie są zalecane do stosowania w ramach aktualnych wytycznych terapeutycznych dotyczących rutynowego postępowania w przypadku zatrucia.

Grupa koordynacyjna CMDh (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human) zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Produkt leczniczy Metopirone nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej, w związku z czym EMA nie oceniła stosunku korzyści do ryzyka stosowania terapii metyraponem.

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, iż nie odnaleziono badań klinicznych i obserwacyjnych, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metyraponu z komparatorami w analizowanym wskazaniu.

Odnalezione dowody naukowe są klasyfikowane na niskich poziomach hierarchii doniesień naukowych, co istotnie ogranicza wnioskowanie na ich podstawie.



Dowody obejmowały populację nie do końca zgodną ze zleceniem MZ, biorąc pod uwagę lokalizację guza powodującego zespół ektopowego wydzielania ACTH vs. doprecyzowany stan kliniczny populacji docelowej w której lek miałby być finansowany (neuroendokrynnny nowotwór o nieokreślonym punkcie wyjścia z przerzutami do wątroby).

Odnalezione dowody naukowe opierają się na surogatowych punktach końcowych odnoszących się do normalizacji poziomu kortyzolu w surowicy. Jak wskazuje Europejska Agencja Leków, u pacjentów z chorobą Cushinga podwyższone stężenie ACTH stymuluje nadnercza do nadmiernej produkcji kortyzolu, prowadząc w ten sposób do późniejszego rozwoju klinicznych objawów hiperkortyzolemii [EMA 2017]. Biorąc pod uwagę powyższe parametr może mieć wpływ na istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak jakość życia chorych, jednak nie wskazano jego powiązania z wpływem na przeżycie pacjentów.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Poniżej przytoczono informacje przedstawione w ramach oceny wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Signifor (rekomendacja nr 100/2019). Oceniane wówczas wskazanie obejmowało również wskazanie będące przedmiotem niniejszej oceny. Analizowano skuteczność i bezpieczeństwo pasyreotydu (PAS - wnioskowana technologia med.) oraz m.in. kabergoliny (jeden z komparatorów dla PAS uwzględniony w ocenie).

#### Pasyreotyd

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pasyreotydu oparto o jedno randomizowane badania Lacroix 2018 – badanie kliniczne III fazy, wielośrodkowe, potrójnie zaślepienie, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu (domięśniowe podanie) u dorosłych ze zdiagnozowaną chorobą Cushinga. Do badania włączono 150 pacjentów, w tym do grupy PAS 10 mg – 74 oraz do grupy PAS 30 mg – 76. Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. Badanie zostało ocenione pod względem ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration na niskie w większości domen. Niemożliwa była ocena pod względem zaślepienia oceny wyników.

Dodatkowo odnaleziono badanie Fleseriu 2019 – przedstawiające wyniki z otwartej przedłużonej fazy badania NCT01374906 (opisanego w publikacji Lacroix 2018). Mediana czasu leczenia pasyreotydem wynosiła 23,9 miesiąca. W fazie rozszerzonej badania brali udział pacjenci z mUFC (średni poziom wolnego kortyzolu w moczu) równym lub mniejszym od górnej granicy normy lub którzy odnieśli korzyści kliniczne w badaniu podstawowym i mogli kontynuować leczenie w fazie rozszerzonej badania (N=81).

Wyniki fazy podstawowej badania Lacroix 2018 wykazały, że w 7. miesiącu całkowita odpowiedź na leczenie była obserwowana u około 40% pacjentów przyjmujących pasyreotyd, w 12. miesiącu u 35% pacjentów z grupy PAS 10 mg i u 25% z grupy PAS 30 mg, w 24. miesiącu u 23% pacjentów przyjmujących PAS 10 mg lub PAS 30 mg.

