MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: METYRAPONUM

INDICAȚIE: *pentru abordarea terapeutică a pacienților cu sindrom Cushing endogen*

Data depunerii dosarului	**25.01.2021**
Numărul dosarului	**1762**

PUNCTAJ: 25 de puncte

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Metyraponum

1.2. DC: Metopirone 250 mg capsule moi

1.3. Cod ATC: V04CD01

1.4. Data primei autorizări: Martie 2019

1.5. Deținătorul de APP: HRA Pharma Rare Diseases - Franta

1.6. Tip DCI: nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	**capsule moi**
Concentraţii	**250 mg**
Calea de administrare	**orală**
Mărimea ambalajului	**cutie cu 1 flac. din PEID cu capac cu filet x 50 caps. moi (după ambalare pentru comercializare – 3 ani; după prima deschidere a flac.- 2 luni)**

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/24 iunie 2020, actualizat, cu ultima completare din data de 25.08.2021

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	**1.232,13 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	**24,64 lei**

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Metopirone 250 mg capsule moi

Indicaţie terapeutică	**Doza recomandată**	**Durata medie a tratamentului**
Pentru abordarea terapeutică a pacienților cu sindrom Cushing endogen	Pentru tratarea sindromului Cushing, doza inițială de metiraponă poate varia între 250 și 1000 mg/zi în funcție de severitatea hipercorticismului și de cauza sindromului Cushing. Administrarea metiraponei poate fi inițiată la doze de 750 mg/zi. Pentru pacienții cu sindrom Cushing sever, dozele de inițiere a tratamentului pot fi mai mari, de până la 1500 mg/zi. Pot fi utilizate doze inițiale mai mici în cazuri de boală Cushing ușoară sau adenom adrenal sau hiperplazie. Doza de metiraponă trebuie ajustată individual, pentru a întruni necesarul pacientului și în funcție de tolerabilitate. Doza obișnuită de întreținere variază între 500 și 6000 mg/zi. Doza trebuie administrată divizat în trei sau patru prize.	Durata medie a tratamentului nu este menționată.

Alte informații din RCP Metopirone 250 mg capsule moi:

Doza zilnică trebuie ajustată după câteva zile cu scopul de a scădea valorile medii de cortizol plasmatic/seric și/sau valorile de cortizol liber urinar într-un interval de 24 de ore la o valoare țintă normală sau până la atingerea dozei maxime tolerate de metiraponă. Valorile medii de cortizol plasmatic/seric pot fi

calculate pe baza mediei obținute prin analizarea unui număr de 5-6 probe de plasmă/ser obținute în cursul unei zile sau valorile de cortizol obținute chiar înainte de administrarea dozei de dimineață. Monitorizarea săptămânală a valorilor de cortizol plasmatic/seric și/sau a valorilor de cortizol liber urinar într-un interval de 24 de ore este necesară pentru a permite ajustarea ulterioară a dozelor, dacă este cazul. Perioada de ajustare a dozelor este, de obicei, de 1-4 săptămâni. Atunci când valorile de cortizol sunt apropiate de valorile optime, pentru monitorizare sunt suficiente perioade mai lungi (în general, o dată pe lună sau la interval de 2 luni). Poate fi adăugată o terapie de substituție fiziologică cu corticosteroizi unei terapii complete de blocare a producerii de cortizol utilizând metiraponă (schemă terapeutică de blocare și substituție). Aceste terapii trebuie începute atunci când valorile de cortizol seric sau urinar se află în intervalul de valori normale, iar dozele de metiraponă sunt crescute pentru a obține suprimarea completă a secreției cortizolului. În cazul unei creșteri rapide a dozei sau la pacienții cu sindrom Cushing ciclic, poate fi adăugată o terapie de substituție fiziologică cu corticosteroizi.

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.

Contraindicații

- Insuficiență adrenocorticală primară manifestă.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

2. PRECIZĂRI DETM

Aplicantul a solicitat evaluarea pe baza criteriilor tabelului nr. 4 menționate în O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 31.07.2020.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI METYRAPONUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ŞI MAREA BRITANIE/RAPORT DE EVALUARE POZITIV EMIS DE AGENŢIA NAŢIONALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA

3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru care se solicită includerea noii indicaţii terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE şi Marea Britanie

Acest criteriu este indeplinit.

Conform declarației pe propria răspundere a DAPP HRA Pharma Rare Diseases privind statusul de rambursare al medicamentului cu DCI Metyraponum în statele membre ale Uniunii Europene, un număr de **16** state membre ale Uniunii Europene compensează în procente diferite acest medicament. Detalii sunt prezentate în tabelul următor.

