



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: METYRAPONUM

INDICAȚIE: ca test de diagnostic pentru insuficiența hormonului ACTH și în diagnosticul diferențial de sindrom Cushing dependent de ACTH

Data depunerii dosarului

07.11.2024

Numărul dosarului

35134

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: METYRAPONUM

1.2. DC: Metopirone 250 mg capsule moi

1.3 Cod ATC: V04CD01

1.4 Data eliberării APP: Iulie 2023

1.5. Deținătorul de APP: HRA Pharma Rare Diseases, Franța

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	capsulă moale
Concentrație	250 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din PEID cu capac cu filet x 50 caps. moi.

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 96/03.02.2025:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din PEID cu capac cu filet x 50 caps. moi.
Concentrație	250 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	1.275,87
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	25,51

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Ca test de diagnostic pentru insuficiența hormonului ACTH și în diagnosticul diferențial de sindrom Cushing dependent de ACTH.

Doze și mod de administrare

Utilizări în diagnosticare

(i) Test cu doză unică, de scurtă durată – diagnostic de insuficiență a hormonului ACTH

Acesta poate fi efectuat în ambulatoriu. În cadrul acestui test, concentrațiile plasmatice de 11- dezoxicortizol și/sau ACTH sunt stabilite după administrarea unei doze unice de Metopirone. Pacientului i se administrează 30

mg/kg (maximum 3 g de Metopirone) la miezul nopții, cu iaurt sau lapte pentru a reduce la minimum greața și vărsăturile.

Copii și adolescenți:

Aceeași doză ca pentru adulți este recomandată pentru copii și adolescenți. Proba de sânge pentru test este recoltată dimineața devreme (între orele 7:30 și 8:00). Plasma trebuie congelată cât mai curând posibil. Ulterior, pacientului i se administrează o doză profilactică de 50 mg de cortizon acetat.

Evaluare:

Valorile normale vor depinde de metoda folosită pentru a stabili valorile de ACTH și 11- deoxicortizol. O rezervă intactă de ACTH este indicată, în general, de o creștere a concentrației plasmatice de ACTH la cel puțin 44 pmol/l (200 ng/l) sau de o creștere a concentrației plasmatice de 11-deoxicortizol la peste 0,2 μ mol/l (70 μ g/l). Pacienții cu insuficiență adrenocorticală suspectată trebuie spitalizați peste noapte ca măsură de precauție.

(ii) Test cu doze repetate – diagnostic de insuficiență a hormonului ACTH și diagnostic diferențial de hiperfuncție adrenocorticală în sindromul Cushing.

Pacientul trebuie spitalizat. În cadrul acestui test, sunt măsurate concentrații de steroizi din urină. În prima zi, sunt stabilite valorile de referință pentru intervalul de 24 de ore anterior testului. În a doua zi, se administrează între 500 și 750 mg de Metopirone, la interval de 4 ore, timp de 24 de ore, doza totală fiind de 3,0-4,5 g. Efectul este evaluat folosindu-se două probe de urină recoltate consecutiv într-un interval de 24 de ore. Efectul maxim al Metopirone asupra valorilor steroizilor din urină ar trebui să fie atins în următoarele 24 de ore.

Copii și adolescenți:

Recomandările de doze pentru copii și adolescenți se bazează pe date limitate. În cazul copiilor, pentru o schemă terapeutică cu 6 doze, doza trebuie să fie de 15 mg/kg de greutate corporală, doza minimă fiind de 250 mg, administrată la interval de 4 ore.

Se recomandă ca pacienții să utilizeze capsulele cu lapte sau după mese pentru a reduce la minimum greața și vărsăturile.

Evaluare:

Deficit de ACTH:

Dacă hipofiza anterioară funcționează normal, Metopirone determină o creștere pronunțată a concentrațiilor 17-hidroxicorticosteroidilor (17-OHCS) sau a concentrațiilor steroizilor 17-cetogeni (17-KGS) din urină (cel puțin de două ori mai mari decât valorile de referință). Lipsa răspunsului indică insuficiență adrenocorticală secundară.

Sindromul Cushing:

O creștere excesivă a concentrațiilor 17-OHCS sau 17-KGS din urină după administrarea Metopirone indică supraproducerea de ACTH, fapt ce duce la hiperplazie adrenocorticală (Sindromul Cushing). O asemenea creștere poate fi considerată un indiciu al absenței unei tumori adrenocorticale care produce cortizol în mod autonom.



Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți:

Recomandarea de doze pentru copii și adolescenți se bazează pe date limitate. Rapoartele de caz au indicat că nu există o recomandare specifică de doze pentru utilizarea la copii și adolescenți în tratamentul sindromului Cushing. Doza trebuie ajustată individual, în funcție de valorile de cortizol și tolerabilitate.

Vârstnici:

Sunt recomandate aceleași doze ca în cazul adulților. Datele disponibile privind administrarea metiraponei la vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani) sunt limitate. Dovezile clinice indică faptul că nu sunt necesare recomandări speciale de doze în toate indicațiile.

Mod de administrare

Capsulele trebuie administrate împreună cu lapte sau după masă pentru a reduce la minimum greața și vărsăturile care pot afecta absorbția.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: agent de diagnostic, test pentru funcția hipofizară.