Dodatkowo w badaniu Lacroix 2018 zaobserwowano statystycznie istotną zmianę na korzyść pasyreotydu w ocenie jakości życia mierzonej kwestionariuszem CushingQoL względem wartości wyjściowej. Ponadto u pacjentów przyjmujących pasyreotyd zaobserwowano redukcję stężenia ACTH w osoczu względem wartości wyjściowych, redukcję stężenia nocnego kortyzolu w ślinie oraz stężenia kortyzolu w osoczu względem wartości wyjściowych, a także redukcję objętości guza przysadki  $\geq 20\%$  w 12. miesiącu obserwacji u 43% pacjentów przyjmujących PAS 10 mg i 47% pacjentów przyjmujących PAS 30 mg, a zmianę  $< 20\%$  odpowiednio u 49% i 42% pacjentów.

W analizie bezpieczeństwa, odnotowano, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: hiperglikemia, biegunka, kamica żółciowa, cukrzyca oraz nudności.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Signifor (pasyreotyd), po domięśniowym podaniu leku, zaobserwowano działania niepożądane występujące:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ): zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hiperglikemia i cukrzyca; zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, nudności, ból brzucha; zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: kamica żółciowa; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: uczucie zmęczenia;
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość; zaburzenia endokrynologiczne: niewydolność nadnerczy; zaburzenia metabolizmu i odżywiania: cukrzyca typu 2, zaburzenia tolerancji glukozy, zmniejszony apetyt; zaburzenia układu nerwowego: ból głowy, zawroty głowy; zaburzenia serca: bradykardia zatokowa (termin obejmuje bradykardię i bradykardię zatokową), wydłużenie odstępu QT; zaburzenia żołądka i jelit: wzdęcia, wymioty; zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zapalenie pęcherzyka żółciowego (termin obejmuje zapalenie pęcherzyka żółciowego w tym ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego i przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego), cholestaza; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie, świąd; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (termin obejmuje ból w miejscu wstrzyknięcia, guzek w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, siniak w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, reakcję w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia oraz obrzęk w miejscu wstrzyknięcia); nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych: wzrost stężenia hemoglobiny glikowanej, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, wzrost stężenia glukozy we krwi, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenia aktywności lipazy

#### Kabergolina

Do analizy włączono 4 badania obserwacyjne dotyczące kabergoliny:

- Ferriere 2017 – retrospektywne, wieloośrodkowe badanie oceniające kabergolinę w monoterapii oraz kabergolinę w ramach terapii skojarzonej z inhibitorami steroidogenezy. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła 62, w tym 9 chorych leczono kabergoliną w skojarzeniu z inhibitorami steroidogenezy. Mediana okresu obserwacji wynosiła 7 miesięcy. Jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE;
- Godbout 2010 – retrospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie oceniające kabergolinę u 30 pacjentów z chorobą Cushinga. Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy. Jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE;
- Vilar 2010 – badanie prospektywne, w ramach którego w pierwszych 6 miesiącach 12 pacjentom z przetrwałą chorobą Cushinga podawano kabergolinę, następnie 9 pacjentom, u których nie osiągnięto normalizacji stężenia UFC (ang. *urinary free cortisol*, wolny kortyzol w moczu) podawano przez kolejne 6 miesięcy kabergolinę równoległe z ketokonazolem. Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy. Jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE;
- Pivonello 2009 – badanie prospektywne oceniające kabergolinę 20 pacjentom z przetrwałą chorobą Cushinga. Okres obserwacji wynosił 24 miesiące. Jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE;

W badaniach obserwacyjnych dotyczących kabergoliny całkowita odpowiedź na leczenie (wyrażona w postaci średniego stężenia wolnego kortyzolu w moczu równego lub mniejszego od górnej granicy normy) występowała:

- dla okresu 6-miesięcznej obserwacji u 25-37% pacjentów w zależności od badania (Vilar 2010, Godbout 2010),
- dla 12-miesięcznego okresu obserwacji u 40-50% pacjentów (Ferriere 2017, Pivonello 2009);
- dla 24-miesięcznego okresu obserwacji u 40% pacjentów (Pivonello 2009).