Tabel 1: Rambursarea medicamentului în statele membre ale UE pentru categoria de pacienți menționată la punctul 1.9.

Crt.	Țara	Compensare (Da/Nu)	Nivel de compensare
1	**Austria**	Da	100%
2	Croația	Da	100%
3	Danemarca	Da	100%
4	Finlanda	Da	100%
5	Franța	Da	65%

6	**Germania**	Da	100%
7	Irlanda	Da	100%
8	Italia	Da	100%
9	Olanda	Da	100%
10	Portugalia	Da	100%
11	Slovacia	Da	100%
12	Slovenia	Da	100%
13	Spania	Da	100%
14	Suedia	Da	100%
15	Ungaria	Da	100%
16	Marea Britenie	Da	100%

3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie sau combinaţii în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente:

(i) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă;

(ii) evaluarea EUnetHTA pe indicaţia depusă;

(iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervenţional pentru colectarea de date reale pentru indicaţia depusă.

Aplicantul a depus în vederea evaluării documentației, autorizația de studiu clinic intitulat,, Prospective*, single arm, open label, multicenter, international study to assess the effects of metyrapone in patient with endogenous Cushing's syndrome during a 12-week treatment period followed by an extension period of 24-weeks*,, cu protocol nr. 112025-002 (studiul PROMT), document emis de către ANMDMR în data de 24.10.2018.

Conform autorizației furnizate, 7 centre de investigație clinică au fost aprobate pentru desfășurarea studiului clinic în România.

Detaliile transmise de către aplicant privind participarea pacienților români la studiu, sunt prezentate în cele ce urmează:

- 4 pacienți din România au participat la studiu, fiind tratați în două din cele 7 centre de investigație aprobate;
- vârstele pacientelor înrolate au fost: 32 ani, 53 de ani și 61 de ani;
- vârsta pacientului înrolat a fost de 55 de ani;
- cauza sindromului Cushing a fost reprezentată de adenomul pituitar pentru 3 dintre cei 4 pacienți și respectiv de hiperplazia bilaterală pentru 1 pacient;
- toți pacienții au finalizat perioada de studiu de 9 luni;
- metopirone a fost administrat initial în doză de 750 mg/zi, ulterior doza fiind ajustată cu regularitate; doza finală de metopirone pentru fiecare pacient a fost de 500 mg/zi, 1000 mg/zi, 1500 mg/zi și 2750 mg/zi;
- nivelul de cortisol a fost determinat la toți pacienții în săptămâna 12, conform criteriului de evaluare principal;

- 1 pacient a întrerupt temporar medicația de studiu timp de 4 zile, datorită hipokaliemiei și edemelor, evenimente adverse care s-au remis după administrarea terapiei corespunzătoare.

Numărul total de pacienți care au participat la studiu a fost 50, conform declarației companiei care a depus dosarul medicamentului Metopirone.

Însă depunerea raportului intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic pentru medicamentul evaluat pe indicaţia depusă este necesară, având în vedere prevederile legislative.

Din adresa depusă de către solicitant, datată 19 august 2021, reiese că raportul studiului nu a fost revizuit de către autoritățile competente europene și de către comitetele de etică la data solicitării ANMDMR (adresă cu solicitări nr. 1762/21.07.2021) datorită pandemiei COVID-19 și prin urmare acesta nu a fost furnizat ca parte a dosarului depus. Însă au fost extrase datele existente care priveau pacienții români și prezentate prin adresa antemenționată.

Întrucât nu este prezentat raportului intermediar sau final corespunzător studiului depus (conform OMS 1353/2020 *care modifică și completează OMS 861/2014 pentru aprobarea criteriilor şi metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentaţiei care trebuie depusă de solicitanţi, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicaţiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, precum şi a căilor de atac*), nu poate fi acordat punctajul de 45 de puncte.

4. COSTURILE TERAPIEI

Pentru analiza costurilor, solicitantul a ales drept **comparator medicamentul cu DCI Pasireotidum**. Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 17.05.2021, acest medicament este încadrat la poziția cu nr. 13 din programul G22 Boli endocrine şi metabolice (guşă endemică, insuficienţă suprarenală cronică, diabetul insipid, mixedemul adultului, tumori hipofizare cu expansiune supraselară, tumori neuroendocrine şi osteoporoză severă, hipercolesterolemie heterozigotă familială şi nonfamilială, hipofosfatemia X-linkata, tulburări ale ciclului ureic) care aparține Secţiunii C1 ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din preţul de referinţă,,* parte a Sublistei C *,,DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%,,*. Medicamentul este adnotat cu ,,**,, aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Conform prevederilor O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, definiția comparatorului este: ,,*un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile commune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional cu medicamentul evaluat, după caz*,,.

Protocolul aferent medicamentului cu DCI Pasireotidum prevăzut în O.M.S. nr. 564/499/2021, prin respectarea este următorul:

,, *Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 98, cod (H01CB05): DCI PASIREOTIDUM*

Indicaţia:

Tratamentul pacienţilor adulţi cu boala Cushing pentru care o intervenţie chirurgicală nu constituie o opţiune terapeutică, sau la care intervenţia chirurgicală a eşuat.

Boala Cushing este o afecţiune rară, caracterizată prin hipercortizolism cronic, datorat unui adenoma hipofizar corticotrop hipersecretant de ACTH (hormon adrenocorticotrop). Boala Cushing se asociază cu o scădere importantă a calităţii vieţii pacienţilor, cu o morbiditate crescută (obezitate centrală, boală cardiovasculară şi hipertensiune arterială, dislipidemie, rezistenţă la insulină, diabet zaharat, osteoporoză şi risc crescut de fracturi osteoporotice etc.), precum şi cu o mortalitate de patru ori mai mare comparativ cu populaţia normală.

I. Criterii de includere în tratamentul cu Pasireotid:

Pacienţi adulţi (> 18 ani) cu boala Cushing activă, în oricare din următoarele situaţii:

- Persistenţa sau recidiva bolii după intervenţia chirurgicală (hipofizectomie);

- Intervenţia chirurgicală nu constituie o opţiune terapeutică.

II. Boala Cushing activă este documentată prin:

- Simptomatologia clinică specifică (redistribuţie centripetă a adipozităţii, hipertensiune arterială, facies pletoric, striuri violacei, hirsutism, sindrom hemoragipar, depresie, tulburări menstruale la femei, disfuncţie erectilă la bărbaţi, infertilitate, miopatie proximală, osteoporoză şi risc de fracturi de fragilitate, modificări ale homeostatului glicemic, litiază renală etc.);

- Valori crescute ale cortisolului plasmatic/cortisolului liber urinar (cel puţin două măsurători);

- Pierderea ritmului circadian de secreţie al glucocorticoizilor (verificat prin dozarea de cortizol salivar şi/sau seric matinal, 8 - 9 a.m. şi nocturn, ora 23:00);

- Testul de inhibiţie cu Dexametazonă 1 mg overnight sau cu Dexametazonă în doză mică: 2 mg x 2 zile cu lipsa supresiei cortizolului plasmatic sub 1,8 µg/dl (50 nmol/l);

- Valori ale ACTH-ului plasmatic, recoltat matinal, ora 8 - 9 a.m., peste limita superioară a normalului;

- Testul de inhibiţie cu Dexametazonă în doză mare: 8 mg x 2 zile, cu supresia cortizolului plasmatic peste 50% din valoarea iniţială;

- La pacienţii care au fost supuşi hipofizectomiei, examen histopatologic pozitiv pentru adenomul hipofizar corticotrop, secretant de ACTH;

- În cazul în care este relevant, se pot efectua înainte de iniţierea terapiei cu Pasireotidum şi examene imagistice: RMN sau CT hipofizar.

Confirmarea diagnosticului pozitiv se recomandă a fi făcută de către endocrinolog, într-un centru universitar de endocrinologie specializat.

III. Înaintea iniţierii terapiei cu pasireotid se recomandă efectuarea următoarelor investigaţii suplimentare (care vor fi utile în monitorizarea evoluţiei pacientului în tratament cu Pasireotidum):

- Evaluarea status-ul glicemic: glicemia a jeun şi hemoglobina glicozilată (HbA1c);

- Enzimele hepatice: TGO, TGP;

- Ecografia de colecist;

- Consultul cardiologic şi EKG;

- Evaluarea funcţiei adenohipofizare (TSH/T4 liber, GH/IGF1), în special în cazul pacienţilor cu boala Cushing care au fost supuşi chirurgiei transsfenoidale şi/sau iradierii hipofizare.

IV. Contraindicaţii pentru includere în tratamentul cu Pasireotidum:

- Pacienţi cu boala Cushing care au indicaţie de intervenţie chirurgicală;

- Pacienţi cu insuficienţă hepatică severă;

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

V. Posologie/Recomandări privind administrarea de Pasireotidum

*- **Doza iniţială recomandată de Pasireotidum este de 0,6 mg, administrată prin injecţie subcutanată, de două ori pe zi.***

- Rezolvarea reacţiilor adverse suspectate în orice moment în timpul tratamentului poate necesita o reducere temporară a dozei de Pasireotidum. Se recomandă reducerea treptată a dozei cu câte 0,3 mg, de două ori pe zi;

- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile;

- Pasireotidum va fi administrat subcutanat prin autoinjectare. Pacienţii trebuie să primească instrucţiuni de la medic sau de la personalul medical avizat privind modul de injectare subcutanată a Pasireotidum.

VI. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Pasireotidum

1. La două luni de la începerea administrării tratamentului cu Pasireotidum, pacienţii trebuie evaluaţi pentru a se identifica beneficiul terapeutic, prin:

- Examen clinic;

- Măsurarea cortizolului urinar liber/plasmatic. Pacienţii care prezintă o reducere semnificativă a concentraţiilor de cortizol liber urinar/plasmatic trebuie să continue administrarea de Pasireotidum atâta timp cât se menţine beneficiul terapeutic. Poate fi avută în vedere o creştere a dozei până la 0,9 mg, sc de două ori pe zi, în funcţie de răspunsul la tratament, atâta timp cât doza de 0,6 mg a fost bine tolerată de pacient. Pacienţii care nu au răspuns la administrarea Pasireotidum, după două luni de tratament, trebuie avuţi în vedere pentru întreruperea tratamentului.

2. Ulterior răspunsul terapeutic se va evalua la fiecare 3 luni de tratament, prin:

- Examen clinic;

- Determinarea cortizolului liber urinar/plasmatic;

- Dozarea ACTH;

- Examene imagistice numai dacă sunt considerate relevante (RMN sau CT).

VII. Monitorizarea posibilelor reacţii adverse ale terapiei cu Pasireotidum:

1. Monitorizarea metabolismului glucozei:

- Monitorizarea glicemiei à jeun şi a hemoglobinei A1c în timpul tratamentului trebuie să respecte reguli stricte. La pacienţii cu diabet zaharat necontrolat, terapia antidiabetică trebuie iniţiată înaintea începerii tratamentului cu Pasireotid.

Determinarea glicemiei trebuie să fie efectuată în fiecare săptămână în primele două până la trei luni de tratament cu Pasireotidum şi ulterior, periodic, după cum se impune în funcţie de evoluţia individuală a pacienţilor.

Suplimentar, trebuie efectuată monitorizarea glicemiei à jeun la 4 săptămâni şi a HbA1c la 3 luni de la oprirea tratamentului cu Pasireotid.

- Dacă apare hiperglicemie la un pacient tratat cu Pasireotidum, se recomandă iniţierea sau ajustarea tratamentului antidiabetic. Dacă hiperglicemia necontrolată persistă în ciuda terapiei antidiabetice adecvate, doza de Pasireotidum trebuie redusă sau tratamentul cu Pasireotidum trebuie întrerupt.

2. Monitorizarea funcţiei cardiace pentru riscul de bradicardie şi a alungirii intervalului QT:

- Pacienţii cu afecţiuni cardiace şi/sau factori de risc pentru bradicardie trebuie atent monitorizaţi;

- Repetarea periodică a EKG în timpul tratamentului cu Pasireotidum la pacienţii cu risc de a dezvolta alungirea intervalului QT (insuficienţa cardiacă congestivă, angina instabilă, terapie antiaritmică, hipokaliemie, hipomagneziemie etc.).

3. Evaluarea funcţiei hepatice: transaminaze (ALT, AST), bilirubina, fosfataza alcalină

- Testele hepatice trebuiesc efectuate după primele 2 săptămâni de tratament, apoi lunar pentru 3 luni şi apoi la 6 luni. Creşteri importante ale ALT (3 - 5 ori peste limita superioară a normalului) impun repetarea testelor săptămânal sau chiar la 48 de ore, şi în cazul confirmării creşterii acestora se impune oprirea tratamentului cu Pasireotidum pentru elucidarea cauzei afectării hepatice.

4. Riscul de litiază biliară: ecografia de colecist trebuie repetată la 6 - 12 luni în timpul tratamentului.

5. Monitorizarea funcţiei adenohipofizare: se efectuează periodic în timpul tratamentului atunci când evoluţia clinică o impune, în special în cazul pacienţilor cu boala Cushing care au fost supuşi chirurgiei transsfenoidale şi/sau iradierii hipofizare.

VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia bolii sau pierderea răspunsului terapeutic conform criteriilor de monitorizare a eficacităţii;

- Reacţii adverse severe (ex. Hiperglicemie necontrolată în ciuda tuturor măsurilor terapeutice recomandate);

- Lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare a evoluţiei sub tratament;

- Lipsa de răspuns după două luni de tratament.

IX. Prescriptori: Medicii din specialitatea endocrinologie,,.

În acest context, apreciem că medicamentul Pasireotidum propus de către aplicant drept comparator **nu respectă definiția comparatorului** prevăzută în legislație.

În ceea ce privește costul terapiei, în legislația curentă se menționează următoarele*: ,,dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducţie a tratamentului şi o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici".*

Medicamentul cu DCI Pasireotidum este comercializat, conform O.M.S. nr. 564/499/2021 cu următoarele DC aferente administrării subcutanate și cu următoarele prețuri cu amanuntul maximal cu TVA pe ambalaj:

Tabel nr. 2: Detalii privind DCI Pasireotidum, conform CaNaMed, ediție aflată în vigoare la data redactării acestui raport

DCI	DC	MĂRIMEA AMBALAJULUI	PREȚUL CU AMĂNUNTUL MAXIMAL CU TVA PE AMBALAJ
Pasireotidum	Signifor 0,3 mg soluţie injectabilă	cutie cu 30 fiole din sticlă a 1 ml x 0,3 mg	6.669,49 lei
	Signifor 0,6 mg soluţie injectabilă	cutie cu 30 fiole din sticlă a 1 ml x 0,6 mg	7.833,95 lei
	Signifor 0,9 mg soluţie injectabilă	cutie cu 30 fiole din sticlă a 1 ml x 0,9 mg	7.833,95 lei

Cu titlu informativ prezentăm mai jos calculul costurilor terapiilor.

Costul terapiei rambursate

- *Schema de tratament cu doză minimă*

În contextul în care se ia în considerare doza de 0,6 mg ca doza iniţială recomandată de pasireotidă, respectiv ca doză de întreținere, administrată prin injecţie subcutanată, de două ori pe zi, costul terapiei cu Signifor 0,3 mg soluţie injectabilă pe o perioadă de 3 ani este **486.872,77 lei** (6.669,49 X2X365X3/30).

- *Schema de tratament cu doză maximă*

În contextul în care se ia în considerare doza de 0,6 mg ca doza iniţială recomandată de pasireotidă, urmată după 2 luni de administrarea unei doze de 0,9 mg pasireotidă, costul terapiei cu Signifor 0,3 mg soluţie injectabilă și respectiv Signifor 0,6 mg soluţie injectabilă pe o perioadă de 3 ani este **1.300.707,48 lei** [(6.669,49X 2X 60)/30 + 1035 X (7833,95+6669,49/30)].

Costul terapiei nerambursate

- *Schema de tratament cu doză minimă*

În contextul în care se ia în considerare doza de 250 mg/zi ca doză inițială, administrată timp de 30 de zile, urmată de o doză de 500 mg/zi, administrată timp de 1065 de zile, **costul terapiei cu metopirona pe o perioadă de 3 ani este 53.228,016 lei.**

❖ *Schema de tratament cu doză maximă*

În contextul în care se ia în considerare doza de 1500 mg/zi ca doză inițială, administrată timp de 30 de zile, urmată de administrarea unei doze de 3000 mg timp de 30 zile, apoi de o doză de 4500 timp de 30 de zile și respectiv o doză de 6000mg, timp de 1005 zile, **costul terapiei cu metopironă pe o perioadă de 3 ani este 620.928 lei.**

Impactul bugetar aferent terapiei nerambursate versus terapia rambursată

Costul terapiei nerambursate pe o perioadă de 3 ani utilizând schema de tratament cu doză minimă	**53.228,016 lei**	**Δ% = - 89.06%** **IMPACT BUGETAR NEGATIV**
Costul terapiei rambursate pe o perioadă de 3 ani utilizând schema de tratament cu doză minimă	**486.872,77 lei**	
Costul terapiei nerambursate pe o perioadă de 3 ani utilizând schema de tratament cu doză maximă	**620.928**	**Δ% = -52.26%** **IMPACT BUGETAR NEGATIV**
Costul terapiei rambursate pe o perioadă de 3 ani utilizând schema de tratament cu doză maximă	**1.300.707,48 lei**	

5. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
Statutul de compensare al DCI Metyraponum în statele membre ale UE şi Marea Britanie/raport de evaluare pozitiv emis de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor medicale din România	**25**
Autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă	**0**
Costurile terapiei	
Impact bugetar nu poate fi estimat	**0**
TOTAL	**25 de puncte**

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu **DCI Metyraponum** indicat, ***pentru abordarea terapeutică a pacienților cu sindrom Cushing endogen,,*** nu întrunește punctajul de includere în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

Raport finalizat la data de: 22.12.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU