



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

15.04.2025

Numărul dosarului

26045

NEINCLUDERE IN LISTĂ

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: Martie 2019

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2023

1.5. Deținătorul de APP: HRA Pharma Rare Diseases, France*

1.6. Tip DCI: nouă

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 cu modificările și completările ulterioare

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	1299,28 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	25,98 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Metopirone

Pentru abordarea terapeutică a pacienților cu sindrom Cushing endogen.

Pentru tratarea sindromului Cushing, doza inițială de metiraponă poate varia între 250 și 1500 mg/zi în funcție de severitatea hipercorticismului și de cauza sindromului Cushing.

La pacienții cu sindrom Cushing moderat administrarea metiraponei poate fi inițiată cu doza 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 uzuală de întreținere variază între 500 și 6000 mg/zi. Doza trebuie administrată divizat, în trei sau patru prize.

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.

*La data finalizării acestui raport, DAPP pentru Metopirone 250 mg capsule moi a fost transferat de la HRA Pharma Rare Diseases, France către Esteve RD France SAS - Franta

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.

Mod de administrare

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

Contraindicații

- Insuficiență adrenocorticală primară manifestă.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 din RCP Metopirone.

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.

Mecanism de acțiune

Metopirone acționează prin inhibarea sintezei de adreno-corticosteroizi. 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 enzimactice 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 steroizi și a concentrațiilor metabolitelor acestora în urină.

Acești metaboliți pot fi determinați ușor prin măsurarea 17-hidroxicorticosteroizilor (17-OHCS) sau a steroizilor 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.

Tratamentul cu Metopirone duce la scăderea rapidă a valorilor circulante ale cortizolului și poate cauza hipocortizolemie/hipoadrenalism. Prin urmare, este necesară monitorizarea și instruirea pacienților cu privire la semnele și simptomele asociate cu hipocortizolemia (de exemplu, slăbiciune, oboseală, anorexie, greață, vărsături, hipotensiune arterială, hiperkaliemie, hiponatriemie sau hipoglicemie). În cazul hipocortizolemiei documentate, pot fi necesare terapia temporară de substituție cu steroizi exogeni (glucocorticoizi) și/sau reducerea dozei sau întreruperea terapiei cu Metopirone.

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul din România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață a solicitat evaluarea dosarului cu nr. 2604/2025 aferent medicamentului cu DCI Metyraponum și DC Metopirone 250 mg capsule moi pentru indicația terapeutică: „*Pentru abordarea terapeutică a pacienților cu sindrom Cushing endogen*”, prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului 7 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND SINDROMUL CUSHING ENDOGEN

Sindromul Cushing endogen este o afecțiune rară, cronică, cu caracter evolutiv și este rezultatul unui exces cronic de glucocorticoizi. Sindromul Cushing tratat inadecvat este o afecțiune care pune viața pacienților în pericol. Netratat sindromul Cushing crește mortalitatea pacienților de 1,7 - 4,8 ori față de populația generală. Se asociază cu comorbidități importante precum diabet zaharat, hipertensiune arterială, status procoagulant, infecții, osteoporoză cu fracturi, tulburări de creștere la copii. Comorbiditățile scad calitatea vieții pacienților și reduc supraviețuirea acestor pacienți.

ETIOLOGIE

Sindromul Cushing endogen poate fi clasificat în 2 forme în funcție de secreția de ACTH, respectiv forma dependentă de ACTH și forma independentă de secreția de hormon adrenocorticotrofic (ACTH). Dintre cauzele endogene, adenoamele hipofizare secretante de ACTH reprezintă 60-80% din cazuri.

Sindromul Cushing ACTH-independent reprezintă un grup heterogen, caracterizat prin valori scăzute ale ACTH-ului plasmatic. Cu excepția adenomului suprarenal hipersecretant de cortizol, celelalte leziuni secretă și androgeni sau precursori steroizi.

Sindrom Cushing ACTH-dependent se caracterizează printr-o sinteză crescută de ACTH, care va stimula secreția cortexului adrenal (în special secreția de cortizol, dar și de androgeni), rezultând hiperplazie și hipertrofie bilaterală adrenală. Dintre formele ACTH-dependente ale sindromului Cushing fac parte: boala Cushing (adenom bazofil hipofizar hipersecretant de ACTH), sindromul de ACTH ectopic (paraneoplazic, determinat de tumori maligne secretante de substanțe “ACTH-like”: tumori bronșice, timice, pancreatice) și hipersecreția de CRH hipotalamic (întâlnit foarte rar).

INCIDENTA ȘI PREVALENȚA

Incidența sindromului Cushing nu este bine definită. Studiile populaționale din Suedia, Danemarca și Coreea au raportat că incidența sindromului Cushing endogen este de aproximativ 2 până la 3 cazuri la 1 milion de persoane anual. Comitetul pentru produse medicinale de uz uman (CHMP) din cadrul Agenției Europene a Medicamentului a precizat în raportul european de evaluare efectuat în vederea autorizării medicamentului Ketoconazole HRA, ca tratament al sindromului Cushing (EMA/CHMP/534845/2014) că prevalența sindromului Cushing este de aproximativ 0,9 la 10,000 de persoane în Uniunea Europeană (UE). Aceasta valoare a prevalenței este echivalentul unui total de aproximativ 46.000 de persoane. În raportul de evaluare efectuat în vederea autorizării medicamentului Isturisa, ca tratament pentru sindromul Cushing endogen (EMA/653461/2019 Corr.2) este raportată o prevalență a acestei afecțiuni de 0.7 - 2.4 la 1 milion de locuitori per an. Cu toate acestea, se estimează că sindromul Cushing este subdiagnosticat. Cea mai frecventă vârstă la momentul diagnosticării variază între 30 și 49 de ani, dar sindromul Cushing poate fi diagnosticat între vârstele de 5 și 75 de ani.

Conform listei publicate pe site-ul *Orphanet* având titlu „*Prevalence and incidence of rare diseases*„ datată 1 Octombrie 2024, prevalența sindromului Cushing cauzat de afectarea macronodulară adrenocorticală bilaterală este de 0,08 cazuri la 100,000 de locuitori, iar prevalența bolii Cushing este de 4 cazuri la 100,000 de locuitori.

TABLOUL CLINIC

Deoarece multe simptome ale sindromului Cushing sunt nespecifice, nu este neobișnuit ca pacienții să raporteze simptome cu până la 3 ani înainte de diagnosticarea sindromului Cushing. Perioada de timp dintre debutul simptomelor și diagnostic poate fi chiar mai lungă în cazul bolii Cushing. În general, simptomele aferente sindromului Cushing se pot dezvolta insidios pe parcursul mai multor ani.

Adenoamele hipofizare și suprarenale care cauzează sindromul Cushing endogen afectează femeile de aproximativ 3 până la 4 ori mai frecvent decât bărbații, în timp ce sindromul Cushing ectopic afectează bărbații și femeile în mod similar.

Indiferent de cauză, hipercorticismul induce un tablou clinic comun, la care se adaugă sau lipsesc unele particularități, în funcție de forma clinică.

Dintre semnele și simptomele care conturează tabloul clinic al sindromului Cushing amintim: obezitate cu dispoziție centripetă, facio-tronculară, respectând extremitățile; faciesul cu aspect de „lună plină”, pletoric; acumularea de țesut adipos în jurul gâtului, supraclavicular și dorso-cervical rezultând aspectul de „ceafă de bizon”, atrofia epidermului și a țesutului conjunctiv determinând aspectul transparent al pielii și faciesul pletoric, echimoze la traumatisme minime, vergeturi roșii-violacee, adânci și late (la nivel abdominal, coapse, axilar), acnee, hirsutism (datorită excesului de androgeni), vindecare deficitară a rănilor, infecții frecvente muco-cutanate, fungice (onicomicoză, candidoză bucală), hipertensiune arterială, ateroscleroză generalizată (secundară hipercolesterolemiei), astenie musculară proximală, în special la nivelul membrelor inferioare (ex. pacientul are dificultăți la ridicarea de pe un scaun), datorită atrofiei musculare, demineralizare osoasă (osteopenie, osteoporoză), care asociază risc de fracturi la traumatisme minime (în special la nivelul membrelor inferioare, coaste, vertebre), calculi renali, datorită hipercalcimuriei din hipercorticism (prin creșterea mobilizării calciului de la nivel osos și scăderea reabsorbției tubulare renale), labilitate emoțională, iritabilitate, anxietate, depresie, tulburări de memorie și concentrare, tulburări ale somnului cu insomnie sau trezire, diabet zaharat secundar steroid.

Sindromul poliuro-polidipsic poate apărea datorită inhibării secreției de ADH de către excesul de cortizol, precum și creșterii directe a clearance-ului apei libere de către cortizol.

În plus, există riscul tromboembolic asociat sindromului Cushing, precum și afectarea secreției de TSH (scade) de către cortizolul în exces, dar și hipogonadism hipogonadotrop (datorită inhibării secreției de gonadotropi de către cortizol), cu scăderea matinală a secreției gonadice de estradiol, progesteron (inducând tulburări de ciclu menstrual, amenoree, sterilitate) sau testosteron (cu scăderea libidoului, scăderea pilozității corporale, impotență).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul sindromului Cushing poate fi problematic deoarece niciun test nu este complet fiabil. Testarea pentru sindromul Cushing poate fi luată în considerare la pacienți selectați cu caracteristici clinice asociate cu sindromul Cushing, precum ar fi osteoporoza și fracturile vertebrale, printre pacienții cu vârste sub 50 de ani și pentru pacienții cu tumori suprarenale asimptomatice identificate incidental.

În cazul unei suspiciuni de sindrom Cushing, explorările trebuie să vizeze următoarele etape: confirmarea hipercortizolismului, excluderea altor cauze de hipercortizolism, stabilirea formei clinice, localizarea leziunii.

Opțiunile pentru screening-ul inițial includ: măsurarea cortizolului urinar, cortizolul salivar nocturn, cortizolul plasmatic la miezul nopții și testarea supresiei cu dexametazonă în doze mici peste noapte.

Unele afecțiuni pot mima un hipercorticism endogen, atât din punct de vedere clinic, cât și biologic (cortizol bazal crescut): obezitatea, alcoolismul, depresia. Pentru diferențierea lor de sindromul Cushing endogen, se utilizează testul de inhibiție cu 1 mg dexametazonă, care este negativ în majoritatea cazurilor de pseudo-Cushing. Determinarea cortizolului liber urinar este utilă în diagnosticul diferențial al obezității de sindromul Cushing endogen, în obezitate cortizoluria fiind normală.

Dacă suspiciunea clinică de sindrom Cushing este ridicată, dar rezultatele testelor sunt normale sau există rezultate inconsistente la mai multe teste, se recomandă efectuarea testelor de linia a doua, cum ar fi testul cu desmopresină sau dexametazonă-CRH. Desmopresina, un analog al vasopresinei, stimulează secreția de corticotropină la pacienții cu boala Cushing și la unii pacienți cu tumori neuroendocrine. În schimb, desmopresina nu stimulează în mod semnificativ secreția de corticotropină la persoanele sănătoase sau la cei cu hipercortizolism fiziologic non-neoplazic. Testarea dexametazonă-CRH poate distinge boala Cushing de hipercortizolismul non-neoplazic. Rareori, pacienții pot avea sindromul Cushing ciclic, în care puseele de hipercortizolism sunt urmate de zile, săptămâni sau luni de secreție de cortizol inferioară sau normală. Diagnosticul poate fi neclar la pacienții cu hipercortizolism ușor sau sindrom Cushing ciclic sau când rezultatele testelor sunt discrepante. La acești pacienți, repetarea testelor după 3 până la 6 luni este adecvată și se recomandă trimiterea la un centru de specialitate.

Odată ce a fost confirmat diagnosticul de sindrom Cushing, măsurătorile plasmatice ale ACTH sunt utilizate pentru a distinge între formele dependente de ACTH și cele independente de ACTH. În tumorile corticosuprarenalei secretante de cortizol, ACTH-ul seric este suprasat. În adenomul hipofizar secretant de ACTH, valoarea ACTH-ului seric este ușor/moderat crescută. În sindromul de ACTH ectopic, concentrațiile serice ale ACTH-ului sunt foarte crescute.

Tehnicile imagistice și prelevarea de probe de sânge venos central sunt proceduri suplimentare care sunt utilizate pentru localizarea tumorilor.

Sindromul Cushing necesită diagnostic precoce și tratament prompt. În caz contrar, în 70% din cazuri, bolnavul decedează la aproximativ 5 ani de la stabilirea diagnosticului, prin complicații cardiovasculare, HTA severă, accidente vasculare cerebrale, boală tromboembolică, susceptibilitate crescută la infecții.

În prezent, majoritatea pacienților cu sindrom Cushing beneficiază de posibilități terapeutice de succes (intervenții neurochirurgicale, iradiere cu particule grele), astfel că prognosticul acestora s-a ameliorat semnificativ.

Prognosticul adenoamelor corticosuprarenale secretante de cortizol este foarte bun, după excizia tumorii, dispărând sau ameliorându-se majoritatea complicațiilor date de hipercortizolism.

Cel mai nefavorabil prognostic îl are carcinomul de corticosuprarenală (supraviețuire în general sub 2 ani) și sindromul de ACTH ectopic determinat de carcinoame ectopice secretante de ACTH (supraviețuire de câteva săptămâni, rareori luni).

TRATAMENT

Tratamentul adecvat depinde de identificarea precisă a cauzei sindromului.

Pentru majoritatea cazurilor, tratamentul de primă intenție în sindromul Cushing este tratamentul chirurgical, reprezentat fie de adenomectomie hipofizară la pacienții cu boală Cushing, excizia chirurgicală a tumorii cu secreție ectopică de ACTH, fie de suprarenalectomie uni sau bilaterală în restul cazurilor de sindrom Cushing. Rata de succes în cazul exciziei tumorii hipofizare este între 60-80% în centrele cu mare experiență în neurochirurgia hipofizei, dar 20-30% din cazurile aparent vindecate recidivează în câțiva ani, reducând astfel eficacitatea chirurgiei la circa 50%.

Radioterapia hipofizară are un efect mai lent decât intervenția chirurgicală, producând o rată de remisie mai mică și este mai probabil să producă hipopituitarism. Prin urmare, radioterapia hipofizară este de obicei utilizată ca terapie atunci când intervenția chirurgicală inițială nu a fost curativă și o a doua operație este considerată inadecvată.

La pacienții cu sindrom Cushing sever tratamentul medicamentos se poate administra preoperator, în scopul normalizării secreției de cortizol și ameliorarea comorbidităților și riscului operator. De asemenea, se poate administra la pacienții cu contraindicații pentru intervenția chirurgicală datorită comorbidităților sau la cei la care nu s-a reușit identificarea tumorii cu secreție ectopică de ACTH.

Dintre opțiunile terapeutice care scad sinteza de cortizol din glandele suprarenale, în România, sunt autorizate ketoconazolul, metyraponă și osilodrostatul, însă doar ketoconazolul este disponibil în regim rambursat.

3. INVALIDAREA CRITERIILOR DE EVALUARE

Medicamentul comparator pentru tehnologia cu DCI Metyraponum este Ketoconazolum cu DC Ketoconazole HRA 200 mg comprimate. Acest medicament este inclus în H.G. nr. 720/2008 actualizat, fiind listat în programul G22: Boli endocrine și metabolice, din cadrul Secțiunii C1 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință,, parte a Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,. Medicamentul comparator poziționat la nr. 22 are alocat simbolul „**Ω,, și concentrația de 200mg.

Conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Ketoconazolum are următorul protocol terapeutic.

„ Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 320 cod (J02AB02): DCI KETOCONAZOLUM (comprimate 200 MG)”

*) Introdus prin O. nr. 1.462/347/2022 de la data de 2 iunie 2022.

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)

Tratamentul sindromului Cushing endogen la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani la care intervenția chirurgicală nu a normalizat secreția de cortizol, preoperator la pacienții cu sindrom Cushing sever sau la pacienții la care intervenția chirurgicală nu reprezintă o opțiune.

Sindromul Cushing este o afecțiune rară, caracterizată prin hipersecreție endogenă de cortizol și care netratată crește mortalitatea pacienților de 1,7 - 4,8 ori față de populația generală. Se asociază cu comorbidități importante care scad calitatea vieții pacienților și îi reduc supraviețuirea: diabet zaharat, hipertensiune arterială, status procoagulant, infecții, osteoporoză cu fracturi, tulburări de creștere la copii. Hipersecreția de cortizol se poate datora unei tumori hipofizare secretante de ACTH, unei tumori cu secreție ectopică de ACTH, unei tumori benigne sau maligne suprarenale secretante de cortizol sau unei hiperplazii suprarenale ACTH independente.

II. Criterii de includere și excludere

1. Categoriile de pacienți eligibili

a) Pacient cu cel puțin unul din semnele clinice de sindrom Cushing: redistribuție centripetă a țesutului adipos, facies pletoric, vergeturi violacee, fragilitate vasculară, hipertensiune arterială, hipogonadism, hirsutism la femei, depresie, miopatie proximală, osteoporoză și risc de fracturi de fragilitate și

b) Diagnostic de sindrom Cushing endogen certificat prin prezenta a cel puțin două teste pozitive din următoarele trei:

- lipsa supresiei cortizolului seric $< 1,8 \mu\text{g/dl}$ sau 50 nmol/l după testul de supresie la dexametazonă 1 mg overnight sau $2 \text{ mg} \times 2$ zile

- două valori crescute ale cortizolului liber urinar - urina/24 h

- pierderea bioritmului cortizolului: valori crescute ale cortizolului salivar sau plasmatic la ora 23:00 și

c) Pacient aflat în una din situațiile următoare:

- Postoperator, în condițiile persistenței hipercorticismului

- Preoperator, la pacienții cu sindrom Cushing sever

- Intervenția chirurgicală nu reprezintă o opțiune datorită comorbidităților sau lipsei de localizare a tumorii

2. Evaluări minime pentru inițierea tratamentului

Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.

a) Valori crescute ale cortizolului liber urinar (cel puțin două măsurători)

sau

b) Testul de inhibiție cu Dexametazonă 1 mg overnight sau cu Dexametazonă în doză mică: $2 \text{ mg} \times 2$ zile cu lipsa supresiei cortizolului plasmatic sub $1,8 \mu\text{g/dl}$ (50 nmol/l)

c) dozarea cortizolului plasmatic sau salivar la ora 23:00 cu valori crescute

și

d) ACTH plasmatic

e) Teste imagistice (CT sau IRM hipofizar/suprarenale/alte localizări conform etiologiei)

f) Enzimele hepatice: ALT, AST; GGT, fosfataza alcalină, bilirubina totală

g) Consultul cardiologic și EKG

h) Evaluarea funcției hipofizare în cazul pacienților cu boala Cushing

3. Criterii de excludere

a) Sindrom Cushing vindecător postoperator sau postiradiere-

b) Sindrom de citoliză hepatică ($\text{ALT, AST} > 2 \times \text{LSN}$)-

c) Boli hepatice acute sau cronice-

d) Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți-

e) medicație concomitentă cu oricare dintre medicamentele cu care poate interacționa și pot cauza reacții adverse cu potențial letal (vezi punctul V-Atenționari și precauții speciale)-

f) Sarcină și alăptare-

g) Prolungirea intervalului QTc, congenitală sau dobândită, documentată

III. Tratament

Tratamentul de primă intenție în sindromul Cushing este tratamentul chirurgical, fie adenomectomie hipofizară la pacienții cu boală Cushing, excizia chirurgicală a tumorii cu secreție ectopică de ACTH, suprarenalectomie uni sau bilaterală în restul cazurilor de sindrom Cushing.

Tratamentul medicamentos este de obicei un tratament de a doua linie, fiind rezervat pacienților la care intervenția chirurgicală nu a reușit vindecarea sindromului Cushing. La pacienții cu sindrom Cushing sever se poate administra preoperator, în scopul normalizării secreției de cortizol și ameliorarea comorbidităților și riscului operator. De asemenea, se poate administra la pacienții cu contraindicații pentru intervenția chirurgicală datorită comorbidităților sau la cei la care nu s-a reușit identificarea tumorii cu secreție ectopică de ACTH.

Ketoconazolul este un derivat de imidazol care inhibă steroidogeneza din corticosuprarenală și gonade prin inhibiția enzimei de clivaj a lanțurilor laterale ale colesterolului, 17α hidroxilaza, $17,20$ liaza și 11β hidroxilaza, scăzând rapid producția și secreția de glucocorticoizi, mineralocorticoizi și androgeni adrenali. De asemenea, ar putea avea efect și asupra celulelor corticotrofe la pacienții cu boală Cushing, inhibând secreția de ACTH, efect sugerat de studii în vitro și studii în vivo la șoareci.

1. Doze inițiere

Doza recomandată la inițierea tratamentului în cazul adulților și adolescenților este de $400 - 600 \text{ mg/zi}$, administrată pe cale orală în două sau trei prize, iar această doză poate fi crescută rapid la $800-1200 \text{ mg/zi}$ în două sau trei prize.

2. Ajustarea dozelor

Doza zilnică de ketoconazol trebuie ajustată periodic, cu scopul de a normaliza nivelurile de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic.

- O creștere a dozei de 200 mg/zi la intervale de $7 - 28$ de zile poate fi avută în vedere dacă nivelurile de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic depășesc valorile normale, atât timp cât doza este tolerată de pacient;

- O doză de întreținere de 400 mg/zi până la o doză maximă de 1200 mg/zi administrată pe cale orală în $2 - 3$ prize poate fi necesară pentru a restabili nivelurile normale de cortizol. În medie, în studii, doza de întreținere a fost între 600 mg/zi și 800 mg/zi ;

- După ce se stabilește doza eficientă de ketoconazol, monitorizarea nivelurilor de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic poate avea loc la intervale de $3-6$ luni;

- În cazul apariției insuficienței suprarenale și în funcție de severitatea evenimentului, doza de ketoconazol trebuie redusă cu cel puțin 200 mg/zi sau tratamentul trebuie întrerupt temporar și/sau trebuie adăugată o terapie cu corticosteroizi până la remisia evenimentului. Ulterior, se poate reintroduce tratamentul cu Ketoconazol la o doză mai mică;

- Tratamentul cu ketoconazol poate fi oprit brusc, fără a fi necesară reducerea treptată a dozei, atunci când se dorește o modificare a strategiei terapeutice (de exemplu, intervenție chirurgicală).

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Hipersensibilitate la orice medicamente antifungice imidazolice;
- Nivelurile enzimelor hepatice anterioare tratamentului sunt de peste 2 ori limita superioară a valorilor normale;
- Sarcină (efect teratogen);
- Alăptare;
- Prolungire a intervalului QTc, congenitală sau dobândită, documentată;
- Terapie concomitentă cu oricare dintre medicamentele cu care poate interacționa și pot cauza reacții adverse cu potențial letal (vezi rezumatul caracteristicilor produsului) –

V. Atenționări și precauții speciale (vezi și rezumatul caracteristicilor produsului)

- Monitorizarea funcției hepatice, din cauza riscului de hepatotoxicitate gravă.
- Monitorizarea funcției suprarenale - insuficiența suprarenală poate apărea în timpul tratamentului în condițiile unei deficiențe relative de cortizol din cauza unei cereri crescute de glucocorticoizi (de exemplu, în caz de stres, intervenție chirurgicală sau infecție); și/sau în cazul tratamentului excesiv cu ketoconazol (pentru pacienții tratați cu un regim exclusiv de blocare); sau dacă terapia de substituție cu glucocorticoizi este insuficientă (pacienții tratați cu blocare-substituție)
- Monitorizarea intervalului QTc
- Contracepție - femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze o metodă de contracepție eficientă.
- Aciditate gastrică scăzută - absorbția este afectată în condiții de aciditate gastrică scăzută.
- Potențială interacțiune cu alte medicamente, datorită metabolizării ketoconazolului în principal prin CYP3A4 (administrarea concomitentă cu inductori enzimatici puternici ai CYP3A4 poate scădea biodisponibilitatea ketoconazolului). O trecere în revistă a medicamentelor concomitente trebuie efectuată la inițierea tratamentului cu ketoconazol, deoarece ketoconazolul este un inhibitor puternic cunoscut al CYP3A4. Ketoconazolul este, de asemenea, un inhibitor puternic al P-gp (glicoproteina de permeabilitate), putând crește expunerea pacienților la medicamente care sunt substraturi ale Pgp.
- Utilizarea împreună cu medicamente hepatotoxice (de exemplu, paracetamol) nu este recomandată, deoarece combinația poate duce la un risc crescut de leziuni hepatice.
- Utilizarea împreună cu pasireotid nu este recomandată, deoarece combinația poate cauza prelungirea intervalului QT la pacienți cu tulburări cunoscute de ritm cardiac.
- Consumul de alcool trebuie evitat
- Atenționare cu privire la excipienți - lactoză pentru pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Monitorizarea funcției suprarenale

- Nivelurile de cortizol seric sau plasmatic și/sau salivar și/sau de cortizol liber urinar trebuie monitorizate în decurs de o săptămână de la inițierea tratamentului cu ketoconazol. Doza poate fi crescută cu 200 mg la fiecare săptămână până la o lună dacă nivelurile de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic depășesc valorile normale, atât timp cât doza este tolerată de pacient;
- După ce nivelurile de cortizol liber urinar/cortizol seric/plasmatic sunt normalizate sau apropiate de valoarea țintă și este stabilită doza eficientă de ketoconazol, monitorizarea poate fi efectuată la intervale de 3 - 6 luni.
- Toți pacienții trebuie monitorizați și informați asupra semnelor și simptomelor asociate cu hipocortizolismul. Dacă acestea apar trebuie măsurat cortizolul plasmatic/seric iar dacă valorile sunt reduse, tratamentul cu ketoconazol trebuie întrerupt temporar sau doza trebuie redusă și, dacă este necesar, trebuie inițiată substituția cu corticosteroizi. Tratamentul cu ketoconazol poate fi reluat ulterior la o doză mai mică.

2. Monitorizarea funcției hepatice

- măsurarea AST, ALT, gamma GT, fosfatazei alcaline și bilirubinei trebuie efectuată:
 - săptămânal timp de o lună după inițierea tratamentului
 - apoi lunar timp de 6 luni
 - săptămânal pe parcursul unei luni ori de câte ori este crescută doza.
- În cazul unei creșteri a nivelurilor enzimelor hepatice mai mici de 3 ori limita superioară a valorilor normale, testele funcționale hepatice trebuie monitorizate mai frecvent, iar doza zilnică trebuie redusă cu cel puțin 200 mg.

3. Monitorizarea intervalului QTc

- EKG trebuie repetat în decurs de o săptămână după începerea tratamentului
- Ulterior, conform indicațiilor clinice.
- În cazul administrării concomitente a unui medicament cu efect cunoscut de creștere a intervalului QTc, se recomandă monitorizarea prin EKG.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

- Lipsa normalizării cortizolului liber urinar/cortizolului seric după 1 lună de doza maximă de 1200 mg/zi
- În cazul unei creșteri a nivelurilor enzimelor hepatice egale cu sau mai mari de 3 ori limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu ketoconazol trebuie oprit imediat și nu trebuie reluat din cauza riscului de hepatotoxicitate gravă.

VIII. Prescriptori

Tratamentul trebuie inițiat de un medic în specialitatea endocrinologie dintr-o clinică universitară, apoi poate fi continuat și de medicul endocrinolog din teritoriu”.

4. CONSULTAREA COMISIEI DE SPECIALITATE DIN CADRUL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII

În vederea finalizării evaluării medicamentului Metyraponum „Pentru abordarea terapeutică a pacienților cu sindrom Cushing endogen”, prin aplicarea criteriilor de evaluare menționate în tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, SETS a solicitat opinia Comisiei de specialitate Endocrinologie din cadrul Ministerului Sănătății prin 2 adrese.

Prima adresă este înregistrată la ANMDMR cu nr. 39983E/12.06.2025 și la Ministerul Sănătății cu nr. REG 1/17429/16 iunie 2025, iar cea de-a doua adresă este înregistrată la ANMDMR cu nr. 52569E/30.07.2025 și la Ministerul Sănătății cu nr. REG 1/22087/31.07.2025.

În prima adresă SETS a solicitat un punct de vedere privind posibilitatea existenței unui comparator pentru medicamentul cu DCI Metyraponum, iar în cea de-a doua adresă SETS a solicitat un punct de vedere privind posibilitatea delimitării unui segment de pacienți pentru care Ketoconazolum nu este comparator pentru Metyraponum, având în vedere criteriile de excludere și contraindicațiile menționate atât în protocolul pentru Ketoconazolum cât și în RCP Ketoconazol Esteve.

În acest context, Comisia de specialitate Endocrinologie din cadrul Ministerului Sănătății a răspuns la prima solicitare a SETS prin adresa înregistrată la ANMDMR cu nr. 49817C/21.07.2025. Conform răspunsului primit există comparator pentru medicamentul cu DCI Metyraponum, dar sindromul Cushing endogen este o boală rară cu multiple complicații și mortalitate crescută, iar medicamentele existente nu pot fi administrate întotdeauna din cauza contraindicațiilor sau a costului ridicat.

La cea de-a doua adresă SETS nu a primit răspuns.

5. PUNCTAJ

Întrucât nu pot fi aplicate criteriile de evaluare aferente tabelului nr. 7 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, punctajul obținut este zero.

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu **DCI Metyraponum** cu indicația: „Pentru abordarea terapeutică a pacienților cu sindrom Cushing endogen” **nu întrunește criteriile de includere 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.

Referințe bibliografice:

1. Prof Mônica Gadelha MD Cushing's syndrome, The Lancet Volume 402, Issue 10418, 9–15 December 2023, Pages 2237-2252
2. Martin Reincke, MD; Maria Fleseriu, MD, Cushing Syndrome A Review, JAMA July 11, 2023 Volume 330, Number 2
3. Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data – October 2024 - http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
4. Agata Juszcak et al., Cushing's Syndrome 2024



5. Kristina Isand et al., High prevalence of venous thrombotic events in Cushing's syndrome: data from ERCUSYN and details in relation to surgery, *European Journal of Endocrinology*, 2024, **190**, 75–85

6. Long-term morbidity and mortality in patients with Cushing's syndrome Leah T. Braun, Frederick Vogel, Martin Reincke *Journal of Neuroendocrinology*. 2022;34:e13113.

7. Valassi E, Santos A, Yaneva M, et al. The European registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(3):383-392.

8. Metyrapone in Cushing's syndrome: a profile of its use, Zaina T. Al-Salama, 2011

9. Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, et al. Effectiveness of metyrapone in treating Cushing's syndrome: a retrospective multicenter study in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4146–54.

10. EPAR Isturisa

11. EPAR Ketoconazol

12. OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare

13. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare

14. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare

15.. OMS nr. 5994/2024 cu modificările și completările ulterioare

Raport finalizat 29 august 2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Lavinia Popescu