Analiza wyników dotyczących braku odpowiedzi na leczenie wykazała, że średnie stężenie wolnego kortyzolu w moczu większe od górnej granicy normy w 12. miesiącu obserwacji odnotowano u 52,8% osób przyjmujących KAB (Ferriere 2017).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Dostinex (kabergolina), po domięśniowym podaniu leku, zaobserwowano działania niepożądane występujące:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ): wady zastawek serca (w tym cofanie) oraz choroby towarzyszące (zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy), ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i obwodowego, nudności, dyspepsja, zapalenie żołądka, ból brzucha, astenia, zmęczenie;
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): senność, depresja, zmniejszenie ciśnienia tętniczego u pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu, niedociśnienie ortostatyczne, uderzenia gorąca, zaparcia, wymioty, ból piersi, bezobjawowe zmniejszenia ciśnienia krwi.

### Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z przedstawionym wnioskiem koszt trzymiesięcznej terapii wynosi [REDAKT] netto (300 kapsułek – 3 opakowania), tj. [REDAKT] netto za opakowanie.

Uwzględniając koszty zawarte w analizie ekonomicznej do wniosku refundacyjnego dot. produktu leczniczego Signifior oraz odstępy między dawkami pasyreotydu, koszt terapii poszczególnymi substancjami wynosi:

- Metyrapon:
  - Wielkość dawki dobowej przyjęta na podstawie ChPL Metopirone wynosi 3250 mg;
  - Koszt dawki dobowej [REDAKT] zgodnie z danymi wnioskodawcy [REDAKT];
  - Tym samym koszt 3-mies. terapii (dokładnie 84 dni celem zrównania horyzontu terapii z komparatorami) wynosi [REDAKT];
- Pasyreotyd:
  - Wielkość dawki PAS stanowi [REDAKT];
  - Proponowana CZN wynosi [REDAKT];
  - Tym samym koszt 3-mies. terapii (3 dawki w odstępie 28 dni – łącznie 84 dni) wynosi [REDAKT];
- Kabergolina:
  - Maksymalna wielkość dawki dobowej przyjęta na podstawie ChPL Dostinex wynosi 3 mg;
  - Koszt dawki dobowej na podstawie informacji z portalu Medycyna Praktyczna wynosi 98,24 PLN;
  - Tym samym maksymalny koszt 3-mies. terapii (84 dni) wynosi 8 252,37 PLN.

## **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Ze względu na brak danych dotyczących potencjalnej liczebności populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem odstąpiono od oszacowań wpływu na budżet płatnika publicznego.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów z zespołem Cushinga:

- Italian Society of Endocrinology 2016 (Włochy);
- Korean Endocrine Society 2015 (Korea);
- Endocrine Society (ES) 2015 (USA);
- National Organization for Rare Disorders (NORD) 2017.

Wytyczne u pacjentów z zespołem Cushinga (ZC) zalecają leczenie mające na celu przede wszystkim normalizację poziomu kortyzolu lub aktywności jego receptorów, co pozytywnie wpływa na objawy i powikłania związane z hierkortyzolizmem.

Według wytycznych klinicznych pierwszą linią leczenia zespołu Cushinga jest leczenie operacyjne, natomiast farmakoterapia pełni rolę wspomagającą i w tym schorzeniu stanowi II linię leczenia.

W ramach leczenia farmakologicznego zespołu Cushinga stosuje się ketokonazol, metyrapon, mitotan, etomidat, kabergolinę, pasyreotyd, mifepriston oraz antagoniści dopaminy.

Ponadto wytyczne wskazują, że wybór terapii drugiego rzutu, w tym leczenia farmakologicznego, dwustronnej adrenalectomii i radioterapii powinien być ustalany indywidualnie dla każdego pacjenta.

## **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.11.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4782.2019.3.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Metopirone (metyraponum), kapsułki miękkie, 250 mg, we wskazaniu: zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.), na podstawie Opinii 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) oraz opracowania 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.