



## Opinia nr 27/2020

z dnia 13 marca 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Metopirone (metyrapon) we wskazaniu: zespół Cushinga (ICD-10: E24), 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 (metyrapon) we wskazaniu: zespół Cushinga (ICD-10: E24), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Metopirone (metyrapon) we wskazaniu: zespół Cushinga, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej).

W ramach analizy klinicznej odnaleziono 1 przegląd systematyczny Gadelha 2014 odnoszący się do zastosowania zarówno wnioskowanej technologii lekowej, jak i wybranych komparatorów (ketokonazol, kabergolina oraz pasyreotyd) w leczeniu zespołu Cushinga, jednak pośrednie porównanie nie było możliwe. Badanie odnoszące się do wnioskowanej technologii lekowej (Verhelst 1991) jest niskiej jakości dowodem naukowym, ponieważ stanowi badanie retrospektywne. Niemniej jego wyniki wskazywały na odpowiedź na leczenie u blisko połowy badanych pacjentów.

Dodatkowo do analizy włączono dwa badania: Daniel 2014 oraz Ceccato 2018. W retrospektywnym badaniu Daniel 2014, u 52% pacjentów leczonych metyraponem uzyskano średni dzienny poziom kortyzolu w surowicy docelowo na poziomie 150–300 nmol/L. Z kolei w badaniu Ceccato 2018, biorąc pod uwagę wszystkich pacjentów, po 3 miesiącach leczenia uzyskano normalizację mUFC (stężenia wolnego kortyzolu w 24-godzinnej zbiórce moczu, ang. *mean urinary free cortisol*) u 68% pacjentów. Poziomy mUFC spadły po 1-3 miesiącach, osiągając trwałą normalizację do 12 i 24 miesięcy.

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii lekowej, w publikacji Gadelha 2014 u pacjentów leczonych metyraponem występowały takie zdarzenia niepożądane jak: objawy ze strony przewodu pokarmowego, wysypka, zawroty głowy,



osłabienie mięśni, hirsutyzm, trądzik, obrzęki, nadciśnienie tętnicze, hipokalemia. W badaniu Daniel 2014 zdarzenia niepożądane odnotowano u 48/195 pacjentów (25%). Odsetek zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych przez ponad 6 miesięcy wynosił 11% (4/38 pacjentów). Zaburzenia żołądka i jelit (23%) i hipoadrenalizm (7%, objawy zawrotów głowy, niedociśnienie, z potwierdzeniem biochemicznym) były najczęstszymi zdarzeniami niepożadanymi. W badaniu Ceccato 2018 nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Najczęściej odnotowywano nudności i ból w górnej części brzucha u jednej trzeciej pacjentów, zawroty głowy i bóle mięśniowe.

Warto mieć na uwadze, że analiza kliniczna charakteryzuje się ograniczeniami ze względu na brak bezpośredniego czy też nawet pośredniego porównania wnioskowanej technologii lekowej z wybranymi komparatorami oraz faktem, że odnalezione badania są dowodami naukowymi o niskiej jakości.

Wytyczne kliniczne wskazują na zastosowanie wnioskowanej technologii lekowej w leczeniu zespołu Cushinga.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Metopirone (metyrapon), kapsułki miękkie, 250 mg, 50 kaps. we wskazaniu: zespół Cushinga (ICD-10: E24) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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 (ZC, 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 (ACTH pochodzenia przysadkowego), natomiast 15-25% przypadków jest zależne od ektopowego wydzielania ACTH (ACTH pochodzenia pozaprzysadkowego).

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 otłuszczeniem tułowia i karku, poduszeczki tłuszczowe (okolice skroni, dołki nadobojczykowe); szczupłe kończyny; „księżycowata”, zaokrąglona twarz z rozszerzeniem naczyń i zaczerwienieniem; ściętnienie 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 nielezonego 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**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi u pacjentów z zespołem Cushinga po niepowodzeniu leczenia operacyjnego można zastosować metyrapon, ketokonazol, kabergolinę lub pasyreotyd. Żadna z wymienionych substancji nie jest refundowana w Polsce w ocenianym wskazaniu, zatem może stanowić potencjalny komparator. Należy jednak zwrócić uwagę, że pasyreotyd podaje się we wstrzyknięciu podskórnym, natomiast pozostałe leki stosuje się doustnie. Ponadto stosowanie kabergoliny i pasyreotydu otrzymało słabą rekomendację ES 2015/NCCN 2019, a stosowanie metyraponu i ketokonazolu silną.

Ketoconazole HASCO (ketokonazol) był refundowany w ocenianym wskazaniu do końca 2018 r. jako lek stosowany off-label. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Ketoconazole HASCO jest obecnie zawieszona. EMA zarejestrowała jednak w ocenianym wskazaniu lek Ketoconazole HRA (ketokonazol). Na tej podstawie uznano, że komparatorem dla wnioskowanej terapii będzie stosowanie ketokonazolu. Jako dodatkowe komparatory, możliwe do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu, uznano kabergolinę oraz pasyreotyd.

### **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.

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 Cushinga jest zbieżne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Metopirone.

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

Do analizy klinicznej włączono publikacje:

- Gadelha 2014 przegląd systematyczny omawiający 10 badań w tym m.in.:
  - 1 dotyczące metyraponu: Verhelst 1991 – badanie retrospektywne (opisowe), jednośrodkowe, włączono 53 pacjentów;
  - 1 dotyczące ketoconazolu: Castinetti 2008 – badanie retrospektywne (opisowe), jednośrodkowe, włączono 38 pacjentów.
  - 3 dotyczące pasyreotydu:
    - Boscaro 2009 – badanie prospektywne, wielośrodkowe, otwarte, jednoramienne, włączono 39 pacjentów;
    - Colao 2012 - badanie prospektywne, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, włączono 162 pacjentów;
    - Feelders 2010 - badanie prospektywne, wielośrodkowe, otwarte, włączono 17 pacjentów;
  - 4 dotyczące kabergoliny:
    - Godbout 2010 – badanie retrospektywne (opisowe), wielośrodkowe, włączono 30 pacjentów;
    - Lila 2010 – badanie prospektywne, jednośrodkowe, włączono 18 pacjentów;
    - Pivonello 2009 – badanie prospektywne, jednośrodkowe, włączono 20 pacjentów;
    - Vilar 2010 – badanie prospektywne, jednośrodkowe, włączono 12 pacjentów;
- Daniel 2014 – wielośrodkowe badanie retrospektywne; liczba pacjentów: 195 w tym 115 pacjentów z chorobą Cushinga, 37 pacjentów z zespołem ektopowego wydzielania ACTH, 29 pacjentów z rakiem nadnerczy oraz 14 z gruczolakiem nadnerczy; Pacjenci byli leczeni średnio przez 17,1 miesiąca;
- Ceccato 2018 – obserwacyjne badanie przedłużonej fazy badania klinicznego; średni czas trwania leczenia: 9 miesięcy (IQR 3-12 miesięcy); liczba pacjentów: 31 z czego 20 z chorobą Cushinga, 6 z zespołem ektopowego wydzielania ACTH, 5 z autonomicznym wydzielaniem kortyzolu. Metyrapon był stosowany jako leczenie podstawowe u 16 pacjentów.

### Skuteczność kliniczna

#### Przegląd systematyczny Gadelha 2014

W badaniu Verhelst 1991 odnotowano wskaźnik odpowiedzi wynoszący 75% (40/54). Czas do uzyskania odpowiedzi wynosił od 1 do 16 tygodni.

#### Badanie Daniel 2014

U 52% pacjentów leczonych metyraponem (47 z 91 pacjentów monitorowanych pod kątem CDC - średni dzienny poziom kortyzolu w surowicy) uzyskano CDC docelowo na poziomie 150–300 nmol/L.

U 83% pacjentów (102 z 123 pacjentów monitorowanych) poziom kortyzolu mierzony o 9 rano wynosił mniej niż 600 nmol/L.

Spośród pacjentów, którzy otrzymali metyrapon po operacji pierwotnej, 19 miało operację przysadki z powodu CD (choroba Cushinga (ang. *Cushing Diseases*). Spośród pacjentów z CD 7/19 było również poddanych radioterapii przysadki.

Wśród pacjentów po operacji i/lub radioterapii 76% osiągnięto średni dzienny poziom kortyzolu w surowicy docelowo na poziomie 150–300 nmol/L, u 78% poziom kortyzolu mierzony o 9 rano wynosił mniej niż 331 nmol/L, a u 94% poziom kortyzolu mierzony o 9 rano był niższy niż 600 nmol/L.

#### Badanie Ceccato 2018

Poziomy mUFC (stężenia wolnego kortyzolu w 24-godzinnej zbiórce moczu, ang. *mean urinary free cortisol*) i mLNSC (poziom w ślinie kortyzolu mierzony późno w nocy, ang. *late night salivary cortisol*) spadły po pierwszym miesiącu leczenia. Odpowiednio mediana -67% (IQR 55-82) i -57% (IQR 26-80) w stosunku do wartości wyjściowej.

Redukcja kortyzolu utrzymywała się również w 3 miesiącu leczenia: mediana -70% (IQR 54-91) i -63% (IQR 46-83) w stosunku do wartości wyjściowej (mediana -43% i -28% od miesiąca 1). Biorąc pod uwagę wszystkich pacjentów, po 3 miesiącach leczenia uzyskano normalizację mUFC u 68% pacjentów. Poziomy mUFC spadły po 1-3 miesiącach, osiągając trwałą normalizację, która trwała do 12 i 24 miesięcy. U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim hiperkortyzolizmem leczenie MET znormalizowało poziomy mUFC w pierwszym miesiącu leczenia. W przypadku pacjentów z bardzo ciężką postacią hiperkortyzolizmu, normalizacja następowała po 3-6 miesiącach. Biorąc pod uwagę pacjentów z ciężkim hiperkortyzolizmem na początku badania (n=10), mediana redukcji mUFC i mLNSC wyniosła odpowiednio -86% (IQR 80-92) i -80% (IQR 70-88) po 1 miesiącu leczenia. Po normalizacji UFC zaobserwowano zmniejszenie masy ciała (-4 kg).

#### *Bezpieczeństwo*

##### Przegląd systematyczny Gadelha 2014

W ramach leczenia metyraponem odnotowano objawy ze strony przewodu pokarmowego, wysypka, zawroty głowy, osłabienie mięśni, hirsutyzm, trądzik, obrzęki, nadciśnienie tętnicze, hipokalemia.

##### Badanie Daniel 2014

Zdarzenia niepożądane odnotowano u 48/195 pacjentów (25%). Odsetek zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych przez ponad 6 miesięcy wynosił 11% (4/38 pacjentów). Zaburzenia żołądka i jelit (23%) i hipoadrenalizm (7%, objawy zawrotów głowy, niedociśnienie, z potwierdzeniem biochemicznym) były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi. Większość zdarzeń niepożądanych (39/56) wystąpiła w ciągu 15 dni od rozpoczęcia stosowania metyraponu lub po zwiększeniu dawki.

##### Badanie Ceccato 2018

Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności (ze zmniejszonym apetytem) i ból w górnej części brzucha u jednej trzeciej pacjentów (wszystkie stopnia 1.), zawroty głowy (n=3, stopnia 1.) i bóle mięśniowe (n=1, stopnia 1.) Dwoch pacjentów przerwało stosowanie metyraponu po pierwszym miesiącu leczenia z powodu obrzęku obwodowego, nudności, astenii w jednym przypadku i alergicznego zapalenia skóry z bólem stawów w drugim. U żadnego z pacjentów nie wystąpiła niewydolność nadnerczy podczas leczenia metyraponem. Dziesięć kobiet zgłosiło wzrost poziomu androgenów, a połowa z nich skarżyła się na nadmierne owłosienie (w jednym przypadku z łysieniem, co spowodowało przerwanie leczenia). U pacjentów z chorobą Cushinga nie zaobserwowano znaczącego wzrostu poziomu ACTH podczas terapii MET (>50% w stosunku do wartości wyjściowej zaobserwowanej w dwóch przypadkach) ani wzrostu wielkości gruczolaka przysadki.

#### *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.

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB), Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) i Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA).

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Przegląd systematyczny Gadelha 2014

##### Ketokonazol

W badaniu Castinetti 2008 odnotowano wskaźnik odpowiedzi wynoszący 45% (17/38). Czas do uzyskania odpowiedzi wyniósł 23 miesiące.

W badaniu Castinetti 2014 poprawę objawów klinicznych po zastosowaniu ketokonazolu stwierdzono u 42% chorych przed zabiegiem chirurgicznym oraz u 55% pacjentów z przeciwskazaniem do operacji lub w przypadku braku efektów leczenia po operacji lub w oczekiwaniu na radioterapię.

Kontrola choroby nie została osiągnięta odpowiednio u 15% i 27% pacjentów w badaniu Castinetti 2014.

##### Pasyreotyd

W badaniu Colao 2012 odnotowano wskaźnik odpowiedzi wynoszący 26% (42/162). Czas do uzyskania odpowiedzi wyniósł 6 miesięcy.

W badaniu Boscaro 2009 odnotowano wskaźnik odpowiedzi wynoszący 17% (7/39). Czas do uzyskania odpowiedzi wyniósł 15 dni.

W badaniu Feelders 2010 odnotowano wskaźnik odpowiedzi wynoszący 29% (5/17). Czas do uzyskania odpowiedzi 28 dni.

Hipertensja została odnotowana u 73% pacjentów z 163.

##### Kabergolina

W badaniu Godbout 2010 odnotowano wskaźnik odpowiedzi wynoszący 37% (n=30) z czasem do uzyskania odpowiedzi wynoszącym od 3 do 6 miesięcy oraz wynoszący 30% z czasie odpowiedzi 12-60 miesięcy.

W badaniu Lila 2010 odnotowano wskaźnik odpowiedzi wynoszący 28% (n=18) z czasem do uzyskania odpowiedzi wynoszącym 5 miesięcy oraz wynoszący 22% w czasie odpowiedzi 12 miesięcy.

W badaniu Feelders 2010 odnotowano wskaźnik odpowiedzi wynoszący 35% (n=20) w czasie odpowiedzi 3 miesiące, 50% w czasie odpowiedzi wynoszącym 12 miesięcy, 40% w czasie odpowiedzi wynoszącym 24 miesiące

W badaniu Vilar 2010 odnotowano wskaźnik odpowiedzi wynoszący 25% w czasie odpowiedzi wynoszącym 6 miesięcy.

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

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Eksperti kliniczni również ocenili relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jako pozytywną.

#### *Ograniczenia analizy*

Nie odnaleziono dowodów bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z wybranymi technologiami alternatywnymi. Nie było również możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

Odnalezione badania stanowią doniesienie o niskiej jakości i wiarygodności, zgodnie z hierarchią dowodów naukowych, wobec czego wnioski postawione na tej podstawie powinno traktować się z ostrożnością.

Wyniki odnoszą się do surogatowych punktów końcowych, a brak jest informacji o wpływie ocenianej technologii medycznej na przeżycie pacjentów czy występowanie u nich zaburzeń sercowo-naczyniowych, co jest istotne w kontekście konsekwencji choroby.

Brak jest informacji jak definiowany jest wskaźnik odpowiedzi, który został zastosowany w przeglądzie systematycznym Gadelha 2014.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Produkt leczniczy Metopirone nie znajduje się na aktualnej liście refundacyjnej. Wniosek obejmuje 270 tab., natomiast jedyne zarejestrowane opakowanie leku Metopirone zawiera 50 tab., w związku z tym odstąpiono od oszacowania kosztu za opakowanie jednostkowe.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 90-dniowej terapii lekiem Metopirone (metyrapon) wynosi [ ] zł brutto ([ ] zł netto). Koszt 90-dniowej terapii lekiem Ketoconazole HRA (ketoconazolium) wynosi od [ ] do [ ] zł brutto w zależności od przyjętego dawkowania.

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

Według opinii ekspertów liczebność populacji docelowej będzie wynosiła od 100 do 1000 osób.

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 100 pacjentów przez 3 miesiące (90 dni) wyniesie [ ] zł, a u 1 000 pacjentów przez taki sam okres czasu [ ] mln zł.

#### *Ograniczenia*

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z finansowaniem wnioskowanej technologii lekowej w ramach RDTL np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku oraz liczby pacjentów.

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

Odnaleziono cztery opracowania rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia zespołu Cushinga:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2019, amerykańskie);
- European Registry on Cushing's Syndrome (ERCUSYN 2018, europejskie);
- Endocrine Society (ES 2015, europejskie);
- European Society of Endocrinology (ESE 2018, europejskie).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi u pacjentów z chorobą Cushinga po niepowodzeniu leczenia operacyjnego można zastosować metyrapon, ketokonazol, kabergolinę lub pasyreotyd. Stosowanie metyraponu i ketokonazolu otrzymało silną rekomendację ES 2015/NCCN 2019.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.02.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.296.20201.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Metopirone (metyrapon) we wskazaniu: zespół Cushinga (ICD-10: E24), 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 Opinia Rady Przejrzystości nr 54/2020 z dnia 9 marca roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Metopirone (metyrapon) we wskazaniu: zespół Cushinga (ICD-10: E24) oraz opracowania nr OT.422.18.2020 Metopirone (metyrapon) we wskazaniu zespół Cushinga (ICD-10: E24) z dnia 4 marca 2020.