



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej  
ceny zbytu netto  
leku Metopirone (metyraponum)  
we wskazaniu:  
endogenny zespół Cushinga  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTMiT-OT-4351-41/2015

Data ukończenia: 12 sierpnia 2016 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Laboratorie HRA Pharma).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Laboratorie 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Laboratorie HRA Pharma

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACTH</b>	adrenokortykotropina
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BIA</b>	analiza wpływu na budżet (budget impact analysis)
<b>CEN</b>	rejestracja centralna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CRF</b>	corticotropin-releasing factor
<b>CRH</b>	kortykoliberyna
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DGL</b>	Dział Gospodarki Lekami
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ES</b>	Endocrine Society
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>KK</b>	Konsultant Krajowy
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>kw.</b>	kwartał
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>MPS</b>	Mukopolisacharydoza
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OGTT</b>	Test doustnego obciążenia glukozą (ang. <i>oral glucose tolerance test</i> )
<b>OHCS</b>	hydrokortykosteroidy
<b>ORP</b>	Opinia Rady Przejrzystości
<b>OW NFZ</b>	Oddział Wojewódzki Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)

<b>PTE</b>	Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>RTG</b>	Zdjęcie rentgenowskie, rentgenogram
<b>SMPT</b>	System Monitorowania Programów Terapeutycznych.
<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Tabl.</b>	Tabletka
<b>TLV</b>	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TSS</b>	przezklinowa selektywna adenomektomia (transsphenoidal selective adenomectomy)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>UFC</b>	wolny kortyzol w moczu (urinary free cortisol)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZC</b>	Zespół Cushinga

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	24
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>26</b>
4.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	26
4.2. Komentarz Agencji .....	27
<b>5. Ocena analizy ekonomicznej .....</b>	<b>29</b>
5.1. Obliczenia własne Agencji .....	29
5.1.1. Wyniki analizy progowej .....	29
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet .....</b>	<b>30</b>
6.1. Obliczenia własne Agencji .....	30
<b>7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>32</b>
<b>8. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>33</b>
<b>9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....</b>	<b>35</b>
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>36</b>
<b>11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>37</b>
11.1. Opinie ekspertów klinicznych .....	37
11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	38

<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>39</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>42</b>
<b>14. Załączniki.....</b>	<b>44</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 10.09.2015 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1733.2015.2.KB

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Metopirone (metyraponum) 250 mg, kapsułki miękkie, 50 sztuk, EAN 5909991185473
  - Wnioskowane wskazanie:
    - w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK  NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny  
Laboratoire HRA Pharma  
15 rue Beranger  
75003 Paryż  
Francja

---

Wnioskodawca  
Laboratoire HRA Pharma  
15 rue Beranger  
75003 Paryż  
Francja

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 10.09.2015 r. znak PLR.4600.1733.2015.2.KB (data wpływu do AOTMiT 11.09.2015) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Metopirone (metyraponum) 250 mg, kapsułki miękkie, 50 sztuk, EAN 5909991185473

we wskazaniach:

- 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.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.10.2015 r. znak AOTMiT-OT-4351-41/AKP/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień pismem z dnia 15.10.2015 r. znak PLR.4600.1733.2015.3.KB.

Pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1733.2015.4.KB z dnia 02.11.2015 r. przekazano do Agencji postanowienie o zawieszeniu postępowania w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Metopirone.

Ponadto, pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1733.2015.5.KB z dnia 19.11.2015 r. przekazano informację o dokonaniu przez wnioskodawcę zmiany wnioskowanego wskazania na następujące:

- w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.

Pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1733.2015.6.KB z dnia 22.01.2016 r. przekazano do Agencji postanowienie o podjęciu postępowania w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Metopirone. Jednocześnie uzupełnienia analiz zostały przekazane Agencji w dniu 26.01.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1733.2015.7.KB z dnia 22.01.2016 r., do których załączono poprawiony wniosek o objęcie refundacją. We wniosku, oprócz wskazania, zmieniono również proponowaną cenę zbytu netto z [REDAKTOWANE] na [REDAKTOWANE].

Uzupełnienia analiz nie spełniały jednak w dalszym ciągu wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27.01.2016 r. znak AOTMiT-OT-4351-41/KP/2015. Minister Zdrowia ponownie wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień pismem z dnia 05.02.2016 r. znak PLR.4600.1733.2015.8.KB.

Pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1733.2015.8.KB z dnia 25.02.2016 r. przekazano do Agencji postanowienie o zawieszeniu postępowania w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Metopirone.

Pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1733.2015.9.KB z dnia 10.08.2016 r. przekazano do Agencji postanowienie o podjęciu postępowania w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Metopirone. Jednocześnie zostały przekazane Agencji uzupełnienia analiz wnioskodawcy pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1733.2015.10.KB z dnia 10.08.2016 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Metopirone stosowanego w leczeniu zespołu Cushinga, [REDAKTOWANE], Warszawa 2015
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Metopirone stosowanego w leczeniu zespołu Cushinga, [REDAKTOWANE], Warszawa 2015



- Analiza ekonomiczna dla leku Metopirone stosowanego w leczeniu zespołu Cushinga, [REDACTED] Warszawa 2015
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Metopirone stosowanego w leczeniu zespołu Cushinga, [REDACTED] Warszawa 2015
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Metopirone stosowanego w leczeniu zespołu Cushinga, [REDACTED] Warszawa 2015
- Metopirone (Metyrapon) w leczeniu zespołu Cushinga: uzupełnienie analizy klinicznej. Wersja 1.2.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w poniżej:

- 1) AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2). Nie przedstawiono opisu refundowanego komparatora (ketokonazol, preparat Ketoconazole Hasco).
- 2) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Nie przedstawiono porównania z refundowanym komparatorem, tj. ketoconazolum, który jest refundowany we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroba Cushinga, zespół Cushinga. Chwilowy brak preparatu w hurtowniach nie stanowi uzasadnienia dla nie przeprowadzenia analiz farmakoekonomicznych zgodnie z wymaganiami określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388). Zgodnie z danymi DGL preparat ten jest ponownie dostępny na rynku od lipca 2015 r. Ponadto w AKL nie przedstawiono również porównania z innymi komparatorami wybranymi przez wnioskodawcę, tj. „brakiem farmakoterapii” i pazyreotydem (subpopulacja dorosłych pacjentów z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem). W AKL opisano jedynie w odrębnych rozdziałach wyniki badań dotyczących metyraponu i pazyreotydu. Nie przeprowadzono próby porównania tych wyników lub – jeśli to niemożliwe – ich zestawienia i opatrzenia komentarzem. Dla „braku farmakoterapii” nie przedstawiono żadnych wyników dotyczących efektów zdrowotnych.
- 3) Biorąc pod uwagę wystąpienie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, brak jest w analizie ekonomicznej oszacowania ilorazu kosztu stosowania i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej technologii oraz refundowanego komparatora, a także kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 1, 2, 3 Rozporządzenia).
- 4) Nie przedstawiono oszacowania aktualnych (obecnych) rocznych wydatków NFZ ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). Przedstawione w analizie wnioskodawcy wydatki NFZ odnoszą się do horyzontu czasowego analizy, a nie obecnych wydatków płatnika publicznego.
- 5) Analiza wpływu na system ochrony zdrowia nie zawiera wyszczególnienia założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). Wnioskowana kategoria refundacyjna (program lekowy) nie stanowi uzasadnienia dla nieprzedstawienia założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu.
- 6) Analiza wpływu na system ochrony zdrowia nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy w przypadku proponowanego utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia) ani wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy w przypadku kwalifikacji do wspólnej, istniejącej grupy limitowej (§ 6 ust. 6 Rozporządzenia). Nie wskazano, czy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej, czy włączenie wnioskowanego leku do obecnie istniejącej grupy limitowej. Wnioskowana kategoria refundacyjna (program lekowy) nie stanowi uzasadnienia dla nie przedstawienia założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu.

- 7) *Analiza racjonalizacyjna nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań wyników (§ 7 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).*
- 8) *Nie przedłożono dokumentu elektronicznego, w którym przeprowadzono obliczenia wyników analizy racjonalizacyjnej (§ 7 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).*

Pomimo dwukrotnego przekazania informacji w sprawie niespełniania minimalnych wymagań zawartych w rozporządzeniu, dotyczących zwłaszcza porównania z refundowanym komparatorem, wnioskodawca nie przedstawił właściwych analiz HTA. W opinii Agencji, zgodnie z uwzględnionymi danymi (Obwieszczenie MZ, komunikaty DGL, korespondencja z URPL) obecnie dostępną i finansowaną ze środków publicznych w Polsce technologią medyczną we wskazaniu: choroba Cushinga i zespół Cushinga jest ketokonazol.

Biorąc pod uwagę wyżej przedstawione zastrzeżenia oraz braki, które bezpośrednio wpływają na wiarygodność dostarczonych wraz z przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym analiz HTA, zdecydowano nie przedstawiać w niniejszej AWA wyników tych analiz, które w ocenie Agencji nie odpowiadają ocenianemu problemowi decyzyjnemu.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Metopirone, 250 mg, kapsułki miękkie, 50 sztuk, EAN 5909991185473
<b>Kod ATC</b>	V04CD01
<b>Substancja czynna</b>	metyrapon
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga*
<b>Dawkowanie</b>	W zastosowaniu leczniczym dawka metyraponu może wahać się od 250 do 1000 mg/dobę zależnie od nasilenia hiperkortyzolizmu i przyczyny zespołu Cushinga. Można rozpocząć podawanie metyraponu od dawki 750 mg/dobę. U pacjentów z ciężkim zespołem Cushinga dawki początkowe mogą być większe, do 1500 mg/dobę. Mniejsze dawki początkowe można stosować w przypadku łagodnego zespołu Cushinga lub gruczolaka nadnerczy lub przerostu nadnerczy. Dawkę metyraponu należy dostosować indywidualnie do potrzeb danego pacjenta oraz zależne od tolerancji produktu leczniczego. Zazwyczaj dawka podtrzymująca waha się od 500 do 6000 mg/dobę. Dawkę należy podawać w trzech lub czterech dawkach podzielonych (...)
<b>Droga podania</b>	Doustna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Metyrapon działa poprzez hamowanie syntezy adrenokortykosteroidu. Zmniejsza produkcję kortyzolu i kortykosteronu przez hamowanie syntezy adrenokortykosteroidu. Zmniejsza produkcję kortyzolu i kortykosteronu poprzez hamowanie reakcji 11 $\beta$ -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-deoksykortyzolu 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-hydrokortykosteroidów (17-OHCS) lub 17 kortykosteroidów (17-KGS) w moczu.

\*W toku postępowania wnioskodawca poinformował, że nie wnioskuje o wskazanie: *Jako badanie diagnostyczne u pacjentów z niedoborem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i w diagnostyce różnicowej ACTH-zależnego zespołu Cushinga, a dalsza ocena powinna być zgodna z załączony programem lekowym.*

Źródło: ChPL Metopirone

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	15.07.2014, URPL
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	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
<b>Status leku sierocego</b>	Brak danych*

Warunki dopuszczenia do obrotu	ND
--------------------------------	----

\*Lek Metopirone nie posiada statusu leku sierocznego, jednak zespół Cushinga jest chorobą rzadką. Rozpowszechnienie endogennego ZC szacuje się na 1/26 000, a roczną zapadalność w Europie od 1/1 400 000 do 1/400 000 (źródło: Orphanet)

Źródło: ChPL Metopirone

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Metopirone (metyrapon) był już przedmiotem oceny w AOTMiT w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga. Zarówno stanowisko Rady Przejrzystości, jak i rekomendacja Prezesa były pozytywne. Należy jednak podkreślić, że ww. dokumenty dotyczyły zgody na import docelowy, co definiuje zastosowanie metyraponu jako leczenie po wykorzystaniu innych, dostępnych w Polsce możliwości terapeutycznych w tym schorzeniu. W konsekwencji wcześniej oceniana populacja docelowa nie jest tożsama z niniejszym wnioskiem. Najważniejsze elementy odnalezionych stanowisk/rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 149/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</b></p>	<p>„Rada uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu Metopirone (metyraponum) tabletki á 250 mg we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga.”</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>„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). Lek powinien być refundowany w razie wystąpienia konieczności importu docelowego.”</p>
<p><b>Rekomendacja nr 95/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</b></p>	<p>"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.”</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„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.</p> <p>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.”</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

**Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania**

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Leki dostępne w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie

<b>Grupa limitowa</b>	Nie podano
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	Nie

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

**Tabela 5. Wnioskowane wskazanie**

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>Do leczenia w ramach programu kwalifikowani są pacjenci spełniający którykolwiek z następujących kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie hiperkortyzolemii ACTH-zależnej: <ol style="list-style-type: none"> <li>przebiegającej z zespołem Cushinga, spowodowanej kortykotropowym gruczolakiem przysadki, przed zabiegiem operacyjnym lub</li> <li>po nieskutecznym leczeniu operacyjnym lub</li> <li>gdy leczenie operacyjne nie jest możliwe lub</li> <li>przebiegającej z zespołem Cushinga, spowodowanej ektopowym wydzielaniem ACTH przed zabiegiem operacyjnym w przypadku zlokalizowania źródła ektopowego nadmiaru ACTH lub</li> <li>przebiegającej z zespołem Cushinga, spowodowanej ektopowym wydzielaniem ACTH w przypadku braku lokalizacji źródła ACTH lub</li> <li>przebiegającej z zespołem Cushinga spowodowanej ektopowym wydzielaniem ACTH po nieskutecznym leczeniu chirurgicznym choroby podstawowej lub</li> <li>przebiegającej z zespołem Cushinga spowodowanej ektopowym wydzielaniem ACTH po nieskutecznym leczeniu chirurgicznym, w trakcie leczenia uzupełniającego choroby podstawowej</li> </ol> </li> <li>rozpoznanie hiperkortyzolemii ACTH-niezależnej: <ol style="list-style-type: none"> <li>przebiegającej z zespołem Cushinga, przed zabiegiem operacyjnym lub</li> <li>przebiegającej z zespołem Cushinga, po nieskutecznym zabiegu operacyjnym lub</li> <li>gdy leczenie operacyjne nie jest możliwe</li> </ol> </li> </ol>
<b>Kryteria uniemożliwiające włączenie pacjenta do programu</b>	Do programu nie może zostać zakwalifikowany pacjent w trakcie trwającego skutecznego leczenia ketokonazolem.
<b>Kwalifikacja do programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjent jest kwalifikowany do programu przez lekarza prowadzącego.</li> <li>Zasadność zakwalifikowania pacjenta do programu potwierdza konsultant wojewódzki w dziedzinie endokrynologii.</li> </ol>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Leczenie w programie trwa do czasu wystąpienia kryteriów zakończenia udziału w programie.</li> <li>Leczenie podstawowe: Leczenie metyraponem rozpoczyna się na miesiąc do trzech miesięcy przed zabiegiem operacyjnym. Podawanie metyraponu przerywa się na 2 dni przed zabiegiem operacyjnym (przezklinowe usunięcie gruczolaka przysadki lub adrenalectomia lub oszczędzająca adrenalectomia lub oszczędzająca adrenalectomia lub tumorectomia).</li> <li>Leczenie przewlekłe: Leczenie przewlekłe metyraponem prowadzone jest w przypadku kiedy leczenie chirurgiczne było nieskuteczne lub przy przeciwwskazaniach do leczenia chirurgicznego.</li> </ol>
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	<p>Z programu wyłączani są pacjenci w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie przeciwwskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego</li> <li>skuteczne wyleczenie przyczyny hiperkortyzolemii</li> </ol>

<b>Badania przy kwalifikacji</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Badanie przedmiotowe i podmiotowe: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) masa ciała, wzrost, BMI, obwód talii, wskaźnik talia-biodra;</li> <li>b) skóra: obecność rozstępów, wybroczyn, siniaków;</li> <li>c) ciśnienie tętnicze;</li> </ol> </li> <li>2. Badania biochemiczne: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) stężenie sodu, potasu, wapnia i fosforu;</li> <li>b) glikemia na czczo i w doustnym teście tolerancji glukozy OGTT (u pacjentów bez cukrzycy) oraz stężenie hemoglobiny glikowanej HbA1C</li> <li>c) morfologia z rozmazem;</li> <li>d) stężenie kreatyniny, AspAT, AlAT, bilirubiny;</li> </ol> </li> <li>3. Badania hormonalne: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) kortyzolemia rano i o północy oraz po hamowaniu 1 mg deksametazonu;</li> <li>b) dobowe wydalanie wolnego kortyzolu z moczem (ew. 17OHCS);</li> <li>c) ACTH rano i o północy;</li> <li>d) ACTH i kortyzol w teście z CRF – tyko w przypadkach hiperkortyzolemii ACTH-zależnej;</li> <li>e) w razie potrzeby – długi test hamowania deksametazonem (2 mg dziennie w 4 dawkach podzielonych przez dwa dni, a następnie 8 mg w 4 dawkach podzielonych przez dwa dni).</li> </ol> </li> </ol>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Badanie przedmiotowe i podmiotowe wykonywane trzeciego i siódmego dnia od podania pierwszej dawki leku w programie i następnie co dwa tygodnie leczenia: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) masa ciała, wzrost, BMI, obwód talii, wskaźnik talia-biodra;</li> <li>b) skóra: obecność rozstępów, wybroczyn, siniaków, gojenie się uprzednio obecnych zmian;</li> <li>c) ciśnienie tętnicze;</li> </ol> </li> <li>2. Badania biochemiczne wykonywane siódmego dnia od podania pierwszej dawki leku w programie i następnie co 2-4 tygodnie leczenia: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) stężenie sodu, potasu;</li> <li>b) glikemia na czczo i 2 godziny po śniadaniu;</li> <li>c) morfologia z rozmazem;</li> <li>d) stężenie kreatyniny, AspAT, AlAT, bilirubiny;</li> </ol> </li> <li>3. Co 3 miesiące od podania w programie pierwszej dawki leku wykonuje się pomiar HbA1C.</li> <li>4. Badania diagnostyczne wykonywane pomiędzy trzecim a siódmym dniem od podania pierwszej w programie dawki leku i następnie co 2-4 tygodnie: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) kortyzolemia rano i o północy;</li> <li>b) dobowe wydalanie wolnego kortyzolu z moczem (ew. 17OHCS);</li> <li>c) ACTH rano.</li> </ol> <p>W przypadku utrzymującego się wyrównania poziomu kortyzolu badania hormonalne wykonuje się co miesiąc.</p> </li> <li>5) Celem umożliwienia modyfikacji dawki wykonuje się najpierw cotygodniowe monitorowanie stężeń kortyzolu we krwi lub stężeń wolnego w dobowej zbiorce moczu. Po uzyskaniu stężeń kortyzolu bliskich optymalnym monitorowanie stężeń kortyzolu wykonuje się co 1-2 miesiące.</li> </ol>
<b>Monitorowanie programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawienie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2. Uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3. Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ol>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Populacja określona w ramach Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz we wniosku refundacyjnym jest zgodna z treścią zapisów programu lekowego. Wnioskowany produkt leczniczy posiada również wskazanie rejestracyjne: „jako badanie diagnostyczne u pacjentów z niedoborem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i w diagnostyce różnicowej ACTH-zależnego zespołu Cushinga”. Populacja z przedmiotowego wniosku refundacyjnego odnosi się do grupy dorosłych pacjentów z endogennym zespołem Cushinga. Wskazania zdefiniowane w kryteriach włączenia do programu lekowego doprecyzowują ją w zakresie rozpoznania postaci hiperkortyzolemii ACTH-zależnej oraz ACTH-niezależnej.

Zgodnie z treścią Ustawy o refundacji (art. 14 ust. 1 pkt 1), poziom odpłatności leków stosowanych w ramach programów lekowych określony jest jako: lek wydawany bezpłatnie. W związku z powyższym wnioskowana

kategoria dostępności refundacyjnej oraz zadeklarowany poziom odpłatności są zasadne. W analizach wnioskodawcy brakuje jednak odniesienia, jak również pełnego uzasadnienia niektórych z warunków objęcia refundacją m.in. przynależności do grupy limitowej. Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Zespół Cushinga (łac. syndroma Cushingi) to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru glikokortykosteroidów (GKS).

Zespół Cushinga (ZC) klasyfikowany jest następująco:

1. Endogenny ZC – postać wywołana nadmiernym wydzielaniem glikokortykosteroidów niezależnie od przyczyny tego zaburzenia

- a. Postać zależna od hormonu adrenokortykotropowego ACTH (wywołana nadmierną sekrecją ACTH; 80-85% przypadków)
  - choroba Cushinga: nadmierna sekrecja ACTH przez przysadkę (postać przysadkowa)
  - zespół ektopowego wydzielania ACTH (guz o lokalizacji pozaprzysadkowej)
  - zespół ektopowego wydzielania CRH
- b. Postać niezależna od ACTH (wywołana autonomiczną nadczynnością kory nadnerczy, 15-20%)
  - autonomiczny guz lub mnogie guzy kory nadnerczy (gruczolak/rak)
  - zmiany rozrostowe nadnerczy (rozrost mikroguzkowy i rozrost makroguzkowy)
  - aktywująca mutacja receptora melanokortyny MC2

2. Egzogenny ZC (postać wywołana podawaniem glikokortykosteroidów).

Wyróżnia się również subkliniczny zespół Cushinga, wywołany nadmiernym wydzielaniem kortyzolu przez guz nadnercza (powodujący zmniejszone wydzielanie przez nadnercze przeciwległe), w którym charakterystyczny zespół objawów nie występuje.

W rozpoznaniu schorzenia największą rolę pełnią badania laboratoryjne: podstawowe badania biochemiczne i hormonalne (stężenie kortyzolu, testy hamowania deksametazonem) oraz badania obrazowe (badania obrazowe przysadki i nadnerczy, RTG klatki piersiowej, kości, densytometria, scyntygrafia receptorowa).

Do klasycznych objawów zespołu Cushinga zaliczamy:

1. Objawy podmiotowe:

- osłabienie mięśniowe, niska tolerancja wysiłku;
- zwiększone pragnienie, wielomocz;
- nadmierny apetyt;
- ból i zawroty głowy;
- chwiejność emocjonalna: depresja, euforia, stany psychiatryczne;
- skłonność do zakażeń;
- osłabienie potencji u mężczyzn, zaburzenia miesiączkowania u kobiet;
- objawy wtórnej niedoczynności tarczycy;
- zaburzenia widzenia;
- objawy choroby niedokrwiennej serca;
- objawy choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy.

2. 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;
- ścieńczenie skóry, skłonność do siniaczenia, wybroczyn;
- czerwono-sine, szerokie rozstępy na skórze brzucha, bioder oraz wokół dołów pachowych, łokciowych i podkolanowych;
- zanik mięśni kończyn;
- nadciśnienie tętnicze.

Leczenie Zespołu Cushinga zależne jest od etiologii schorzenia. Poza interwencją chirurgiczną (np. usunięcia gruczolaka przysadki) odpowiedniego leczenia wymagają również objawy ZC m.in. nadciśnienie tętnicze czy zaburzenia psychiczne [Zgliczyński 2011, Szczeklik 2015].

### Klasyfikacja

ICD-10: E24 - Zespół Cushinga

### Epidemiologia

Zgodnie z danymi *Orphanet 2016* rozpowszechnienie zespołu Cushinga wynosi 6,5/100 000, natomiast zapadalność 1,55/100 000.

Znacznie częściej chorują dorosłe kobiety (8:1) niż mężczyźni. Natomiast zespół ektopowego wydzielania ACTH dotyczy głównie mężczyzn (5:1).

Częstość występowania zespołu Cushinga szacuje się następująco:

- ACTH-zależny (80-85% przypadków);
- gruczolak przysadki (około 70%);
- zespół ektopowego wydzielania ACTH (około 12%);
- zespół ektopowego wydzielania CRH (rzadko);
- ACTH-niezależny (15-20% przypadków);
- gruczolak kory nadnerczy (około 10%);
- rak kory nadnerczy (około 8%);
- obustronny przerost nadnerczy (rzadko);

[Zgliczyński 2011, Zgliczyński 2008, Orphanet 2016].

### Rokowanie

Nieleczeni lub leczeni nieskutecznie pacjenci z zespołem Cushinga mają złe rokowanie i zwykle ok. 50% chorych umiera w ciągu 5 lat. Chirurgiczne usunięcie hormonalnie czynnego gruczolaka kory nadnerczy zazwyczaj powoduje ustąpienie zmian somatycznych oraz większości zaburzeń metabolicznych. Rokowanie pogarsza się w przypadkach utrzymujących się zmian w układzie krążenia w ZC o długotrwałym przebiegu. W raku kory nadnerczy rokowanie uzależnione jest od: stopnia zaawansowania choroby w chwili rozpoznania, możliwości operacyjnych i umiejętności chirurga, a także od przebiegu choroby po operacji [Zgliczyński 2011].

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli przedstawiono w podziale na lata dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z następującymi nazwami głównego rozpoznania wg ICD-10:

- E24 - Zespół Cushinga;
- E24.0 - Choroba Cushinga pochodzenia przysadkowego;
- E24.3 - Zespół zależny od ektopowego wydzielania ACTH;
- E24.8 - Zespół Cushinga, inny;



- E24.9 - Zespół Cushinga, nie określony.

**Tabela 6. Całkowita liczba pacjentów w latach 2013-2015 z rozpoznaniem wg ICD-10: E24, E24.0, E24.3, E24.8, E24.9 na podstawie danych NFZ**

Rok realizacji	Liczba pacjentów łącznie
2013	1 919
2014	1 842
2015	1 502*

\* Dane udostępnione przez NFZ przedstawione zostały w piśmie z listopada 2015 r., a więc nie obejmują całego roku.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net>)
- The Endocrine Society ( <http://www.endocrine.org>)
- European Society of Endocrinology (<http://www.es-e-hormones.org>)
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance>)
- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (<http://www.ptendo.org.pl>)

Wyszukiwanie przeprowadzono w 19.07.2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Autor, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																						
<p><b>Italian Society of Endocrinology</b> <b>2016</b> <b>(Włochy)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia <u>hiperglikemii</u> współwystępującej z zespołem Cushinga i akromegalią. Podsumowanie dostępnych dowodów pozwoliło stwierdzić, że metyrapon w dawce 250–4500 mg/d może wpłynąć na poprawę metabolizmu glukozy u chorych z zespołem Cushinga (rekomendacja klasy I, poziom C).</p> <p><b>Klasyfikacja rekomendacji:</b></p> <table border="1" data-bbox="411 1039 1449 1357"> <tr> <td data-bbox="411 1039 475 1115">I</td> <td data-bbox="475 1039 1150 1115">Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna</td> <td data-bbox="1150 1039 1449 1115">Jest rekomendowana, wskazana</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1115 475 1191">II</td> <td data-bbox="475 1115 1150 1191">Sprzeczne dowody i/lub różnica poglądów na temat użyteczności/skuteczności danej interwencji (leczenia lub procedury)</td> <td data-bbox="1150 1115 1449 1191"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1191 475 1240">IIa</td> <td data-bbox="475 1191 1150 1240">Dowody przemawiają bardziej na korzyść danej interwencji</td> <td data-bbox="1150 1191 1449 1240">Powinna być brana pod uwagę</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1240 475 1290">IIb</td> <td data-bbox="475 1240 1150 1290">Dowody przemawiają raczej na niekorzyść danej interwencji</td> <td data-bbox="1150 1240 1449 1290">Może być brana pod uwagę</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1290 475 1357">III</td> <td data-bbox="475 1290 1150 1357">Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) nie przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna</td> <td data-bbox="1150 1290 1449 1357">Nie jest rekomendowana</td> </tr> </table> <p><b>Klasyfikacja dowodów:</b></p> <table border="1" data-bbox="411 1435 1449 1547"> <tr> <td data-bbox="411 1435 475 1467">A</td> <td data-bbox="475 1435 1449 1467">Dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1467 475 1507">B</td> <td data-bbox="475 1467 1449 1507">Dane pochodzą z jednego randomizowanego badania lub dużych nierandomizowanych badań</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1507 475 1547">C</td> <td data-bbox="475 1507 1449 1547">Zgodna opinia ekspertów lub dowody z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</td> </tr> </table>		I	Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna	Jest rekomendowana, wskazana	II	Sprzeczne dowody i/lub różnica poglądów na temat użyteczności/skuteczności danej interwencji (leczenia lub procedury)		IIa	Dowody przemawiają bardziej na korzyść danej interwencji	Powinna być brana pod uwagę	IIb	Dowody przemawiają raczej na niekorzyść danej interwencji	Może być brana pod uwagę	III	Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) nie przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna	Nie jest rekomendowana	A	Dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz	B	Dane pochodzą z jednego randomizowanego badania lub dużych nierandomizowanych badań	C	Zgodna opinia ekspertów lub dowody z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów
I	Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna	Jest rekomendowana, wskazana																					
II	Sprzeczne dowody i/lub różnica poglądów na temat użyteczności/skuteczności danej interwencji (leczenia lub procedury)																						
IIa	Dowody przemawiają bardziej na korzyść danej interwencji	Powinna być brana pod uwagę																					
IIb	Dowody przemawiają raczej na niekorzyść danej interwencji	Może być brana pod uwagę																					
III	Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) nie przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna	Nie jest rekomendowana																					
A	Dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz																						
B	Dane pochodzą z jednego randomizowanego badania lub dużych nierandomizowanych badań																						
C	Zgodna opinia ekspertów lub dowody z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów																						
<p><b>Korean Endocrine Society</b> <b>2015</b> <b>(Korea)</b></p>	<p>Podstawową terapią w zespole Cushinga jest leczenie chirurgiczne polegające na usunięciu gruczolaka. Farmakoterapia pełni rolę wspomagającą, jako II linia leczenia, a także w postępowaniu przy nawrotach choroby. Obejmuje ona zastosowanie substancji, które mają na celu blokowanie uwalniania ACTH na poziomie nadnerczy (mitotan, ketokonazol, metyrapon, LCI699) lub przysadki (pazyreotydy, agoniści dopaminy).</p> <p>Metyrapon nie jest dopuszczony do obrotu w Korei, pomimo skutecznego zmniejszenia poziomu kortyzolu u 75% pacjentów z zespołem Cushinga stosujących tę terapię. Powodem jest występowanie wielu skutków ubocznych (m.in. zwiększenie wydzielania ACTH poprzez sprzężenie zwrotne).</p> <p>Treść rekomendacji wskazuje na odstąpienie od leczenia ketokonazolem, z uwagi na jego hepatotoksyczność. Sygnalizuje również nową możliwość leczenia, jaką jest zastosowanie pazyreotydu u pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego.</p>																						
<p><b>Endocrine Society</b> <b>2015</b> <b>(USA)</b></p>	<p>U pacjentów z zespołem Cushinga (ZC) zaleca się normalizację poziomu kortyzolu lub aktywności jego receptorów, aby wyeliminować objawy i powikłania związane z hierkoryzolizmem (11 ØØØØ). Pierwszą linią leczenia ZC jest leczenie operacyjne pozwalające na usunięcie zmiany będącej przyczyną schorzenia. Wybór terapii drugiego rzutu, w tym leczenia farmakologicznego, dwustronnej adrenalectomii i radioterapii powinien być ustalany indywidualnie dla każdego pacjenta.</p>																						

Autor, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Inhibitory steroidogenezy rekomendowane są: w leczeniu II rzutu u pacjentów z chorobą Cushinga po przezklinowej selektywnej adenomektomii (TSS) jako leczenie podstawowe u pacjentów z ektopowym ACTH oraz w terapii wspomagającej redukcję poziomu kortyzolu u pacjentów z rakiem kory nadnerczy (11 ØØØØ).</p> <p>W zakresie leczenia farmakologicznego wymieniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ketokonazol (w dawce 400-1600 mg/d)</li> <li>• metyrapon (w dawce 500 mg – 6 g/d)</li> <li>• mitotan</li> <li>• etomidat</li> <li>• kabergolinę</li> <li>• pazyreotyd</li> <li>• mifepriston</li> </ul> <p>Skuteczność monoterapii metyraponem w kontrolowaniu hiperkortyzolemii, potwierdza się u 50-75% osób z zespołem Cushinga.</p> <p>Ponadto w ciężkich przypadkach hiperkortyzolemii, metyrapon i ketokonazol mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym.</p> <p><b>Poziom dowodów w rekomendacji określono następująco:</b></p> <p>W przypadku silnej rekomendacji użyto sformułowań „rekomenduje/zaleca się” oraz nadano nr 1, w przypadku słabej rekomendacji użyto zwrotu „sugeruje się” oraz nadano nr 2. Ponadto jakość dowodów zobrazowano w postaci wypełnionych okręgów, przy czym: ØØØØ - bardzo niska jakość dowodów, ØØØØ – niska jakość dowodów, ØØØØ – średnia jakość dowodów oraz ØØØØ – wysoka jakość dowodów.</p>
<p><b>Endocrine Society 2008 (USA)</b></p>	<p>Uzgodnione zalecenia dotyczą ACTH – zależnego zespołu Cushinga.</p> <p>W zakresie leczenia farmakologicznego wskazano na inhibitory steroidogenezy, które mogą charakteryzować się wysoką skutecznością. Terapia metyraponem oraz ketokonazolem została oceniona jako bardziej skuteczna niż zastosowanie aminoglutetymidu.</p>

Podsumowując treść powyższych wytycznych można stwierdzić, że pierwszą linią leczenia zespołu Cushinga jest leczenie operacyjne, natomiast farmakoterapia pełni rolę wspomagającą i w tym schorzeniu stanowi II linię leczenia. W każdej z powyższych wytycznych w zakresie farmakoterapii w zespole Cushinga metyrapon wymieniany jest jako jeden z leków zalecanych, przy czym zwrócono uwagę wzrost poziomu ACTH. Obok metyraponu wskazuje się także m.in. na ketokonazol, mitotan czy stosowany w leczeniu zachowawczym gruczolaków kory nadnerczy przysadki - pazyreotyd.

Aktualne zasady rozpoznawania i leczenia choroby Cushinga zawarto również w polskiej publikacji autorstwa W. Zgliczyńskiego, gdzie wymienionym jako postępowanie z wyboru w tym schorzeniu jest leczenie operacyjne (usunięcie gruczolaka przysadki). Chorych do zabiegu przygotowuje się za pomocą blokerów steroidogenezy nadnerczowej: ketokonazol w dawce od 600 do 1600 mg na dobę, aminoglutetimid od 750 mg do 2 g/dobę, metopiron w dawce od 750 mg do 2 g/dobę albo mitotan w dobowej dawce od 1,5 do 4 g. Leczenie przedoperacyjne prowadzi do zmniejszenia kruchości naczyń i ograniczenia krwawienia śródoperacyjnego, a także wpływa na zmniejszenie odsetka zakażeń i powikłań zakrzepowo-zatorowych. Dodatkowo u tych pacjentów łatwiej poddaje się leczeniu cukrzyca i nadciśnienie tętnicze.

## 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna rekomendowana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. n. med. A. Lewiński KK w dziedzinie endokrynologii	„Do leczenia hiperkortyzolemii – ketokonazol, aminoglutetimid (bardziej toksyczny niż ketokonazol), mitotan (tylko w raku nadnerczy). Do rozważenia w chorobie Cushinga – analogi somatostatyny (szczególnie pasireotyd), ewentualnie tiazolidynodion lub rosiglitazon (niektóre guzy w ch. Cushinga wykazują ekspresję PPAR-gamma receptorów).”	Ketokonazol	„Leczenie ketokonazolem”	„Leczeniem z wyboru jest trwałe wyleczenie hiperkortyzolemii (głównie metodą operacyjną). Farmakoterapia jest najczęściej wstępem do leczenia głównego lub uzupełnieniem leczenia.”	Podano źródła np.: Interna Szczeklika, Endokrynologia red. Zgliczyński.
[REDAKTOWANE]	„Podane metody są stosowane rutynowo od lat”	„Nie ma możliwości”	„Jak wyżej podana”	„Jak wyżej podana”	Wskazano na podręcznik dotyczący Endokrynologii np. „Endokrynologia Kliniczna” Andrzej Milewicz – rozdział Nadnercza prof. Grazyna Bednafeek-Tupikowska

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna rekomendowana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>[REDACTED]</p>	<p>„W farmakoterapii endogennej hiperkortyzolemii stosowany jest ketokonazol, z wyjątkiem farmakoterapii czynnych hormonalnie raków kory nadnercza, kiedy to stosowany jest mitotan. Radykalne procedury stosowane w terapii endogennej hiperkortyzolemii to operacje neurochirurgiczne usunięcia gruczolaków przysadki, radioterapia czynnych hormonalnie mikrogruczolaków przysadki oraz operacje guzów nadnerczy w przebiegu zespołu Cushinga. Przygotowanie pacjenta do bezpiecznego przeprowadzenia w/w procedur radykalnych bezwzględnie wymaga wcześniejszej farmakoterapii ketokonazolem lub metyraponem.”</p>	<p>Farmakoterapia ketokonazolem</p>	<p>Farmakoterapia ketokonazolem</p>	<p>„Aktualnie najskuteczniejszą farmakoterapią endogennej hiperkortyzolemii jest podawanie ketokonazolu. Jest to jedyna dostępna farmakoterapia w Polsce, niemniej obarczona wysokim ryzykiem hepatotoksyczności.”</p>	<p>„Technologie zalecane: W leczeniu endogennej hiperkortyzolemii – terapia ketokonazolem i metyraponem – oddzielnie bądź łącznie.”</p>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68), obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce jest:

- Ketokonazol we wskazaniach pozarejestacyjnych objętych refundacją: choroba Cushinga; zespół Cushinga

Pozostałe leki wymieniane w wytycznych klinicznych i wskazywane przez ekspertów, nie są obecnie refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, tj. zespół Cushinga.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>							
Ketoconazole Hasco, tabl.,200 mg	10 szt.	5909991045418	6,42	9,26	9,26	50%	4,63

Zgodnie z otrzymanym od URPL zestawieniem aktualnych danych na temat dostępności produktów leczniczych zawierających substancję czynną ketokonazol w postaci tabletek 200 mg, produkt leczniczy Ketoconazole Hasco jest aktualnie dostępny w obrocie biorąc pod uwagę okres od III kwartału 2015 roku do końca I kwartału 2016 roku.

**Tabela 10. Obrót produktami leczniczymi zawierającymi substancję czynną ketokonazol w podziale na kwartały**

Nazwa	Dawka	EAN	Opakowanie	Podmiot odpowiedzialny	Nr pozwolenia	Ilość opakowań			Wartość (netto PLN)		
						III kw. 2015 r.	IV kw. 2015 r.	I kw. 2016 r.	III kw. 2015 r.	IV kw. 2015 r.	I kw. 2016 r.
Ketokonazol	200 mg	5909991042615	10 tabl. w blistrze	Polfarmex S.A.	10426	7	Brak obrotu	Brak obrotu	44	Brak obrotu	Brak obrotu
		5909991042622	10 tabl. w fiolce	Polfarmex S.A.	10426	Brak obrotu	Brak obrotu	Brak obrotu	Brak obrotu	Brak obrotu	Brak obrotu
		5909991042639	20 tabl. w blistrze	Polfarmex S.A.	10426	76	24	Brak obrotu	1 234	419	Brak obrotu
		5909991042646	20 tabl. w fiolce	Polfarmex S.A.	10426	Brak obrotu	Brak obrotu	Brak obrotu	Brak obrotu	Brak obrotu	Brak obrotu
Ketokonazole Hasco	200 mg	5909991045418	10 tabl.	Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A.	10454	6 833	15 793	17 260	41 599	96 120	105 061
		5909991045425	20 tabl.	Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A.	10454	Brak obrotu	Brak obrotu	Brak obrotu	Brak obrotu	Brak obrotu	Brak obrotu
Ketokonazole HRA	200 mg	5909991228811	60 tabl.	Laboratorie HRA Pharma	CEN	Brak obrotu	Brak obrotu	Brak obrotu	Brak obrotu	Brak obrotu	Brak obrotu

CEN - pozwolenie wydane przez Komisję Europejską w procedurze scentralizowanej

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak leczenia farmakologicznego, pazyreotyd	„(...) Należy zwrócić uwagę, że metyrapon ma zarejestrowane wskazanie: endogenny zespół Cushinga [ChPL Metopirone]. Spośród leków wymienionych jako potencjalna alternatywa dla metyraponu tylko Ketoconazole HRA ma zarejestrowane wskazanie: endogenny zespół Cushinga u dorosłych i młodzieży > 12 r.ż. [ChPL Ketoconazole HRA], ale lek ten nie jest jeszcze dostępny w Polsce. Mitotan i pazyreotyd są dostępne w Polsce, ale ich zarejestrowane wskazania są ograniczone do szczególnych postaci zespołu Cushinga: zarejestrowanym wskazaniem dla mitotanu jest leczenie objawowe zaawansowanego raka kory nadnerczy z przerzutami lub wznową nowotworową, a dla pazyreotydu – leczenie choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem [ChPL Lysodren, ChPL Signifor]. Aminoglutetymid i kabergolina nie mają zarejestrowanych wskazań do stosowania w jakiegokolwiek postaci zespołu Cushinga, ponadto aminoglutetymid nie jest dostępny w Polsce. Na podstawie przedstawionej powyżej analizy stwierdzono, że w leczeniu zespołu Cushinga komparatorem dla metyraponu jest „brak farmakoterapii”. Dodatkowo, w niewielej subpopulacji chorych z chorobą Cushinga, po operacji lub w przypadku nieskuteczności operacji alternatywą dla metyraponu może być pazyreotyd.”	Wybrany przez wnioskodawcę komparator, jak również jego uzasadnienie zostały przez analityków Agencji uznane za nieprawidłowe.  W Polsce, jako podstawowy lek stosowany we wnioskowanym wskazaniu, podawany jest ketokonazol.

Z uwagi na zapisy zawarte w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia ws. wymagań minimalnych, analiza kliniczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych, który zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. Spośród inhibitorów steroidogenezy nadnerczowej w Polsce stosowane są dwa leki: ketokonazol i metyrapon. Zgodnie z przedstawionymi opiniami ekspertów mitotan powodując martwicę komórek kory nadnerczy stosowany jest w terapii czynnych hormonalnie raków kory nadnerczy, natomiast aminoglutetymid, który jest bardziej toksyczny, nie jest w Polsce dostępny. Pazyreotyd nie jest natomiast w Polsce refundowany w ocenianym wskazaniu, a także warto zwrócić uwagę, że charakteryzuje się nieco innym mechanizmem działania (blokuje uwalnianie ACTH na poziomie przysadki, natomiast metyrapon na poziomie nadnerczy).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68), obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu: choroba Cushinga i zespół Cushinga jest ketokonazol. Ponadto obrót produktami leczniczymi zawierającymi substancję czynną ketokonazol w postaci tabletek 200 mg w roku 2015 oraz pierwszym kwartale roku 2016, potwierdził pismem znak UR.DEL.LRM.070.216.2016 z dnia. 20.07.2016 r. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Ketokonazol wymieniany jest również przez ekspertów klinicznych jako podstawowy lek stosowany aktualnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu. Powyższe uzasadnia więc wybór ketokonazolu na refundowany komparator, który stanowi aktualną praktykę kliniczną w Polsce w przedmiotowym wskazaniu, zgodnie z zapisami Wytocznych Oceny Technologii Medycznych.

Produkt leczniczy ketokonazol był przedmiotem oceny AOTMiT we wskazaniu choroba Cushinga; zespół Cushinga. Zgodnie z opinią Rady Przejrzystości z 2016 r. (nr 27/2016) zasadne jest objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną ketoconazolium, we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Zgodnie z obowiązującą do niedawna Charakterystyką Produktu Leczniczego leki zawierające ketokonazol do podawania doustnego były do niedawna przeznaczone do leczenia infekcji grzybiczych, ale od ponad 30 lat były stosowane także do leczenia zespołu Cushinga. W czerwcu 2013 Europejska Agencja Leków (EMA) rekomendowała zawieszenie stosowania doustnych preparatów ketokonazolu do leczenia grzybic, ze względu na niekorzystny stosunek korzyści do ryzyka związany z możliwością jatrogennego uszkodzenia wątroby. We wrześniu 2014, na wniosek firmy Laboratoire HRA Pharma (Francja), EMA przyjęła jednak rekomendację stosowania doustnego leku Ketokonazol HRA w terapii zespołu Cushinga, gdyż w tym zastosowaniu, ze względu na zagrożenie życia pacjenta, stosunek korzyści do ryzyka oceniony został jako korzystny. Ze względu na tę drugą rekomendację stosowanie formy ketokonazolu do podawania doustnego w zespole Cushinga jest obecnie (jedynym) zastosowaniem zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Opinia RP z 2014 r. (nr 33/2014) również jest pozytywna, gdzie za



zasadnością dalszego finansowania ketokonazolu we wskazaniu choroba Cushinga i zespół Cushinga, *przemawiają dowody naukowe zawarte w przeglądach systematycznych, wytyczne i rekomendacje międzynarodowych i polskich organizacji medycznych i towarzystw naukowych oraz wieloletnia praktyka kliniczna.*

Zdaniem analityków AOTMiT, brak uwzględnienia w załączonych do przedmiotowego wniosku refundacyjnego analizach farmakoekonomicznych porównania z aktualnie finansowaną ze środków publicznych alternatywną technologią lekową (ketokonazol), bardzo poważnie ogranicza ich wiarygodność. Należy podkreślić, iż ketokonazol jest wymieniany w większości wytycznych oraz otrzymanych od ekspertów opiniach jako standard leczenia farmakologicznego w zespole Cushinga. Nieuwzględnienie refundowanego komparatora w wszystkich analizach farmakoekonomicznych wnioskodawcy powoduje, iż nie odzwierciedlają one aktualnie realizowanego w Polsce systemu leczenia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym, zdaniem analityków AOTMiT, wnioskowanie na ich podstawie o zasadności finansowania wnioskowanej technologii lekowej jest niemożliwe.

W procesie opiniowania refundowanych, alternatywnych dla metyraponu, technologii medycznych, należy podkreślić fakt, że ketokonazol jest substancją, której zastosowanie w leczeniu zespołu Cushinga uznaje się za dobrze ugruntowaną praktykę kliniczną. Pierwsze doniesienia o zastosowaniu leku w przedmiotowym wskazaniu pochodzą z 1985 roku.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Z uwagi na poważne nieprawidłowości zidentyfikowane już na etapie wymagań minimalnych oraz nieprzedstawienie przez wnioskodawcę właściwych analiz farmakoekonomicznych, które uwzględniłby właściwy dla ocenianej technologii medycznej komparator, odstąpiono od przedstawiania wyników analizy klinicznej w niniejszej AWA. W ramach oceny AKL zdecydowano umieścić wyłącznie informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Metopirone w oparciu o dokumentację PSUR (*Periodic safety update reports*) oraz ChPL.

### 4.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla terapii metyraponem pochodzące z dokumentacji PSUR:

Dane o bezpieczeństwie terapii metyraponem pochodzące z raportów PSUR obejmują okres od stycznia 1990 do stycznia 2014 roku. W dokumentacji opisano 517 działań niepożądanych, z czego 277 to ciężkie zdarzenia niepożądane, a 235 to nie-ciężkie zdarzenia niepożądane. W analizie wnioskodawcy jako nowozidentyfikowane działania niepożądane wymienia się: zaburzenia czynności wątroby, toksyczny wstrząs septyczny oraz zaburzenia hematologiczne (uwzględnione w ChPL). Według danych pochodzących z badań post-marketingowych zidentyfikowane ryzyko wynikające z zastosowania metyraponu obejmuje: niedoczynność nadnerczy i nadciśnienie tętnicze. Natomiast ryzyko potencjalne dotyczy niewydolności szpiku, alergicznego zapalenia skóry i zakażeń oportunistycznych.

**Tabela 12. Działania niepożądane metyraponu na podstawie dokumentacji PSUR**

Działanie niepożądane		Liczba przypadków		Informacje dodatkowe zawarte w analizie wnioskodawcy
		Ciężkie	Nie-ciężkie	
Ryzyko zidentyfikowane	Niedoczynność nadnerczy	35	4	„Większość przypadków zakończyła się ustąpieniem objawów (n=29), a u jednego chorego nastąpił zgon (z powodu zakażenia), w pozostałych przypadkach wynik nie jest znany. W 31 przypadkach uznano, że wystąpienie niedoczynności nadnerczy wiąże się z zastosowaniem u tych pacjentów metyraponu.”
	Nadciśnienie tętnicze	8	4	„U 9 pacjentów objawy ustąpiły, u pozostałych 5 wynik jest nieznan.” Wśród 4 medycznie potwierdzonych nie-ciężkich działań niepożądanych dla 2 wykazano możliwy związek przyczynowo-skutkowy z metyraponem.
Ryzyko potencjalne	Niewydolność szpiku	2		„Niewydolność szpiku raportowano w 2 przypadkach, ale nie potwierdzono związku tego zdarzenia z metyraponem.”
	Alergiczne zapalenie skóry	26		„Alergiczne zapalenie skóry wystąpiło u 15 kobiet, 8 mężczyzn, płeć pozostałych 3 pacjentów jest nieznaną. W 10 przypadkach nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków z powodu braku informacji, w 6 przypadkach związek przyczynowy z metyraponem wydaje się prawdopodobny, w 6 przypadkach alergiczne zapalenie skóry wystąpiło w kontekście zawodowej ekspozycji na metyrapon (w miejscu produkcji metyraponu).”
	Zakażenia oportunistyczne	15		„W 11 przypadkach rozpoznano zakażenie oportunistyczne: w 8 z nich pacjenci byli leczeni metyraponem z powodu zespołu ektopowego wydzielania ACTH, w 3 - z powodu choroby Cushinga lub zespołu Cushinga. W 4 przypadkach raportowano zapalenie płuc lub zakażenie górnych dróg oddechowych.”

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z ChPL Metopirone (data ostatniej aktualizacji: 15.07.2014 r.):

*Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą ze zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu i z opublikowanego piśmiennictwa. Działania niepożądane podano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów*

oraz zalecanej terminologii MedDRA zgodnie z następującą konwencją dotyczącą częstości: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 13. Działania niepożądane leku na podstawie ChPL.**

Częstość	Klasyfikacja układów i narządów/preferowane nazewnictwo
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Nieznana	Zaburzenia czynności szpiku kostnego
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Rzadko	Niewydolność nadnerczy
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	Zawroty głowy, sedacja, ból głowy
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	Obniżenie ciśnienia tętniczego
Nieznana	Nadciśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	Nudności, wymioty
Rzadko	Ból brzucha
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Rzadko	Hirsutyzm, uczuleniowe zapalenie skóry
Nieznana	Łysienie

Ponadto zgodnie z ChPL Metopirone:

- *Leczenie metyraponem prowadzi do szybkiego zmniejszenia krążącego kortyzolu i potencjalnie do hipokortyzolizmu/hipoadrenalizmu. Dlatego niezbędne jest monitorowanie pacjentów i poinformowanie ich w zakresie rozpoznawania objawów i oznak związanych z hipokortyzolizmem (np. osłabienie, męczliwość, jadłowstręt, nudności, wymioty, niedociśnienie, hiperkaliemia, hiponatremia, hipoglikemia).*
- *U pacjentów z ektopowym zespołem Cushinga, w trakcie leczenia metyraponem, istnieje ryzyko zakażeń oportunistycznych takich jak zapalenie płuc wywołane przez Pneumocystis jirovecii. U pacjentów z tej grupy należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego.*
- *Długotrwałe leczenie produktem leczniczym Metopirone może powodować nadciśnienie tętnicze w wyniku nadmiernego wydzielania dezokortykosteronu.*

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano przeszukania stron internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA). Nie odnaleziono istotnych, dodatkowych komunikatów i ostrzeżeń odnoszących się do wnioskowanej technologii medycznej.

## 4.2. Komentarz Agencji

W związku z niedawną oceną ketokonazolu w tym samym wskazaniu co aktualnie wnioskowane, przeprowadzoną w Agencji na zlecenie MZ w sprawie leków stosowanych we wskazaniach *off-label*, a także zasadnością uwzględnienia tego leku za podstawowy komparator dla wnioskowanej interwencji poniżej przedstawiono najważniejsze informacje z raportu Agencji.

Skuteczność praktyczna i kliniczna ketokonazolu na podstawie raportu nr AOTMiT-OT-434-53/2015:

*(...) Z opracowań wtórnych (Lau 2015, Gadelha 2014 i Díez 2007) wynika, że jakość dostępnych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ketokonazolu w przedmiotowym wskazaniu jest niska (retrospektywne opisy serii przypadków).*

*Wyniki analizy klinicznej wskazują, że w zespole/chorobie Cushinga na terapię ketokonazolem odpowiada 45-85% pacjentów (unormowanie poziomu wolnego kortyzolu w moczu (UFC) oraz poprawa stanu klinicznego pacjenta). Znaczna rozpiętość wyników w zakresie odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie*

ketokonazolem może wynikać z różnic w skuteczności terapeutycznej leku w zależności od postaci zespołu Cushinga. Zdaniem autorów opracowania Gadelha 2014, na podstawie tak małej liczby dostępnych badań trudno jest wnioskować na temat różnic w odpowiedzi w zależności od postaci zespołu Cushinga. W tej samej pracy spekuluje się, iż może to wynikać z małej liczby pacjentów lub/i z różnic związanych z metodologią poszczególnych badań. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu uwzględniającym wyłącznie pacjentów z chorobą Cushinga odsetek osób odpowiadających na leczenie jest niższy, a 23% pacjentów, u których początkowo odnotowano unormowanie poziomu UFC po zastosowaniu ketokonazolu, w pewnym momencie terapii przestało odpowiadać na leczenie. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były hepatotoksyczność oraz niewydolność nadnerczy i układu pokarmowego (wymieniono nudności i biegunkę w pierwszym tygodniu leczenia). Zwrócono uwagę, że hepatotoksyczność, choć występuje rzadko, jest poważnym problemem i konieczne jest monitorowanie enzymów wątrobowych w okresie obserwacji. Autorzy publikacji Lau 2015, Gadelha 2014 i Díez 2007 nie wnioskuje na temat wyższości którejkolwiek z analizowanych terapii stosowanych w zespole/chorobie Cushinga. Podkreśla się jedynie niewielką liczbę i jakość dostępnych dowodów naukowych dla leków stosowanych w przedmiotowym wskazaniu, czyli m.in. dla metyraponu, ketokonazolu, mitotanu i kabergoliny (Lau 2015, Gadelha 2014). Można wnioskować, że farmakoterapie stosowane w zespole Cushinga ukierunkowane na wydzielanie ACTH, steroidogenezę (metyrapon, ketokonazol, mitotan) i receptory dla kortyzolu (mifepriston) są względnie skuteczne, ale związane są z wysokim wskaźnikiem skutków ubocznych i nie zmniejszają rozmiaru guza. Według autorów publikacji Díez 2007, monoterapia i/lub terapia skojarzona ketokonazolem może być skuteczna w różnych postaciach zespołu Cushinga. W tej samej pracy zaznaczono, że w leczeniu zespołu Cushinga wybór leku zależał od opinii lub doświadczenia autorów badania. W podsumowaniu przeglądu Lau 2015 wspomniano, iż zaletą ketokonazolu może być usprawnianie identyfikacji gruczolaków, które początkowo nie były wykryte za pośrednictwem MRI (...).

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Z uwagi na poważne nieprawidłowości zidentyfikowane już na etapie wymagań minimalnych oraz nieprzedstawienie przez wnioskodawcę właściwych analiz farmakoekonomicznych, które uwzględniałby właściwy dla oceny technologii medycznej komparator, odstąpiono od przedstawiania w niniejszym rozdziale wyników analizy ekonomicznej. W ramach oceny AE wyznaczono wartość progowej ceny zbytu netto leku Metopirone.

### 5.1. Obliczenia własne Agencji

#### 5.1.1. Wyniki analizy progowej

Ponieważ zachodzą okoliczności opisane w art. 13 pkt 3 Ustawy refundacji - brak randomizowanych badań klinicznych wskazujących na wyższość metyraponu nad porównywanymi terapiami, w poniższej tabeli przedstawiono wartość progowej ceny zbytu netto obliczonej zgodnie z zapisami ww. artykułu ustawy o refundacji, tj. wyznaczono wartość ceny zbytu netto wnioskowanego leku, przy której koszt stosowania metyraponu jest równy kosztowi ketokonazolu. Ze względu na brak określonej DDD dla metyraponu obliczenia przedstawiono dla różnych wariantów, uwzględniając minimalne i maksymalne dawki preparatu Metopirone (zgodnie z ChPL: od 250 do 6 000 mg/dzień) oraz medianę dziennej dawki metyraponu na podstawie publikacji *Gadelha 2014* wynoszącej 2 250 mg/dzień. W przypadku ketokonazolu wartość DDD również nie została określona dla wnioskowanego wskazania, w związku z czym analogicznie jak dla metyraponu uwzględniono zakres dawek z ChPL Ketoconazole HRA (tj. od 400 do 1200 mg/dzień).

**Tabela 14. Wyniki analizy progowej (cena zbytu netto) Metopirone względem Ketokonazole Hasco, perspektywa NFZ**

Wariant	Cena progowa zbytu netto [zł]
A (400 mg ketokonazolu i 250 mg metyraponu)	40,83
B (1200 mg ketokonazolu i 6000 mg metyraponu)	5,10
C (400 mg ketokonazolu i 6000 mg metyraponu)	1,70
D (1200 mg ketokonazolu i 250 mg metyraponu)	122,49
E (1200 mg ketokonazolu i 2250 mg metyraponu )	13,61

Zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji, urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W perspektywie NFZ cena progowa preparatu Metopirone względem preparatu Ketokonazole Hasco wyznaczona zgodnie z powyższym zapisem ustawy wynosi od 1,70 zł do 122,49 zł za opakowanie produktu Metopirone w zależności od przyjętych do obliczeń dawek leków, przy czym uwzględniając najbardziej prawdopodobne wielkości dawek stosowanych leków (na poziomie mediany 2250 mg metyraponu z badań klinicznych oraz docelowej dawki ketokonazolu 1200 mg zgodnej z ChPL) cena progowa wnioskowanego leku wyniesie 13,61 zł za opakowanie. Należy zauważyć, że w każdym z powyższych wariantów wyznaczona cena progowa jest znacznie niższa niż wnioskowana cena zbytu netto dla produktu leczniczego Metopirone, wynosząca zgodnie z przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym [REDAKTED]

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Z uwagi na poważne nieprawidłowości zidentyfikowane już na etapie wymagań minimalnych oraz nieprzedstawienie przez wnioskodawcę właściwych analiz farmakoekonomicznych, które uwzględniłby właściwy dla ocenianej technologii medycznej komparator, odstąpiono od przedstawiania w niniejszym rozdziale wyników analizy wpływu na budżet. W ramach obliczeń własnych Agencji w BIA wyznaczono wartość rocznych wydatków związanych z finansowaniem leku Metopirone w porównaniu do aktualnie refundowanego komparatora - Ketokonazol Hasco.

### 6.1. Obliczenia własne Agencji

#### Oszacowanie populacji:

Zapytani przez Agencję eksperci kliniczni mieli trudności z precyzyjnym oszacowaniem populacji docelowej, ze względu na częstość występowania choroby (choroba rzadka) oraz brak dostępności wiarygodnych danych odnoszących się do liczby chorych z zespołem Cushinga leczonych farmakologicznie. Ponadto ich oszacowania były rozbieżne i wynosiły od 100 do 1000 pacjentów rocznie.

**Tabela 15. Oszacowana przez ekspertów klinicznych liczebność populacji wnioskowanej.**

Ekspert Kliniczny	Oszacowana roczna liczebność populacji obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Oszacowana roczna liczebności populacji, w której wnioskowana technologia medyczna jest obecnie stosowana	Oszacowana roczna liczebność populacji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, w której oceniana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją
Prof. A. Lewiński (KK w dziedzinie endokrynologii)	<i>Trudności z wiarygodnym oszacowaniem liczby chorych ze względu na brak danych źródłowych</i>	<i>Trudności z wiarygodnym oszacowaniem liczby chorych ze względu na brak danych źródłowych</i>	<i>Brak danych, aby oszacować liczbę osób – ze względu na rzadkość choroby, liczba chorych nie powinna być większa niż 100</i>
[REDAKTOWANE]	<i>W celach terapeutycznych około 1000 – 2000 – trudno oszacować, nie mam danych</i>	<i>W celach terapeutycznych około 1000 – 2000 – trudno oszacować, nie mam danych</i>	-
[REDAKTOWANE]	<i>Zapadalność na Chorobę Cushinga wynosi 0,1-1/100 000/rok, czyli w populacji polskiej do 350 osób/rok zapada na tę chorobę. Choruje na chorobę Cushinga 30 osób na 1 000 000/rok, czyli ok. 1 000 osób w populacji polskiej, więc jest to choroba rzadka</i>	<i>W instytucie onkologii w Gliwicach w 2013 roku 10 chorych objętych było terapią metyraponem finansowaną przez Instytut</i>	<i>Maksymalnie 1 000 chorych rocznie</i>

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, liczebność populacji chorych z zespołem Cushinga kwalifikujących się do farmakoterapii wynosi 195 pacjentów rocznie. Wartość tę wyznaczono w oparciu o publikowane dane epidemiologiczne. Wg wnioskodawcy, zgodnie z danymi Orphanet, rozpowszechnienie endogennego zespołu Cushinga wynosi 65 na 1 mln, a roczna zapadalność 1 na 1 mln. Na podstawie tych wskaźników oraz danych o wielkości polskiej populacji (wg GUS z 2014 r. 38,5 mln), oszacowano, że w Polsce jest około 2541 chorych z zespołem Cushinga. Do obliczenia odsetka chorych kwalifikujących się do farmakologicznego leczenia przedoperacyjnego, pooperacyjnego i wyłącznej farmakoterapii wykorzystano dane z europejskiego rejestru zespołu Cushinga - ERCUSYN 2014 (32% chorych z zespołem Cushinga otrzymuje farmakoterapię).

Oszacowaną przez wnioskodawcę wielkość populacji (195 pacjentów) wykorzystano do obliczenia wariantu podstawowego rocznych wydatków związanych z finansowaniem leku Metopirone vs. Ketoconazole Hasco.

Należy jednak podkreślić, że nie jest jasne na jakiej podstawie, w analizie wnioskodawcy przyjęto wartości współczynników epidemiologicznych: rozpowszechnienia i zapadalności. Wartości te nie pochodzą ze wskazanych źródeł i w rzeczywistości, zgodnie z Orphanet 2012, wynoszą: chorobowość 1/26000 oraz

zapadalność: 1/1,400000 - 1/400,000. Wg dostępnych, najbardziej aktualnych źródeł, dotyczących populacji europejskiej, rozpowszechnienie ZC wynosi 6,5/100 000, natomiast zapadalność 1,55/100 000 [Orphanet 2016].

W związku z powyższym w niniejszej analizie populację docelową oszacowano biorąc pod uwagę wymienione wyżej wartości oraz oszacowania dotyczące odsetka chorych kwalifikujących się do farmakologicznego leczenia przedoperacyjnego, pooperacyjnego i wyłącznie farmakoterapii, zgodnie z ERCUSYN 2014. Otrzymana wielkość chorych kwalifikujących się do leczenia farmakologicznego wnioskowaną terapią wyniosła ok 400 pacjentów rocznie.

Dodatkowo, wykonano obliczenia dla wariantów skrajnych w zakresie liczebności populacji tj. 100 i 1000 pacjentów - wielkości skrajne z otrzymanych przez Agencję opinii ekspertów klinicznych.

W obliczeniach Agencji uwzględniono ceny dla NFZ wyznaczone dla najbardziej prawdopodobnych docelowych dawek metyraponu (mediana z badań klinicznych 2 250 mg/dzień) i ketokonazolu (wartość docelowa wg ChPL 1 200 mg/dzień), wynoszących odpowiednio [redacted] oraz 2,78 zł za dzień terapii.

**Tabela 16. Porównanie oszacowań rocznych wydatków związanych z finansowaniem metyraponu vs. ketokonazolu (mln zł)**

Liczebność populacji	Oszacowanie wydatków rocznych, perspektywa NFZ	
	metyrapon	ketokonazol
<b>Wariant podstawowy wg wnioskodawcy</b>		
195	[redacted]	0,2
<b>Wariant podstawowy – obliczenia własne</b>		
399	[redacted]	0,4
<b>Wariant minimalny</b>		
100	[redacted]	0,1
<b>Wariant maksymalny</b>		
1000	[redacted]	1,0

Oszacowania rocznych wydatków związanych z finansowaniem ww. leków wskazują na wielokrotnie wyższe wydatki związane z refundacją metyraponu w porównaniu do ketokonazolu (odpowiednio ok. [redacted] vs ok. 0,4 mln zł w wariantcie podstawowym wg oszacowań Agencji).

W celu weryfikacji poprawności przyjętych założeń przeanalizowano na podstawie komunikatów DGL wydatki ponoszone z tytułu refundacji leków zawierających ketokonazol w okresie styczeń – grudzień 2014 r. oraz styczeń – grudzień 2015 r. Wydatki te wynosiły odpowiednio 154 516,77 zł oraz 26 757,37 zł, co jest zbliżone do wariantu minimalnego oszacowanego przez Agencję oraz wariantu podstawowego oszacowanego przez wnioskodawcę. Znaczny spadek wydatków na ketokonazol w 2015 r. względem roku 2014 wynikać może z czasowego braku obrotu tym produktem leczniczym z związku z wstrzymaniem decyzji o dopuszczeniu do obrotu. Jak wynika z aktualnych danych URPL (Tabela 10 na stronie 23) w kolejnych kwartałach 2015 r. obserwowano ponowny wzrost sprzedaży ketokonazolu. W związku z powyższym, można przyjąć że docelowy poziom sprzedaży ocenianych produktów będzie zbliżony do danych z 2014 r. Tym samym za najbardziej prawdopodobne wydatki na wnioskowany lek należy przyjąć wyniki oszacowane dla populacji ok. 200 osób rocznie, tj. ok [redacted] rocznie.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zgodnie z przepisami zawartymi w Ustawie Refundacyjnej, w przypadku składania wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu lub podwyższenie urzędowej ceny zbytu, w sytuacji, gdy dołączona do wniosku analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazuje wzrost jego wydatków, wymagane jest załączenie analizy racjonalizacyjnej. Ponieważ w analizie wpływu na budżet oszacowano, że refundacja metyraponu będzie wiązała się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego, wnioskodawca przedstawił analizę racjonalizacyjną.

W zakresie oszacowań własnych Agencji ustalono, że finansowanie produktu leczniczego Metopirone najprawdopodobniej może spowodować wzrost wydatków płatnika publicznego o około [ ] w 1. roku finansowania.

Zaproponowanym przez wnioskodawcę rozwiązaniem, dotyczącym refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, którego wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikających z finansowania ze środków publicznych metyraponu (Metopirone) w leczeniu zespołu Cushinga, jest zmiana sposobu finansowania immunoglobulin w podaniu dożylnym. Wnioskodawca proponuje, by immunoglobuliny finansowane w ramach leczenia szpitalnego zastąpić finansowaniem ich w ramach programu lekowego, co wg oszacowań miałyby przynieść oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości ok. 17 mln zł rocznie.

Powyższe rozwiązanie pokrywa koszty, jakie może ponieść płatnik publiczny w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Metopirone w wariantcie najbardziej prawdopodobnym.

Jednakże w opinii analityków Agencji przedstawiony przez wnioskodawcę sposób obliczenia podanych w analizie wyników nie został wystarczająco jasno sprecyzowany. Brakuje również zestawienia wartości, na podstawie których dokonano oszacowań. W konsekwencji ocena przedstawionego rozwiązania jest utrudniona, a wnioskowanie płynące z przedłożonej AR ograniczone.



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 17. Uwagi do programu lekowego wg opinii ekspertów klinicznych i organizacji pacjentów

Ekspert	Treść uwagi	Fragment programu lekowego, do którego odnosi się uwaga
<p><b>Prof. dr hab. n. med. A. Lewiński</b>  <b>KK w dziedzinie endokrynologii</b></p>	<p>„Zastrzeżenie do badań hormonalnych w ramach badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu.  Pkt a) w mojej opinii powinien być rozbity na dwa punkty, a mianowicie: pkt a. test nocnego hamowania deksametazonem (test hamowania deksametazonem w dawce 1 mg, krótki test hamowania deksametazonem) oraz pkt b. profil dobowy wydzielania kortyzolu (obejmujący przynajmniej 3 oznaczenia kortyzolu, tj. rano, po południu (ok. 17.00) oraz 1h po zaśnięciu (ok. 23.00). Tutaj w jednym podpunkcie zawarte są jakby 2 procedury, tj. test dynamiczny (z użyciem deksametazonu) oraz statyczne oznaczenie kortyzolu (tylko w dwóch punktach czasowych) – to może być trochę mylące dla lekarza wykonującego diagnostykę.”</p>	<p>„3. Badania hormonalne  a) kortyzolemia rano i o północy oraz po hamowaniu 1 mg deksametazonu  b) dobowe wydalanie wolnego kortyzolu z moczem (ew. 17OHCS)  c) ACTH rano i o północy  d) ACTH i kortyzol w teście z CRF – tyko w przypadkach hiperkortyzolemii ACTH-zależnej  e) w razie potrzeby – długi test hamowania deksametazonem (2 mg dziennie w 4 dawkach podzielonych przez dwa dni, a następnie 8 mg w 4 dawkach podzielonych przez dwa dni)”</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>Ekspert nie zgłosił uwag</p>	<p>-</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>„W załączonym programie lekowym kryteria kwalifikacji do programu przedstawione są szczegółowo i obejmują wszystkie postaci endogennej hiperkortyzolemii. W badaniach diagnostycznych wyszczególnione objawy w badaniu przedmiotowym i podmiotowym nie obejmują całego spektrum fenotypu hiperkortyzolemii, jednak zawierają ważniejsze objawy badania fizykalnego. W analizach biochemicznych rozważyć należy zasadność wykonywania doustnego testu tolerancji glukozy u pacjentów bez cukrzycy oraz stężenia hemoglobiny glikowanej HbA1C. Użytecznym i wystarczającym wskaźnikiem zaburzonej gospodarki węglowodanowej w chorobie Cushinga jest rozpoznanie hiperglikemii na czczo (dwukrotnie uzyskane stężenia glukozy przewyższającego górną granicę normy dla danego laboratorium). W badaniach hormonalnych ujęto wystarczające zestawy oznaczeń dla rozpoznania zarówno endogennej hiperkortyzolemii, jak i jej pochodzenie w diagnostyce różnicowej (hiperkortyzolemia ACTH-zależna i – niezależna).”</p>	<p>„2. Badania biochemiczne:  a) stężenie sodu, potasu, wapnia i fosforu  b) glukoza na czczo i w doustnym teście tolerancji glukozy OGTT (u pacjentów bez cukrzycy) oraz stężenie hemoglobiny glikowanej HbA1C  c) morfologia z rozmazem  d) stężenie kreatyniny, AspAT, AIAT, bilirubiny  3. Badania hormonalne  a) kortyzolemia rano i o północy oraz po hamowaniu 1 mg deksametazonu  b) dobowe wydalanie wolnego kortyzolu z moczem (ew. 17OHCS)  c) ACTH rano i o północy  d) ACTH i kortyzol w teście z CRF – tyko w przypadkach hiperkortyzolemii ACTH-zależnej  e) w razie potrzeby – długi test hamowania deksametazonem (2 mg dziennie w 4 dawkach podzielonych przez dwa dni, a następnie 8 mg w 4 dawkach podzielonych przez dwa dni)”</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>Nie zgłoszono uwag</p>	<p>-</p>

Inne uwagi do proponowanego programu lekowego:

- Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Metopirone do monitorowania choroby zalecane jest jedynie oznaczanie stężenia kortyzolu we krwi, jednakże w związku z możliwością wystąpienia niedoczynności nadnerczy dodatkowo zaleca się wykonanie badań na stężenie elektrolitów i glukozy. Wskazuje się także na konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym, która nie została ujęta w proponowanym programie lekowym;

- Badania wyszczególnione przy kwalifikacji pacjenta do programu lekowego nie są zasadne wobec wskazanych kryteriów kwalifikacji (tj. opisane badania nie znajdują odzwierciedlenia w kryteriach kwalifikacji pacjentów do programu zatem wątpliwa może być konieczność ich wykonywania).

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Metopirone / metyraponum we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Szwecja - <http://www.tlv.se/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 3 sierpnia 2016 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego metyraponum. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną odnoszącą się do leku Metopirone.

**Tabela 18. Rekomendacje refundacyjne dla metyraponu**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
TLV 2014 (Szwecja)	Endogeny zespół Cushinga	Rekomendacja <b>pozytywna</b> . Uzasadniony koszt, brak innych, bardziej skutecznych, alternatywnych terapii. <a href="http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2014/bes141211-metopirone.pdf">http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2014/bes141211-metopirone.pdf</a>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 19. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Belgia	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Bułgaria	Brak danych	Brak danych	Brak danych
<b>Chorwacja*</b>	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Cypr	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Czechy	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Dania	Indywidualne zgody	Brak	Nie
<b>Estonia</b>	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Finlandia	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Francja	65%	Brak	Nie
<b>Grecja</b>	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Hiszpania	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Holandia	100%	Brak	Nie
Irlandia	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Islandia	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Liechtenstein	Brak danych	Brak danych	Brak danych
<b>Litwa</b>	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Luksemburg	Brak danych	Brak danych	Brak danych
<b>Łotwa</b>	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Malta	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Niemcy	100%	Brak	Nie
Norwegia	100%	Brak	Nie
<b>Portugalia</b>	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Rumunia	Brak danych	Brak danych	Brak danych
<b>Słowacja</b>	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Słowenia	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Szwajcaria	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Szwecja	100%	Brak	Nie
<b>Węgry</b>	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Wielka Brytania	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Włochy	Brak danych	Brak danych	Brak danych

\*pogrubieniem czcionki zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB



Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Metopirone jest finansowany w sześciu krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100% (Holandia, Niemcy, Norwegia, Szwecja). We Francji refundacja wynosi 65%. Ponadto w Danii lek refundowany jest na podstawie indywidualnej zgody. W żadnym z wyżej wymienionych krajów nie mają zastosowania instrumenty podziału ryzyka.

## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 20. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii


Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p><b>Prof. dr hab. n. med. A. Lewiński</b> <b>KK w dziedzinie endokrynologii</b></p>	<p>„Hiperkortyzolizm szczególnie endogenny związany jest ze wzrostem śmiertelności. Dlatego celem leczenia jest zmniejszenie wydzielania glikokortykosteroidów. Leczenie przyczynowe obejmuje chirurgiczne wycięcie guza, tkanki, narządu produkującego w nadmiarze hormony przyczyniające się do zwiększonego wytwarzania kortyzolu w nadnerczach (np. ACTH, CRH) bądź samego kortyzolu, ewentualnie radioterapia prowadząca do destrukcji źródła produkcji nadmiaru hormonów. Leczenie farmakologiczne wykorzystywane jest w przygotowaniu chorego do operacji, jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego bądź jako leczenie objawowe. Jednym z leków ograniczających wytwarzanie kortyzolu jest metyrapon, który hamuje aktywność 11-beta-hydroksylazy, enzymu katalizującego hydroksylazę 11-deosykortyzolu do kortyzolu oraz DOC do kortykosteronu. Zmniejszone wytwarzanie kortyzolu powoduje u osób zdrowych wzrost wydzielania ACTH, który z kolei, zwiększa syntezę prekursorów kortyzolu. <u>Lekiem I-rzutu w leczeniu hiperkortyzolemii do niedawna był ketokonazol, jednakże ze względu na jego objawy niepożądane, jego dostępność w ostatnich latach była ograniczona. W takiej sytuacji, lekarze opiekujący się chorymi z hiperkortyzolemią potrzebują alternatywy, stąd metyrapon wydaje się naturalnym zamiennikiem ketokonazolu.</u> Inne leki hamujące gl kortykosteroidogenezę (mitotan) zarezerwowane są do leczenia raka nadnerczy lub są bardziej toksyczne (aminoglutetimid). Ponadto lek może być wykorzystany także w diagnostyce niedoczynności układu podwzgórzowo-przysadkowego, gdyż podanie go osobie zdrowej powinno spowodować wzrost stężenia ACTH oraz 11-deosykortyzolu (o ile metody oznaczania ACTH są ogólnie dostępne, o tyle oznaczenia 11-deosykortyzolu, nie są powszechne w realiach polskich; jednakże częstsze stosowanie tego leku może skutkować upowszechnieniem się tych metod) oraz w diagnostyce różnicowej ACT-zależnego zespołu Cushinga (w przypadku choroby Cushinga podanie metyraponu powinno zwiększyć wydzielanie ACTH natomiast w przypadku ektopowego wytwarzania ACTH, ten wzrost z reguły nie występuje).”</p>	<p>Nie ma</p>	<p>„Z perspektywy społecznej polityki zdrowotnej, podjęcie wsze kich działań zmierzających do zmniejszenia stężenia kortyzolu u pacjentów z zespołem Cushinga jest pożądane, gdyż zmniejsza ryzyko następstw hiperkortyzolemii, które prowadzą do wzrostu chorobowości i śmiertelności [dwie główne grupy przyczyn zgonów u pacjentów z zespołem Cushinga to zdarzenia sercowo-naczyniowe (m.in. spowodowane nadciśnieniem tętniczym, skłonnością do zakrzepicy, słabymi i kruchymi naczyniami, hipokaliemią) oraz zakażenia].”</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>Metopiron jest podstawowym lekiem w terapii niedoboru ACTH w przebiegu niewydolności przedniego płata przysadki.</p> <p>Lek ten jest również lekiem z wyboru w terapii zespołu Cushinga , związanego w przerostem kory nadnerczy.</p> <p>W terapii należy pamiętać o przeciwwskazaniach tj. objawach pierwotnych zaburzeń kory nadnerczy oraz nadwrażliwości na substancję czynną.</p> <p>Brak finansowania byłby nieetyczny ponieważ jest to lek pierwszego rzutu.”</p>	Nie ma	<p>Metopiron jest podstawowym lekiem w terapii niedoboru ACTH w przebiegu niewydolności przedniego płata przysadki</p> <p>Lek ten jest również lekiem z wyboru w terapii zespołu Cushinga , związanego w przerostem kory nadnerczy. W terapii należy pamiętać o przeciwwskazaniach tj. objawach pierwotnych zaburzeń kory nadnerczy oraz nadwrażliwości na substancję czynną. Lek jest lekiem podstawowym i nie ma wymiennika.”</p>
	<p>„Spośród inhibitorów steroidogenezy nadnerczowej w Polsce stosowane są dwa leki: ketokonazol i metyrapon. Mitotan powodując martwicę komórek kory nadnerczy stosowany jest w terapii czynnych hormonalnie raków kory nadnerczy, natomiast aminoglutetymid nie jest w Polsce dostępny. Ketokonazol, z uwagi na niską cenę powinien być stosowany jako lek pierwszego rzutu. Uwzględniając jednak jego hepatotoksyczność oraz hamowanie nie tylko syntezy kortyzolu, lecz również androgenów i estrogenów konieczna jest możliwość alternatywnej farmakoterapii metyraponem. Dotyczy to szczególnie grupy chorych z uszkodzeniem funkcji wątroby, pacjentek w ciąży oraz mężczyzn z ginekomastią w trakcie terapii ketokonazolem. Długoterminowa terapia metyraponem jest bezpieczna, leczenie czasami prowadzi do hipokalemii i nadciśnienia tętniczego. Biorąc pod uwagę, iż nieleczona hiperkortyzolemia istotnie zwiększa śmiertelność w porównaniu z populacją ogólną farmakoterapia metyraponem powinna być dostępna i finansowana ze środków publicznych, bowiem cena leku wyklucza możliwość finansowania terapii przez pacjentów.”</p>		<p>„Terapia metyraponem endogennego zespołu Cushinga powinna być udostępniona poprzez finansowanie ze środków publicznych.” (Ekspert wskazuje na argumenty wymienione w pierwszej kolumnie.)</p>

## 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W poniższej tabeli przedstawiono informacje istotne dla oceny zasadności refundacji wnioskowanego leku z perspektywy organizacji reprezentującej pacjentów.

**Tabela 21. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii**

Organizacja	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>„Ze względu na dość szerokie zastosowania, wobec wyczerpania innych metod leczenia (leczenie operacyjne) stosowanie Metopironu jest jak najbardziej zasadne, dlatego preparat powinien być refundowany ze środków publicznych.”</p>	Nie ma	<p>„Ze względu na zastosowania, w przypadkach, których inne metody leczenia są nieskuteczne np leczenie operacyjne stosowanie Metopironu jest jak najbardziej zasadne, dlatego preparat powinien być refundowany ze środków publicznych jako lek ostatniej szansy.”</p>

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 10.09.2015 r. znak PLR.4600.1733.2015.2.KB (data wpływu do AOTMiT 11.09.2015) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Metopirone (metyraponum) 250 mg, kapsułki miękkie, 50 sztuk, EAN 5909991185473;

we wskazaniu:

- leczenie pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.

Pomimo dwukrotnego przekazania informacji w sprawie niespełniania minimalnych wymagań zawartych w rozporządzeniu, dotyczących zwłaszcza porównania z refundowanym komparatorem, wnioskodawca nie przedstawił właściwych analiz HTA.

Z uwagi na brak porównania wnioskowanego produktu leczniczego z refundowaną technologią opcjonalną, która jest dostępna i finansowana ze środków publicznych w Polsce (zgodnie z Obwieszczeniem MZ, komunikatami DGL oraz korespondencją z URPL) we wnioskowanym wskazaniu zespół Cushinga analizy wnioskodawcy nie odpowiadają analizowanemu problemowi decyzyjnemu, w związku z czym zdecydowano nie przedstawiać w niniejszej AWA wyników analiz HTA załączonych do przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

### Problem zdrowotny

Zespół Cushinga (łac. *syndroma Cushingi*) to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru glikokortykosteroidów (GKS). Endogennym ZC nazywamy postać wywołaną nadmiernym wydzielaniem glikokortykosteroidów niezależnie od przyczyny tego zaburzenia.

Choroba charakteryzuje się występowaniem: otyłości typu centralnego, z otłuszczeniem tułowia i karku, zaokrągleniem i zaczerwienieniem twarzy, ścieńczeniem skóry, powstawaniem wybroczyn, czerwono-sinych, szerokich rozstępów na skórze brzucha, bioder oraz wokół dołów pachowych, łokciowych i podkolanowych. Ponadto występują zanik mięśni kończyn oraz nadciśnienie tętnicze.

Rozpowszechnienie zespołu Cushinga wynosi 6,5/100 000, natomiast zapadalność 1,55/100 000. Znacznie częściej chorują dorosłe kobiety (80 % przypadków) niż mężczyźni.

Nieleczeni lub leczeni nieskutecznie pacjenci z zespołem Cushinga mają złe rokowanie i zwykle ok. 50% chorych umiera w ciągu 5 lat. Chirurgiczne usunięcie hormonalnie czynnego gruczolaka kory nadnerczy zazwyczaj powoduje ustąpienie zmian somatycznych oraz większości zaburzeń metabolicznych.

### Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparator wskazano przede wszystkim brak leczenia farmakologicznego. W uzasadnieniu uwzględniono informację, że spośród leków wymienionych jako potencjalna alternatywa dla metyraponu tylko Ketoconazole HRA ma zarejestrowane wskazanie: endogenny zespół Cushinga u dorosłych i młodzieży > 12 r.ż., ale lek ten nie jest jeszcze dostępny w Polsce. Jednakże, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68), obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu: choroba Cushinga; zespół Cushinga jest preparat Ketokonazole Hasco. Ponadto obrót produktami leczniczymi zawierającymi substancję czynną ketokonazol w postaci tabletek 200 mg w roku 2015 oraz pierwszym kwartale roku 2016, został potwierdzony przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komparator ten wymieniany był również w opiniach ekspertów klinicznych Agencji.

Mając na uwadze powyższe, zasadny byłby wybór ketokonazolu jako podstawowy komparatora dla technologii wnioskowanej.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Z uwagi na poważne nieprawidłowości zidentyfikowane już na etapie wymagań minimalnych oraz nieprzedstawienie przez wnioskodawcę właściwych analiz farmakoekonomicznych, które uwzględniałby

właściwy dla ocenianej technologii medycznej komparator, odstąpiono od przedstawiania wyników analizy klinicznej wnioskodawcy.

W raporcie Agencji nr AOTMiT-OT-434-53/2015 dotyczącym ketokonazolu przedstawiono opis trzech opracowań wtórnych (Lau 2015, Gadelha 2014 oraz Díez 2007), których autorzy podkreślają jedynie niewielką liczbę i jakość dostępnych dowodów naukowych dla leków stosowanych w przedmiotowym wskazaniu, czyli m.in. dla metyraponu, ketokonazolu, mitotanu i kabergoliny (Lau 2015, Gadelha 2014). Wobec powyższych nie można wnioskować na temat wyższości którejkolwiek z analizowanych terapii stosowanych w zespole/chorobie Cushinga. Farmakoterapie stosowane w zespole Cushinga ukierunkowane na wydzielanie ACTH, steroidogenezę (metyrapon, ketokonazol, mitotan) i receptory dla kortyzolu (mifepriston) są względnie skuteczne, ale związane są z wysokim wskaźnikiem skutków ubocznych i nie zmniejszają rozmiaru guza.

### **Analiza bezpieczeństwa**

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.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Z uwagi na nieprawidłowości zidentyfikowane już na etapie wymagań minimalnych oraz nieprzedstawienie przez wnioskodawcę prawidłowych analiz farmakoekonomicznych, które uwzględniłyby właściwy dla ocenianej technologii medycznej komparator, odstąpiono od przedstawiania w niniejszej AWA wyników analiz HTA wnioskodawcy. W ramach obliczeń własnych Agencji wyznaczono wartość progowej ceny zbytu netto leku Metopirone w porównaniu do refundowanego komparatora - Ketokonazol Hasco.

W perspektywie NFZ cena progowa preparatu Metopirone względem preparatu Ketokonazol Hasco w poszczególnych wariantach analizy (dawka leku wg ChPL od 250 mg do 6000 mg) wynosi odpowiednio od 122,49 zł do 1,70 zł. W każdym z powyższych wariantów wyznaczona cena progowa jest znacznie niższa niż wnioskowana cena zbytu netto dla produktu leczniczego Metopirone, wynosząca [redacted].

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Oszacowania rocznych wydatków związanych z finansowaniem ww. leków wskazują na wielokrotnie wyższe wydatki związane z refundacją metyraponu w porównaniu do ketokonazolu (odpowiednio ok. [redacted] vs ok. 0,4 mln zł w wariantcie podstawowym wg oszacowań Agencji).

W celu weryfikacji poprawności przyjętych założeń przeanalizowano na podstawie komunikatów DGL wydatki ponoszone z tytułu refundacji leków zawierających ketokonazol w okresie styczeń – grudzień 2014 r. oraz styczeń – grudzień 2015 r. Wydatki te wynosiły odpowiednio 154 516,77 zł oraz 26 757,37 zł, co jest zbliżone do wariantu minimalnego oszacowanego przez Agencję oraz wariantu podstawowego oszacowanego przez wnioskodawcę. Znaczny spadek wydatków na ketokonazol w 2015 r. względem roku 2014 wynikać może z czasowego braku obrotu tym produktem leczniczym z związku z wstrzymaniem decyzji o dopuszczeniu do obrotu. Jak wynika z aktualnych danych URPL w kolejnych kwartałach 2015 r. obserwowano ponowny wzrost sprzedaży ketokonazolu. W związku z powyższym, można przyjąć że docelowy poziom sprzedaży ocenianych produktów będzie zbliżony do danych z 2014 r. Tym samym za najbardziej prawdopodobne wydatki na wnioskowany lek należy przyjąć wyniki oszacowane dla populacji ok 200 osób rocznie, tj. ok [redacted] rocznie.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Dwóch z ekspertów klinicznych przedstawiło uwagi do zapisów programu lekowego. Zastrzeżenia dotyczyły badań biochemicznych oraz badań hormonalnych.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną odnoszącą się do leku Metopirone (Szwecja 2014).

### **Dodatkowe uwagi**

W czerwcu 2013 Europejska Agencja Leków (EMA) rekomendowała zawieszenie stosowania doustnych preparatów ketokonazolu do leczenia grzybic, ze względu na niekorzystny stosunek korzyści do ryzyka związany z możliwością jatrogennego uszkodzenia wątroby. W październiku 2013 roku Komisja Europejska wydała decyzję wykonawczą Komisji dotyczącą pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zawierającą substancję czynną *ketoconazolum*. Decyzję oparto o ocenę naukową Komitetu



ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, który dokonał przeglądu dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków zawierających ketokonazol do stosowania doustnego. Uznano, iż stosowanie ww. leków związane jest z wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności, w związku z czym stwierdzono, że stosunek korzyści do ryzyka doustnego stosowania produktów zawierających ketokonazol w leczeniu zakażeń grzybiczych jest niekorzystny. Tym samym wydano decyzję dotyczącą państw członkowskich, o zawieszeniu krajowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu omawianych wcześniej produktów leczniczych. We wrześniu 2014, na wniosek firmy Laboratoire HRA Pharma (Francja), EMA przyjęła rekomendację stosowania doustnego leku Ketokonazol HRA w terapii zespołu Cushinga, gdyż w tym zastosowaniu, ze względu na zagrożenie życia pacjenta, stosunek korzyści do ryzyka oceniony został jako korzystny. Ze względu na tę drugą rekomendację stosowanie formy ketokonazolu do podawania doustnego w zespole Cushinga jest obecnie (jedynym) zastosowaniem zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego . W związku z powyższym, dostępny aktualnie w Polsce produkt leczniczy Ketokonazol Hasco nie posiada zarejestrowanego wskazania w leczeniu zespołu Cushinga, nie mniej jednak jest w tym wskazaniu obecnie refundowany i znajduje się w obwieszczeniu z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r.

## 13. Źródła

<b>ChPL Metopirone</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metopirone (lipiec 2014)
<b>ChPL Ketokonazole HRA</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ketokonazole HRA (listopad 2014)
<b>Diez 2007</b>	Diez, Juan J., and Pedro Iglesias. "Pharmacological therapy of Cushing's syndrome: drugs and indications." <i>Mini reviews in medicinal chemistry</i> 7.5 (2007): 467-480.
<b>Endocrine Society 2008</b>	Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Buchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hoffland LJ, Klibanski A, Lacroix A, Lindsay JR, Newell-Price J, Nieman LK, Petersenn S, Sonino N, Stalla GK, Swearingen B, Vance ML, Wass JA, Boscaro M . Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement <i>Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i> . 2008. 93(7): 2454-2462
<b>Endocrine Society 2015</b>	Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad M.H., Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Tabarin A.: Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2015; <a href="http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2015-1818">http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2015-1818</a>
<b>Gadelha 2014</b>	Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review Gadelha, Mônica R., and Leonardo Vieira Neto. "Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review." <i>Clinical endocrinology</i> 80.1 (2014): 1-12. <a href="https://scholar.google.pl/scholar?q=Efficacy+of+medical+treatment+in+Cushing%E2%80%99s+disease:+a+systematic+review&amp;hl=pl&amp;as_sdt=0&amp;as_vis=1&amp;oi=scholart&amp;sa=X&amp;ved=0ahUKewi_tNXCmrPKAhVG9HIKHUhdAj8QgQMIIIDAA">https://scholar.google.pl/scholar?q=Efficacy+of+medical+treatment+in+Cushing%E2%80%99s+disease:+a+systematic+review&amp;hl=pl&amp;as_sdt=0&amp;as_vis=1&amp;oi=scholart&amp;sa=X&amp;ved=0ahUKewi_tNXCmrPKAhVG9HIKHUhdAj8QgQMIIIDAA</a>
<b>Italian Society of Endocrinology 2016</b>	Baroni M.G. Giorgino F. Pezzino V. Scaroni C. Avogaro A. Italian Society for the Study of Diabetes (SID)/Italian Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly. <i>Journal of Endocrinological Investigation</i> (2016) 39:2 (235-255).
<b>Korean Endocrine Society</b>	Hur KY, Kim JH, Kim BJ, Kim MS, Lee EJ, Kim SW. Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cushing's Disease in Korea. <i>Endocrinol Metab (Seoul)</i> . 2015 Mar 27;30(1):7-18. doi: 10.3803/EnM.2015.30.1.7
<b>Lau 2015</b>	Lau, Darryl, Caleb Rutledge, and Manish K. Aghi. "Cushing's disease: current medical therapies and molecular insights guiding future therapies." <i>Neurosurgical focus</i> 38.2 (2015): E11. <a href="http://thejns.org/doi/pdf/10.3171/2014.10.FOCUS14700">http://thejns.org/doi/pdf/10.3171/2014.10.FOCUS14700</a>
<b>ORP 27/2016</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 27/2016 z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną ketoconazolom, we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
<b>ORP 33/2014</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 33/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: diazepam, ketokonazol, fenoksymetylopenicylina, walgancyklowir w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
<b>Orphanet</b>	<a href="http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&amp;data_id=8667&amp;Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Cushing-syndrome&amp;Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&amp;Disease(s)/group%20of%20diseases=Cushing-syndrome&amp;title=Cushing-syndrome&amp;search=Disease_Search_Simple">http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&amp;data_id=8667&amp;Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Cushing-syndrome&amp;Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&amp;Disease(s)/group%20of%20diseases=Cushing-syndrome&amp;title=Cushing-syndrome&amp;search=Disease_Search_Simple</a>
<b>Orphanet 2016</b>	Orphanet: Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Marzec 2016 <a href="http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf">http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf</a>
<b>Raport Agencji nr AOTMiT-OT-434-53/2015</b>	Ketoconazolom we wskazaniu choroba Cushinga; zespół Cushinga; Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego; raport nr AOTMiT-OT-434-53/2015
<b>Rekomendacja nr 95/2013</b>	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

---

<b>SRP nr 149/2013</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 149/2013 z dnia 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
<b>Szczeklik 2015</b>	P. Gajewski, Interna Szczeklika 2015 Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2015
<b>TLV 2014</b>	Rekomendacja Szwedzkiej Agencji Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) w sprawie refundowania metyraponu; <a href="http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2014/bes141211-metopirone.pdf">http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2014/bes141211-metopirone.pdf</a>
<b>Zgliczyński 2008</b>	W. Zgliczyński, Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu choroby Cushinga, Postępy Nauk Medycznych 2/2008, 69-74
<b>Zgliczyński 2011</b>	W. Zgliczyński, Wielka Interna Endokrynologia T 1 i 2, Wydanie I, Medical Tribune Polska 2011

## 14. Załączniki

### Załącznik 1

Analiza problemu decyzyjnego dla leku Metopirone stosowanego w leczeniu zespołu Cushinga, [REDACTED], Warszawa 2015

### Załącznik 2

Analiza efektywności klinicznej dla leku Metopirone stosowanego w leczeniu zespołu Cushinga, [REDACTED], Warszawa 2015

### Załącznik 3

Analiza ekonomiczna dla leku Metopirone stosowanego w leczeniu zespołu Cushinga, [REDACTED], Warszawa 2015

### Załącznik 4

Analiza wpływu na system ochrony dla leku Metopirone stosowanego w leczeniu zespołu Cushinga, [REDACTED], Warszawa 2015

### Załącznik 5

Analiza racjonalizacyjna dla leku Metopirone stosowanego w leczeniu zespołu Cushinga, [REDACTED], Warszawa 2015

### Załącznik 6

Metopirone (Metyrapon) w leczeniu zespołu Cushinga: uzupełnienie analizy klinicznej. Wersja 1.2.