Metopirone acționează prin inhibarea sintezei de adreno-corticosteroidi. Reduce producerea de cortizol și corticosteron prin inhibarea reacției de 11 β -hidroxilare în cortexul suprarenal. Eliminarea mecanismului puternic de feedback inhibitor exercitat de cortizol are ca rezultat creșterea producerii de hormon adrenocorticotrop (ACTH) a glandei hipofize. Blocarea continuă a etapelor enzimatice care determină producerea de cortizol și corticosteron cauzează o creștere pronunțată a secreției adrenocorticale a precursorilor imediați ai acestor substanțe, 11-dezoxicortizol și dezoxicorticosteron, care sunt supresori slabi ai eliberării de ACTH și o creștere corespunzătoare a concentrațiilor plasmatice ale acestor steroidi și a concentrațiilor metabolizilor acestora în urină. Acești metabolizi pot fi determinați ușor prin măsurarea 17-hidroxicorticosteroidilor (17-OHCS) sau a steroidilor 17- cetogeni (17-KGS) din urină. Metopirone este utilizat ca test de diagnostic pe baza acestor proprietăți, în cadrul acestui test fiind măsurate valorile plasmatice de 11-dezoxicortizol și 17-OHCS ca indice al receptivității la ACTH produs de glanda hipofiză. De asemenea, Metopirone poate suprima biosinteza aldosteronului, cauzând o natriureză ușoară.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, COPHARMA ACCESS SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI METYRAPONUM și cu DC Metopirone 250 mg capsule moi, pentru indicația terapeutică: „Ca test de diagnostic pentru insuficiența hormonului ACTH și în diagnosticul diferențial de sindrom Cushing dependent de ACTH”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4¹, respectiv „Criteriile de evaluare pentru generice sau biosimilare care nu au DCI compensate în Listă”.

Sindrom Cushing - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Sindromul Cushing este cauzat de expunerea prelungită la niveluri crescute de cortizol circulant. Cea mai frecventă cauză a trăsăturilor de tip Cushing este utilizarea iatrogenă a corticosteroizilor, însă unele preparate pe bază de plante pot, de asemenea, crește nivelul corticosteroizilor circulanți, ducând la sindromul Cushing.

Sindromul Cushing poate fi denumit și hipercortizolism (hipercorticism). Excesul de cortizol dependent de ACTH cauzat de un adenom hipofizar se numește boala Cushing și este responsabil pentru 80% din cazurile de sindrom Cushing endogen.

Există două etiologii principale ale sindromului Cushing: hipercorticismul endogen și hipercorticismul exogen. Hipercorticismul exogen, cea mai frecventă cauză a sindromului Cushing, este în mare parte iatrogen și rezultă din utilizarea prelungită a glucocorticoizilor. Sindromul Cushing endogen apare din cauza producției excesive de cortizol de către glandele suprarenale și poate fi ACTH-dependent sau ACTH-independent. Adenoamele hipofizare secretante de ACTH (boala Cushing) și secreția ectopică de ACTH de către neoplasme sunt responsabile pentru sindromul Cushing ACTH-dependent. Hiperplazia suprarenală, adenomul și carcinomul sunt principalele cauze ale sindromului Cushing ACTH-independent.

Sindromul Cushing este asociat cu o varietate de simptome care pot fi cauzate de excesul de cortizol în organism. Aceste simptome pot varia în funcție de nivelul și durata excesului de cortizol, precum și de cauza subiacentă a sindromului. Simptomelor comune ale sindromului Cushing sunt următoarele:

1. **Creștere în greutate și obezitate abdominală:** Unul dintre simptomele caracteristice ale sindromului Cushing este acumularea de grăsime în zona feței (buza superioară a feței), gâtului, pieptului și abdomenului. Aceasta poate duce la aspectul de "față de lună" și "ceafă de bizon".
2. **Piele subțire și fragilă:** Cortizolul în exces poate determina subțierea pielii, ceea ce face ca aceasta să fie mai vulnerabilă la vânătăi și leziuni. Vergeturile sunt frecvente și pot fi de culoare roz, purpurie sau violacee. Ele apar de obicei pe abdomen, coapse, sâni și brațe.
3. **Vânătăi ușoare:** Pielea subțire și fragilă poate duce la apariția ușoară a vânătăilor, chiar și după traume minore.
4. **Ciclu menstrual neregulat la femei:** Femeile pot prezenta cicluri menstruale neregulate sau absența menstruației (amenoree).
5. **Slăbiciune musculară:** Cortizolul în exces poate duce la slăbiciune musculară și la pierderea masei musculare.
6. **Osteoporoză și fragilitate osoasă:** Excesul de cortizol poate duce la scăderea densității osoase și la creșterea riscului de fracturi.
7. **Tulburări ale somnului:** Pot apare insomniile, dificultăți de adormire sau somn agitat.

8. **Hiperpigmentare cutanată:** În cazurile mai severe de sindrom Cushing, poate apare o hiperpigmentare a pielii, în special în pliurile pielii, cum ar fi gâtul, axilele și zona inghinală.
9. **Creștere excesivă a părului (hirsutism):** Cortizolul în exces poate duce la creșterea excesivă a părului pe față, spate și alte zone ale corpului în care părul este de obicei mai gros la bărbați.
10. **Tulburări psihologice:** Pot apare schimbări de dispoziție, anxietate, depresie sau alte tulburări mentale.
11. **Hipertensiune arterială:** Excesul de cortizol poate contribui la creșterea tensiunii arteriale.
12. **Diabet zaharat:** Cortizolul poate interfera cu modul în care organismul utilizează glucoza, ceea ce poate duce la creșterea nivelului de zahăr din sânge și la dezvoltarea diabetului zaharat.

Sindromul Cushing poate fi deosebit de dificil de diagnosticat, deoarece multe dintre simptome, precum creșterea în greutate sau oboseala, pot avea și alte cauze. În plus, sindromul Cushing în sine poate avea multiple etiologii.

Un profesionist din domeniul sănătății va analiza istoricul medical al pacientului adresând întrebări despre simptome, afecțiuni preexistente și medicamentele administrate. De asemenea, poate efectua un examen fizic pentru a identifica semne caracteristice, precum o umflătură între umeri, vergeturi și echimoze. În continuare, pot fi recomandate următoarele teste de laborator:

- **Testul cortizolului liber urinar pe 24 de ore:** Pacientul colectează urina pe parcursul a 24 de ore, iar nivelul de cortizol este apoi analizat.
- **Măsurarea cortizolului salivar:** La persoanele fără sindrom Cushing, nivelul de cortizol scade seara. Acest test determină nivelul de cortizol într-o probă de salivă colectată târziu în noapte, pentru a verifica dacă este prea ridicat.
- **Testul de supresie cu dexametazonă în doză mică:** Pacientul primește o doză de dexametazonă seara târziu, iar dimineața i se testează nivelul de cortizol din sânge. În mod normal, dexametazona reduce nivelul de cortizol, dar la pacienții cu sindrom Cushing, acest efect nu apare.
- **Testul dexametazonă-CRH:** Nivelurile ridicate de cortizol pot avea diverse cauze, inclusiv consum excesiv de alcool sau afecțiuni precum depresia și anxietatea. Acest test, care implică administrarea unui hormon CRH și a dexametazonei, ajută medicul să determine dacă nivelurile crescute de cortizol sunt cauzate de sindromul Cushing sau de o altă problemă.

Dacă sindromul Cushing nu este diagnosticat și tratat la timp, pot apărea diverse complicații, precum: osteoporoza, hipertensiunea arterială, diabetul de tip 2, creșterea susceptibilității la infecții, pierderea masei musculare.

Epidemiologie

Incidența și prevalența reală a sindromului Cushing nu sunt cunoscute. Prevalența bolii variază semnificativ între diferite grupuri etnice și culturale, în funcție de frecvența și spectrul afecțiunilor medicale care necesită terapie

pe bază de steroizi. Totuși, dintre cazurile cunoscute, hipercortizolismul iatrogen este mai frecvent decât cauzele endogene. Dintre cauzele endogene, producția de ACTH mediată de hipofiză este responsabilă pentru până la 80% din cazurile de hipercortizolism, urmată de afecțiunile suprarenale, sursele necunoscute și producția ectopică de ACTH secundară malignităților.

Persoanele cel mai frecvent afectate de sindromul Cushing sunt copiii, adolescenții și adulții, în special cei cu vârste cuprinse între 25 și 50 de ani. Persoanele care iau medicamente pe bază de cortizol (de exemplu, pentru tratarea astmului și a artritei reumatoide) sunt deosebit de vulnerabile. Aproximativ 70% dintre persoanele cu sindrom Cushing sunt femei, iar 30% sunt bărbați.

Management și tratament

Deși studiile inițiale asupra sindromului Cushing raportau o supraviețuire mediană de 4,6 ani și o rată de supraviețuire la cinci ani de doar 50%, progresele recente în tratament au adus rata standardizată a mortalității la un nivel similar cu cel al populației de aceeași vârstă. Morbiditatea și mortalitatea sindromului Cushing sunt cauzate în principal de afecțiuni asociate, precum diabetul, hipertensiunea, bolile cardiace, obezitatea și osteoporoza cu fracturi. Prognosticul este agravat în cazul prezenței unei tumori secretante de hormoni care nu poate fi rezecată.

Cea mai bună terapie pentru sindromul Cushing iatrogen este reducerea treptată a steroizilor exogeni. Expunerea cronică la steroizi poate suprima funcția glandelor suprarenale, iar recuperarea funcției normale poate dura câteva luni. Prin urmare, steroizii trebuie întreruși treptat pentru a permite refacerea funcției suprarenale.

Hipercorticismul cauzat de boala Cushing, o tumoră suprarenală sau o tumoră ectopică este cel mai bine tratat prin rezecție chirurgicală. Se recomandă o abordare individualizată pentru evaluarea recurenței după rezecția chirurgicală. Un RMN hipofizar ar trebui efectuat la 1-3 luni după operație pentru a evalua succesul tratamentului în boala Cushing. Radioterapia este indicată în boala Cushing după eșecul chirurgiei transsfenoidale sau în cazurile în care există efect de masă sau invazie a structurilor învecinate.

Alte medicamente orale folosite includ pasireotida, cabergolina și mifepristona.

În gestionarea sindromului Cushing, este esențială tratarea comorbidităților, cum ar fi diabetul zaharat, hipertensiunea, osteoporoza, tulburările psihiatrice și dezechilibrele electrolitice.

Sindromul Cushing cauzat de o tumoră secretantă de ACTH care nu poate fi rezecată complet poate necesita adrenalectomie bilaterală, urmată de terapie de substituție pe tot parcursul vieții cu glucocorticoizi suprarenali (de exemplu, hidrocortizon) și mineralocorticoizi (fludrocortizon).

Sindromul Cushing cauzat de medicamente exogene este o afecțiune relativ prevenibilă. Utilizarea controlată a corticosteroizilor în mediul clinic, împreună cu monitorizarea regulată a stării de sănătate, poate reduce semnificativ povara bolii. Dacă un pacient cu sindrom Cushing ACTH-dependent este supus unei intervenții chirurgicale curative, trebuie acordată o atenție specială prevenirii crizelor suprarenale și a mortalității și morbidității asociate.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea pentru Metyraponum au fost evaluate în cadrul unui studiu retrospectiv, multicentric, conform articolului de specialitate: „*Effectiveness of Metyrapone in Treating Cushing’s Syndrome: A Retrospective Multicenter Study in 195 Patients (Eficiența Metiraponei în tratamentul sindromului Cushing: un studiu retrospectiv multicentric pe 195 de pacienți)*”. Scopul studiului a fost evaluarea eficienței metiraponei în controlul excesului de cortizol într-o serie contemporană de pacienți cu sindrom Cushing (SC).

A fost realizat un studiu retrospectiv, multicentric, în 13 centre universitare din Anglia și Țara Galilor, membri ai Colaborării pentru Neoplazii Endocrine din Regatul Unit. Pacienții tratați cu metiraponă au fost identificați prin intermediul înregistrărilor farmaceutice și a bazelor de date electronice. Au fost incluși pacienții cu diagnostic de sindrom Cushing (SC) și tratați cu metiraponă între 1997 și 2013. Au fost înrolați un total de 195 de pacienți cu SC confirmat: 115 cu boala Cushing, 37 cu sindrom ACTH ectopic, 43 cu boală ACTH-independentă (carcinom adrenocortical - 10, adenom adrenal - 30 și hiperplazie adrenală ACTH-independentă - 3).

Același formular a fost folosit în toate centrele pentru a înregistra datele anonimizate. Datele au fost colectate din fișele pacientului și sistemele electronice de înregistrare. Datele de bază, demografice și de siguranță, indicația pentru tratament și doza de terapie cu metiraponă, orice intervenție terapeutică și orice eveniment advers înregistrat au fost documentate. Testele de monitorizare au inclus cortizolul seric dimineața devreme (ora 9 AM), cortizolul liber urinar pe 24 de ore (UFC), potasiul seric, ACTH plasmatic și „curbele zilnice” de cortizol seric (CDC). În CDC, mai multe mostre de cortizol seric sunt colectate pe parcursul zilei și se calculează media (11). Majoritatea (91%) dintre CDC-uri au constat din 4 sau 5 mostre de cortizol seric (minimum 3, maximum 8, mediana 4). Toate testele efectuate în perioada de monitorizare au fost colectate și analizate. Toate centrele au utilizat teste imunoanalitice pentru măsurarea cortizolului.

Pacienții au fost tratați fie cu un regim de titrare a dozei, adică doza de metiraponă a fost crescută treptat în funcție de răspuns pentru a atinge un obiectiv biochimic pentru cortizol, fie cu un regim de blocare și înlocuire, în care doza de metiraponă a fost rapid crescută pentru a bloca sinteza de cortizol, iar o doză de înlocuire cu glucocorticoizi a fost adăugată pentru a menține nivelele fiziologice de bază.

Un total de 164/195 pacienți au primit monoterapie cu metiraponă. Vârsta medie a fost de $49,6 \pm 15,7$ ani iar durata medie a terapiei a fost de 8 luni (mediana 3 luni, interval 3 zile până la 11,6 ani). Au existat îmbunătățiri semnificative sub metiraponă, de la prima evaluare până la ultima revizuire. Astfel:

- CDC (91 pacienți, 722,9 nmol/L [26,2 μg/dL] vs 348,6 nmol/L [12,6 μg/dL]; $P < 0.0001$);
- Cortizolul 9 AM (123 pacienți, 882,9 nmol/L [32,0 μg/dL] vs 491,1 nmol/L [17,8 μg/dL]; $P < 0.0001$);
- UFC (37 pacienți, 1483 nmol/24 h [537 μg/24 h] vs 452,6 nmol/24 h [164 μg/24 h]; $P < 0.003$).



În total, controlul la ultima revizuire a fost de: 55%, 43%, 46% și 76% dintre pacienții care aveau CDC-uri, UFC-uri, cortizol la 9 AM mai mic de 331 nmol/L (12,0 µg/dL) și cortizol la 9 AM mai mic decât limita superioară a normalului/600 nmol/L (21,7 µg/dL).

Evenimentele adverse au apărut la 25% dintre pacienți, majoritatea fiind reacții adverse gastrointestinale ușoare și amețeli, de obicei în primele 2 săptămâni de la inițierea tratamentului sau creșterea dozei, toate fiind reversibile.

În concluzie, eficiența metiraponei a fost demonstrată în practica clinică pentru tratamentul sindromului Cushing (SC). După cunoștințele noastre, acest studiu este cel mai mare privind utilizarea metiraponei, fie ca monoterapie, fie în combinație cu alte medicamente pentru scăderea cortizolului. În general, mai mult de 80% dintre pacienți au prezentat o îmbunătățire a nivelurilor de cortizol circulant, iar peste 50% au atins eucorticismul biochimic atunci când erau tratați cu monoterapie, conform criteriilor stricte de control pe baza unui CDC. Este probabil ca terapii suplimentare să fi fost adăugate din cauza severității bolii și a preferinței medicului, însă natura retrospectivă și multicentrică a studiului nu a putut permite o evaluare formală a acestora. În plus, datele clinice susțin faptul că monoterapia cu metiraponă este un tratament eficient pentru hiperkorticism, atât înainte, cât și după intervenția chirurgicală pentru cauza principală a sindromului Cushing.

Conform articolului „*Metyrapone Treatment in Endogenous Cushing's Syndrome: Results at Week 12 From PROMPT, a Prospective International Multicenter, Open-Label, Phase III/IV Study (Tratamentul cu metiraponă în sindromul Cushing endogen: Rezultate la săptămâna 12 din PROMPT, un studiu internațional multicentric, prospectiv, deschis, de fază III/IV)*”, studiul PROMPT este un studiu internațional, multicentric, deschis, cu un singur braț, care a inclus 50 de pacienți cu sindrom Cushing (SC) ce aveau trei valori de bază ale cortizolului liber urinar pe 24 de ore (UFC) de cel puțin 50% peste limita superioară a normalului (ULN = 165 nmol/24h). Doza de metiraponă a fost titrată pe parcursul a 12 săptămâni (W12) pentru a obține valori normale ale UFC (media celor 3 valori, mUFC) și ale cortizolului seric. Pacienții ale căror mUFC nu au depășit de două ori ULN au putut intra într-o perioadă de extensie de 6 luni. Endpointul primar de eficacitate a fost proporția de pacienți cu mUFC ≤ ULN la W12, evaluat într-un laborator central folosind LC-MS/MS. Cel mai important endpoint secundar a fost scăderea mUFC cu ≥ 50% la W12.

Acest studiu prospectiv pe pacienți cu sindrom Cushing confirmă că metiraponă scade eficient nivelurile de UFC, cu un profil de tolerabilitate similar cu cel raportat anterior pentru siguranță, și îmbunătățește calitatea vieții (QoL) la săptămâna 12.

Profilul de siguranță

Datele de siguranță sunt derivate din raportări spontane, literatura de specialitate publicată și din studiul PROMPT (studiu deschis, prospectiv, care a inclus 50 pacienți în grupul de evaluare a siguranței). Reacțiile adverse la medicament (Tabelul 1) sunt enumerate în funcție de aparate, sisteme și organe și de termenii preferați din MedDRA, folosindu-se următoarea convenție: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 și <1/10); mai puțin

frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$); foarte rare ($< 1/10.000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse la medicament

Aparate, sisteme și organe	Frecvența ASO / Termen preferat		
	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatic			Leucopenie, anemie, trombocitopenie
Tulburări endocrine	Insuficiență suprarenală*		
Tulburări metabolice și de nutriție	Apetit alimentar scăzut*	Hipokalemie	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee* Amețeli*	Sedare	
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Hipotensiune arterială *	
Tulburări gastrointestinale	Greață* Dureri abdominale* Diaree	Vărsături*	
Tulburări hepatobiliare			Valori serice crescute ale enzimelor hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Reacții de hipersensibilitate incluzând erupție cutanată tranzitorie, prurit și urticarie	Hirsutism** Acnee	Alopecie
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Mialgie	
Infecții și infestări			Pneumonie cu Pneumocystis jirovecii
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Afectare care implică astenie Edem periferic		

* - În principal în cursul perioadei de stabilire treptată a dozei / creștere a dozei.

** - Cazurile raportate au apărut în studiul PROMPT după o perioadă de tratament de 12 până la 36 de săptămâni.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 20 iulie 2016, a considerat că **beneficiul terapeutic** al medicamentului cu DCI METYRAPONUM și cu DC METYRAPONE HRA PHARMA 250 mg capsule moi, pentru indicația terapeutică: „*Test pentru diagnosticul deficitului de ACTH și diagnosticul diferențial al sindromului Cushing dependent de ACTH. Tratamentul pacienților cu sindrom Cushing endogen*”, este important.



Având în vedere eficacitatea, viteza de acțiune și profilul său de toleranță, METYRAPONE HRA PHARMA oferă, la fel ca KETOCONAZOLE HRA, o *îmbunătățire minoră a serviciului medical oferit (ASMR IV)* în strategia terapeutică a sindromului Cushing endogen.

Având în vedere lipsa unei dovezi clare a unui avantaj în ceea ce privește performanța diagnostică, METYRAPONE HRA PHARMA *nu aduce o îmbunătățire a serviciului medical oferit (ASMR V)* atunci când este utilizat ca test dinamic pentru explorarea funcțională a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale.

[NICE \(National Institute for Health and Care Excellence\)/ SMC \(Scottish Medical Consortium\)](#)

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare din Marea Britanie (NICE/SMC) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DC Metopirone 250 mg capsule moi (DCI METYRAPONUM), pentru indicația terapeutică: „*Ca test de diagnostic pentru insuficiența hormonului ACTH și în diagnosticul diferențial de sindrom Cushing dependent de ACTH*”.

[IQWiG \(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen\)/ G-BA \(der Gemeinsame Bundesausschuss\)](#)

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare germane (IQWiG/G-BA) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DC Metopirone 250 mg capsule moi (DCI METYRAPONUM), pentru indicația terapeutică: „*Ca test de diagnostic pentru insuficiența hormonului ACTH și în diagnosticul diferențial de sindrom Cushing dependent de ACTH*”.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, COPHARMA ACCESS SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI METYRAPONUM și cu DC Metopirone 250 mg capsule moi, pentru indicația terapeutică: „*Ca test de diagnostic pentru insuficiența hormonului ACTH și în diagnosticul diferențial de sindrom Cushing dependent de ACTH*”, este **rambursat pentru indicația menționată în total în 15 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Irlanda, Italia, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovenia, Slovacia, Spania și Ungaria.

Menționăm că *Norvegia este un stat membru al Spațiului Economic European, și nu un stat membru al Uniunii Europene.*

4. COSTURILE TERAPIEI

Având în vedere următoarele definiții, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

Anexa 1, art.1, lit.c:

“c) comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”;

Anexa 2, secțiunea I, lit.A, punctul 23:

“1. Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”;

Anexa 1, Tabelul 4¹, *):

***) - Prin excepție, în cazul genericelor și biosimilarelor care nu au DCI compensată în Listă, comparatorul va fi medicamentul inovativ/biologic pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare. Nivelurile maxime de preț pentru medicamentul inovativ sau biologic vor fi stabilite de către Ministerul Sănătății, la solicitarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, conform normelor privind modul de calcul al prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman aprobate prin ordin de ministru, pentru luna în care se face depunerea cererii de evaluare, și vor fi transmise în maximum 30 de zile de la data solicitării. Nivelurile maxime de preț pentru medicamentul inovativ sau biologic vor fi indicate în raportul de evaluare aferent medicamentului generic/biosimilar,**



comparatorul validat de către SETS pentru calculul costurilor terapiei va trebui să fie **medicamentul inovativ** cu aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare cu a **medicamentului generic** supus evaluării.

Solicitantul a ales ca și comparator pentru calculul costurilor terapiei, medicamentul inovativ cu **DC METOPIRONE (DCI METYRAPONUM)**, înregistrat pe piața din SUA. Conform reprezentantului legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, prețul medicamentului original, produs inițial de Novartis, apoi de HRA Pharma Rare Diseases Diseases este de aproximativ 975 dolari pentru 18 capsule. Având în vedere cele de mai sus, acesta **nu corespunde** criteriilor de alegere a comparatorului.

În acest sens, SETS a solicitat Ministerului Sănătății, prin adresa înregistrată la ANM cu nr. 37660E/29.11.2024 și la MS cu nr. Reg1/27787/02.12.2024, furnizarea nivelului maximal de preț pentru medicamentul inovativ aferent DCI METYRAPONUM conform normelor privind modul de calcul al prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman aprobate prin ordin de ministru, pentru luna în care s-a făcut depunerea cererii de evaluare. Astfel, Ministerul Sănătății a transmis, prin adresa înregistrată la ANM cu nr. 40251C/20.12.2024 și la MS cu nr. Reg1/27787/11.12.2024, prețul maximal pentru medicamentul generic cu DCI METOPIRONE 250 mg capsule moi și precizarea conform căreia în vederea efectuării analizei de preț pentru medicamentul inovativ este necesară indicarea denumirii comerciale a acestuia.

În vederea identificării denumirii comerciale a medicamentului inovativ cu DCI METYRAPONUM, SETS a solicitat răspuns din partea Direcției Proceduri Europene și a Serviciului Nomenclator și Gestionare Discontinuități. Conform adreselor primite, singurul medicament autorizat pentru DCI METYRAPONUM, înscris în Nomenclatorul medicamentelor de uz uman, este Metopirone 250 mg capsule moi/DAPP HRA Pharma Rare Diseases. Medicamentul, având APP nr. 15076/2023/01, a fost autorizat **printr-o procedură europeană de repute use** cu baza legală de medicament cu utilizare medicală bine stabilită art. 709 Titlul XVIII Medicamentul din Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare, respectiv art. 10a din Directiva 2001/83/CE, cu modificările și completările ulterioare.

De asemenea, conform bazei de date artic.57, publicată pe site-ul EMA, care listează toate medicamentele autorizate în UE, nu există alte medicamente care conțin metyraponum, singurul medicament disponibil în EU fiind Metopirone 250 mg capsule moi, DAPP HRA Pharma Rare Diseases, autorizat în Estonia, Ungaria, Italia, Lituania și România. Acest lucru sugerează că acesta este **produsul european de referință**.

Mai mult, conform Notice to applicants vol 2A, un **produs de referință (inovativ)** este un produs autorizat cu bazele legale 8.3 full application, 10a well established use, 10b fixed dose combination, 10c inform consent. Prin urmare, **medicamentul cu DC Metopirone 250 mg capsule moi (DCI METYRAPONUM), DAPP HRA Pharma Rare Diseases, poate fi considerat produs european de referință**.

În acest context, amintim că definiția **medicamentului generic** în CANAMED, conform prevederilor OMS nr. 368/2017 pentru aprobarea Normelor privind modul de calcul și procedura de aprobare a prețurilor maxime ale



medicamentelor de uz uman, Cap I, art. 3 – (1), lit. g, este următoarea: “**medicamentul definit conform art. 708 alin. (2) lit. b) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările și completările ulterioare. În scopul aplicării prezentelor norme, medicamentele autorizate conform art. 708 alin. (3), art. 709, 710 (cu indicație de substituție), art. 711, 715 și 718 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările și completările ulterioare, sunt considerate medicamente generice.**” Acest lucru sugerează că **medicamentul cu DC Metopirone 250 mg capsule moi (DCI METYRAPONUM), DAPP HRA Pharma Rare Diseases este un medicament generic.**

Mai mult, definiția **medicamentului inovativ** în CANAMED, conform prevederilor OMS nr. 368/2017 pentru aprobarea Normelor privind modul de calcul și procedura de aprobare a prețurilor maximale ale medicamentelor de uz uman, Cap I, art. 3 – (1), lit. i, este următoarea: “**medicamentul autorizat în conformitate cu art. 704 și 706 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările și completările ulterioare, sau un medicament autorizat în Uniunea Europeană prin procedura centralizată conform Regulamentului (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene pentru Medicamente, pe bază de studii clinice proprii. În scopul aplicării prezentelor norme, medicamentele pentru care s-a acordat o autorizație de uz pediatric (PUMA) și medicamentele prevăzute la art. 710 (cu indicații susținute de studii clinice de eficacitate proprii) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările și completările ulterioare, sunt considerate medicamente inovative.**” Acest lucru sugerează că **medicamentul cu DC Metopirone 250 mg capsule moi (DCI METYRAPONUM), DAPP HRA Pharma Rare Diseases nu este un medicament inovativ.**

De asemenea, criteriile și metodologia de evaluare a tehnologiilor medicale din OMS nr. 861/2014 folosesc definiția medicamentului generic conform prevederilor OMS nr. 368/2017.

Având în vedere că **medicamentul cu DC Metopirone 250 mg capsule moi (DCI METYRAPONUM) este atât un medicament de referință (inovativ) conform Notice to applicants vol 2A, cât și un medicament generic conform OMS nr. 368/2017, nu se va putea acorda punctaj pentru criteriul 4 de evaluare – costurile terapiei.**

Calculul costurilor terapiei cu DC Metopirone 250 mg capsule moi

Conform RCP:

(i) Test cu doză unică, de scurtă durată – diagnostic de insuficiență a hormonului ACTH

Acesta poate fi efectuat în ambulatoriu. În cadrul acestui test, concentrațiile plasmatice de 11- deoxicortizol și/sau ACTH sunt stabilite după administrarea unei doze unice de Metopirone. **Pacientului i se administrează 30 mg/kg (maximum 3 g de Metopirone) la miezul nopții, cu iaurt sau lapte pentru a reduce la minimum greața și vărsăturile.**

(ii) Test cu doze repetate – diagnostic de insuficiență a hormonului ACTH și diagnostic diferențial de hiperfuncție adrenocorticală în sindromul Cushing.



Pacientul trebuie spitalizat. În cadrul acestui test, sunt măsurate concentrații de steroizi din urină. În prima zi, sunt stabilite valorile de referință pentru intervalul de 24 de ore anterior testului. În a doua zi, se administrează între **500 și 750 mg de Metopirone, la interval de 4 ore, timp de 24 de ore, doza totală fiind de 3,0-4,5 g.** Efectul este evaluat folosindu-se două probe de urină recoltate consecutiv într-un interval de 24 de ore. Efectul maxim al Metopirone asupra valorilor steroizilor din urină ar trebui să fie atins în următoarele 24 de ore.

Cost terapie per pacient

DC	Metopirone 250 mg capsule moi - cutie cu 1 flac. din PEID cu capac cu filet x 50 caps. moi.
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	1.275,87
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	25,51
(i) Test cu doză unică, de scurtă durată (3g)	12 x 25,51 = 306,12 lei
(ii) Test cu doze repetate (4,5 g)	18 x 25,51 = 459,18 lei

Observație:

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate ale medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

Statutul de compensare al medicamentului

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, anexa 1, art. 1, lit. k [...]:

„k) **statut de compensare** - totalitatea informațiilor referitoare la încadrarea unui medicament în sublistele și secțiunile prevăzute în Listă, procentul de compensare, modul de prescriere; modificarea statutului de compensare a unei DCI compensate cuprinde: mutarea, adăugarea, excluderea sau eliminarea/adăugarea notării cu (*), (**), (**)¹ sau (**)²; stabilirea nivelului de compensare pentru medicamentele a căror indicații nu se circumscriu categoriilor de boli cronice sau PNS-urilor descrise în sublista C secțiunile C1 și C2 din Listă se realizează după cum urmează: se calculează costul tratamentului/an, se stabilește costul minim lunar, se stabilește nivelul contribuției personale lunare a pacientului pe “procent” de compensare aferente sublistelor A, B și D din costul minim lunar; se stabilește cuantumul maxim de îndatorare aplicând 20% la venitul minim brut în vigoare la data evaluării; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mare sau egală cu 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; **dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista D; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează**

nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista B; **dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus la nivel de compensare 100% într-o secțiune a sublistei C**; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista A”.

Conform RCP Metopirone 250 mg capsule moi:

(i) Test cu doză unică, de scurtă durată – diagnostic de insuficiență a hormonului ACTH

Acesta poate fi efectuat în ambulatoriu. În cadrul acestui test, concentrațiile plasmatice de 11- dezoxicortizol și/sau ACTH sunt stabilite după administrarea unei doze unice de Metopirone. **Pacientului i se administrează 30 mg/kg (maximum 3 g de Metopirone) la miezul nopții, cu iaurt sau lapte pentru a reduce la minimum greața și vărsăturile.**

(ii) Test cu doze repetate – diagnostic de insuficiență a hormonului ACTH și diagnostic diferențial de hiperfuncție adrenocorticală în sindromul Cushing.

Pacientul trebuie spitalizat. În cadrul acestui test, sunt măsurate concentrații de steroizi din urină. În prima zi, sunt stabilite valorile de referință pentru intervalul de 24 de ore anterior testului. În a doua zi, se administrează între **500 și 750 mg de Metopirone, la interval de 4 ore, timp de 24 de ore, doza totală fiind de 3,0-4,5 g.** Efectul este evaluat folosindu-se două probe de urină recoltate consecutiv într-un interval de 24 de ore. Efectul maxim al Metopirone asupra valorilor steroizilor din urină ar trebui să fie atins în următoarele 24 de ore.

CANAMED: Metopirone 250 mg capsule moi (HRA Pharma Rare Diseases, Franța) este condiționat în cutie cu 1 flac. din PEID cu capac cu filet x 50 caps. moi., având un preț maximal cu TVA de **1.275,87 lei.**

Cost lunar tratament cu doza maximă pentru testul cu doză unică, de scurtă durată (3g): **306,12 lei.**

Cost lunar tratament cu doza maximă pentru testul cu doze repetate (4,5 g): **459,18 lei.**

DC Metopirone 250 mg capsule moi	Cost tratament lunar	Coplată pentru un nivel de compensare 90% (sublista A)	Coplată pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)	Coplată pentru un nivel de compensare 20% (sublista D)	Salariul minim brut Ianuarie 2025	Grad de îndatorare maxim 20% din salariul minim brut)	50% din grad maxim de îndatorare
Test cu doză unică, de scurtă durată (3g)	306,12 lei	30,612 lei	153,06 lei	244,896 lei	4.050 lei	810 lei	405 lei
Test cu doze repetate (4,5 g)	459,18 lei	45,918 lei	229,59 lei	367,344 lei	4.050 lei	810 lei	405 lei

Având în vedere statutul de compensare în baza prevederilor art.1. lit.k) din Anexa nr.1 la Ordinul MS nr.861/2014 cu modificările și completările ulterioare, și a calculelor aferente stabilirii statutului de compensare, DCI METYRAPONUM îndeplinește condiția de includere în **Sublista D**.

Recomandăm ca rambursarea medicamentului cu DCI METYRAPONUM în sublista corespunzătoare să rămână la latitudinea autorităților de specialitate din cadrul CNAS.

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 4¹ - Criteriile de evaluare pentru generice sau biosimilare care nu au DCI compensate în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care au primit clasificarea BT-1 - major/important din partea HAS, pe DCI	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
Notă: pentru indicațiile pentru care un medicament generic sau biosimilar care nu au DCI compensată în Listă, DAPP a depus documentația pentru evaluarea tehnologiilor medicale pe tabelul 4 ¹ , iar autorizația de punere pe piață a medicamentului de referință inovativ sau biologic aferentă DCI-ului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 și este rambursat în Marea Britanie și Germania, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât și pentru IQWIG/G-BA.	30
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Costurile terapiei	
	0
TOTAL	70

Observație:

Metyraponum, un derivat de piridină, este o opțiune de tratament utilă pentru gestionarea pacienților cu sindrom Cushing endogen, bazată pe dovezi acumulate în **peste șase decenii** de utilizare în practica clinică, studii prospective și retrospective, precum și rapoarte de caz.

Metyraponum are o istorie interesantă în endocrinologie. Medicamentul a fost dezvoltat pentru prima dată în anii 1950 ca instrument de diagnostic pentru evaluarea funcției suprarenale și ulterior a fost utilizată în tratamentul sindromului Cushing.

Metyraponum a fost comercializat pentru prima dată în Elveția în 1961 și este înregistrat în prezent în 11 țări din întreaga lume. În UE, a fost aprobat pentru prima dată în 1973.

HRA Pharma a extins înregistrarea Metyrapone generic în Uniunea Europeană prin solicitarea unei proceduri de recunoaștere reciprocă (MRP) cu Irlanda ca RMS și Germania (DE), Italia (IT), Spania (ES), Suedia (SE), Danemarca (DK), Finlanda (FI) și Polonia (PO), Belgia (BE), Luxemburg (LU), Portugalia (PT), Austria (AT), Franța (FR) și Țările de Jos (NL) ca CMS.

Medicamentul este înregistrat sub diferite nume comerciale în UE : Metopirone (Danemarca, Finlanda, Polonia, Portugalia, Suedia), Metopirone 250mg capsule moi (Irlanda, Olanda), Metopiron (Germania), Metycor (Luxemburg), Metycor 250mg (Austria), Metycor 250mg capsule (Belgia), Cormeto (Italia), Metyrapone 250mg HRA (Franța).

6. CONCLUZII

- Sindromul Cushing este cauzat de expunerea prelungită la niveluri crescute de cortizol circulant. Cea mai frecventă cauză a trăsăturilor de tip Cushing este utilizarea iatrogenă a corticosteroizilor, însă unele preparate pe bază de plante pot, de asemenea, crește nivelul corticosteroizilor circulanți, ducând la sindromul Cushing.
- Sindromul Cushing poate fi denumit și hiperkortizolism (hipercorticism). Excesul de cortizol dependent de ACTH cauzat de un adenom hipofizar se numește boala Cushing și este responsabil pentru 80% din cazurile de sindrom Cushing endogen.
- Sindromul Cushing este asociat cu o varietate de simptome care pot fi cauzate de excesul de cortizol în organism. Aceste simptome pot varia în funcție de nivelul și durata excesului de cortizol, precum și de cauza subiacentă a sindromului.
- Incidența și prevalența reală a sindromului Cushing nu sunt cunoscute. Prevalența bolii variază semnificativ între diferite grupuri etnice și culturale, în funcție de frecvența și spectrul afecțiunilor medicale care necesită terapie pe bază de steroizi.
- Persoanele cel mai frecvent afectate de sindromul Cushing sunt copiii, adolescenții și adulții, în special cei cu vârste cuprinse între 25 și 50 de ani. Persoanele care iau medicamente pe bază de cortizol (de exemplu, pentru tratarea astmului și a artritei reumatoide) sunt deosebit de vulnerabile. Aproximativ 70% dintre persoanele cu sindrom Cushing sunt femei, iar 30% sunt bărbați.

- Cea mai bună terapie pentru sindromul Cushing iatrogen este reducerea treptată a steroizilor exogeni. Expunerea cronică la steroizi poate suprima funcția glandelor suprarenale, iar recuperarea funcției normale poate dura câteva luni. Prin urmare, steroizii trebuie întreruși treptat pentru a permite refacerea funcției suprarenale.
- Tratamentul sindromului Cushing depinde de cauză și poate include chirurgie pentru îndepărtarea tumorilor, radioterapie, medicamente care reduc cortizolul sau ajustarea dozelor de corticosteroizi. În cazuri severe, poate fi necesară îndepărtarea ambelor glande suprarenale.
- Morbiditatea și mortalitatea sindromului Cushing sunt cauzate în principal de afecțiuni asociate, precum diabetul, hipertensiunea, bolile cardiace, obezitatea și osteoporoza cu fracturi. Prognosticul este agravat în cazul prezenței unei tumori secretante de hormoni care nu poate fi rezecată.
- METOPIRONE (metirapona), inhibitor al sintezei de adreno-corticosteroizi, poate fi considerat un plus atât pentru opțiunile de terapie farmacologică privind tratamentul pacienților cu sindrom Cushing cât și ca test de diagnostic pentru insuficiența hormonului ACTH și în diagnosticul diferențial de sindrom Cushing dependent de ACTH.

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI METYRAPONUM** și cu **DC Metopirone 250 mg capsule moi**, pentru indicația terapeutică: „Ca test de diagnostic pentru insuficiența hormonului ACTH și în diagnosticul diferențial de sindrom Cushing dependent de ACTH”, întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, **SUBLISTA D**, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 20% din prețul de referință.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI METYRAPONUM** și cu **DC Metopirone 250 mg capsule moi**, pentru indicația terapeutică: „Ca test de diagnostic pentru insuficiența hormonului ACTH și în diagnosticul diferențial de sindrom Cushing dependent de ACTH”.



Referințe bibliografice:

1. RCP Metopirone (RCP_15076_21.07.23.pdf)
2. Aviz HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT14980_METYRAPONE_HRA_PHARMA_PIC_INS_Avis2_CT14980.pdf)
3. <https://www.nhs.uk/conditions/cushings-syndrome/>
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470218/>
5. <https://www.healthline.com/health/cushings-syndrome>
6. [jcem4146.pdf](#)
7. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8090655/pdf/bvab048.1053.pdf>
8. metyrapone PSUSA 2046-202406 - maintenance
9. https://link.springer.com/article/10.1007/s40267-021-00853-y?utm_source=chatgpt.com
10. <https://www.drugs.com/price-guide/metopirone>
11. <https://www.worlddata.info/average-bodyheight.php>

Raport finalizat in data de: 12.03.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU