



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: OSILODROSTATUM

INDICAȚIE: *Isturisa este indicat pentru tratamentul sindromului Cushing endogen la adulți*

Data depunerii dosarului

06.09.2022

Număr dosar

12811

PUNCTAJ: 70 de puncte





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Osilodrostatum

1.2. DC: Isturisa 1 mg comprimate filmate

Isturisa 5 mg comprimate filmate

Isturisa 10 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: H02CA02

1.4. Data eliberării APP: 09.01.2020

1.5. Deținătorul APP: Recordati Rare Diseases, Franța

1.6. Tip DCI: orfană

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

Concentrații	1 mg	5 mg	10 mg
Forma farmaceutică	comprimate filmate		
Calea de administrare	orală		
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. Al/Al x 60 compr. film.	Cutie cu blist. Al/Al x 60 compr. film.	Cutie cu blist. Al/Al x 60 compr. film

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj :	
Isturisa 1 mg	7185,31 RON
Isturisa 5 mg	28544,66 RON
Isturisa 10 mg	29969,68 RON

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitate terapeutică :	
Isturisa 1 mg	119,75 RON
Isturisa 5 mg	475,74 RON
Isturisa 10 mg	499,49 RON

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Isturisa :

Indicație terapeutică: *Isturisa este indicat pentru tratamentul sindromului Cushing endogen la adulți.*

Doze și mod de administrare : *Tratamentul trebuie inițiat și supervizat de medici cu experiență în endocrinologie sau medicină internă și cu acces la echipamente adecvate pentru monitorizarea răspunsurilor biochimice, dat fiind faptul că doza trebuie ajustată pentru a îndeplini nevoile terapeutice ale pacientului, în funcție de normalizarea valorilor cortizolului.*

Doze:

Doza inițială recomandată de osilodrostat este de 2 mg de două ori pe zi. Pentru pacienții de origine asiatică, se recomandă o doză inițială redusă de 1 mg de două ori pe zi. Doza poate fi crescută treptat (inițial, creșteri ale dozelor cu câte 1 sau 2 mg) în funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuale, cu scopul de a atinge valorile normale de cortizol. Se recomandă ca valorile cortizolului (de exemplu, cortizol liber din urină la 24 ore, cortizol din ser/plasmă) să fie monitorizate la interval de 1-2 săptămâni, până când răspunsul clinic adecvat este menținut. Ulterior, poate fi avută în vedere o monitorizare mai puțin frecventă, după cum este clinic necesar, dacă nu există motive pentru o monitorizare suplimentară. Nu trebuie efectuate creșteri ale dozei mai frecvent de o dată la un interval de 1-2 săptămâni și acestea trebuie determinate în funcție de rezultatele evaluărilor cortizolului și de răspunsul clinic individual.

Doza de osilodrostat trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă valorile cortizolului se situează sub limita inferioară a valorilor normale sau dacă are loc o scădere rapidă a valorilor cortizolului către partea inferioară a intervalului de valori normale sau dacă pacientul prezintă semne sau simptome care sugerează hipocortizolismul. Administrarea Isturisa trebuie reluată după rezolvarea simptomelor la o doză mai mică, cu condiția ca valorile cortizolului să fie peste limita inferioară a valorilor normale, în absența substituției cu glucocorticoizi.

Abordarea terapeutică a altor reacții adverse suspectate, în orice moment, pe durata tratamentului, poate necesita, de asemenea, o scădere temporară a dozei sau întreruperea temporară a tratamentului.

Doza uzuală de întreținere din studiile clinice a variat între 2 și 7 mg de două ori pe zi.

Doza maximă recomandată de Isturisa este de 30 mg de două ori pe zi.

Dacă se omite o doză, pacientul trebuie să ia doza prescrisă la următoarea ora programată; doza următoare nu trebuie dublată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani sau peste)

Nu există dovezi care să sugereze că ajustarea dozei este necesară la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă. Totuși, datele privind utilizarea osilodrostat la această grupă de pacienți sunt limitate și, prin urmare, Isturisa trebuie utilizat cu precauție la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Valorile de cortizol liber din urină (UFC) trebuie interpretate cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, din cauza eliminării reduse a UFC. La acești pacienți trebuie avute în vedere metode alternative de monitorizare a cortizolului.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B), doza inițială recomandată este de 1 mg de două ori pe zi. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C), doza inițială recomandată este de 1 mg o dată pe zi, seara, cu o creștere inițială a dozei de până la 1 mg de două ori pe zi.

Datele privind utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică sunt limitate. În timpul creșterii dozei, la pacienții cu insuficiență hepatică, poate fi necesară o monitorizare mai frecventă a funcției glandelor suprarenale.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Isturisa la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. SINDROMUL CUSHING

2.1. GENERALITĂȚI

Excesul cronic de glucocorticoizi, sau sindromul Cushing, se poate datora unor cauze dependente de ACTH (80% cazuri) sau independente (20% cazuri). Acestea din urmă se datorează în principal tumorilor adrenale benigne (60%) sau maligne (40%). Hiperproducția de ACTH poate fi de origine pituitară (85% cazuri) sau poate rezulta din secreția tumorală ectopică (15% cazuri). Termenul de boală Cushing este aplicat în mod specific tumorilor hipofizare secretante de ACTH.

Boala Cushing, descrisă pentru prima dată de Harvey Cushing în 1932, reprezintă cea mai frecventă cauză a sindromului Cushing. Boala Cushing este definită de hipersecreția hormonului adrenocorticotrop (ACTH), indusă de un adenom corticotrop și care duce la hipersecreția de cortizol (asociată cu hipersecreția de androgeni).

Boala Cushing este o afecțiune extrem de rară la copii, cu un vârf la adulți în a 3-a sau a 4-a decadă.

Boala Cushing duce la moarte dacă nu este tratată; este responsabilă de creșterea morbidității și mortalității, din cauza complicațiilor cardiovasculare, infecțiilor și afecțiunilor psihiatrice.

În sindromul Cushing, tratamentul de primă linie constă în excizia chirurgicală a tumorii atunci când aceasta este bine definită. Dacă intervenția chirurgicală eșuează, pot fi luate în considerare tratamente non-medicamentoase, precum: reintervenția chirurgicală, radioterapia hipofizară, adrenalectomia bilaterală. În sindromul Cushing, tratament medicamentos cu ketoconazol sau metiraponă trebuie luat în considerare postoperator în caz de hiperkorticism persistent, în caz de recidivă sau incapacitate de a efectua intervenții chirurgicale sau risc operator ridicat.

2.2. TIPURI DE SINDROM CUSHING

Cele două tipuri majore de sindrom Cushing sunt:

- Sindrom Cushing exogen: administrarea de corticosteroizi în doze mari pentru o perioadă extinsă de timp
- Sindrom Cushing endogen: poate fi asociat cu:
 - Adenom hipofizar (tumoră benignă a glandei pituitare); Atunci când sursa manifestărilor este adenomul hipofizar, afecțiunea poartă numele de boală Cushing
 - tumoră ectopică care secretă ACTH
 - anomalie sau o tumoră a glandei suprarenale
 - sindromul Cushing familial

Manifestări clinice:

- Obezitate: obezitate cu depunere centripetă (față, dorso-cervical, fosetele supraclaviculare, facies pletoric, facies în lună plină, ceafă de bizon)
- Semne de pierdere de proteine: piele subțire, striuri cutanate la nivelul abdomenului (roșu-vioacee), flancurilor, sânilor, axilei, echimoze, vindecarea întârziată a plăgilor, atrofie musculară la nivelul membrelor
- Pierdere osoasă cu osteoporoză ce asociază risc crescut de fractură
- Creșterea tensiunii arteriale
- Afectarea mecanismelor de apărare imună cu creșterea ratei de infecții
- Disfuncție gonadală și hiperandrogenism: hirsutism, menstră neregulată (oligomenoree, amenoree)
- Perturbări psihice ușoare până la severe: anxietate, depresie, iritabilitate.

3. LOCUL ȘI ROLUL ISTURISA ÎN TRATAMENTUL SINDROMULUI CUSHING ENDOGEN

Tratamentul acestei patologii complexe rămâne o provocare. Doar un concept de tratament interdisciplinar strâns care implică neurochirurghi, endocrinologi, oncologi și radioterapeuți poate garanta un rezultat curativ al tratamentului cu control de durată al bolii pentru pacienți.

Scopurile tratamentului în boala Cushing sunt normalizarea excesului de cortizol, controlul pe termen lung al bolii, evitarea recidivei. Terapia inițială de primă alegere este chirurgia transsfenoidală pentru îndepărtarea tumorii. Ratele de supraviețuire ale pacienților vindecați prin chirurgia transsfenoidală nu diferă de cele din populația generală. În cazul eșecului după intervenția chirurgicală inițială sau repetată a hipofizei, opțiunile de tratament de linia a doua includ terapia medicală, radioterapia sau adrenalectomia bilaterală.

Precizări

Aplicantul a solicitat evaluarea pe baza criteriilor tabelului nr. 5 menționate în O.M.S. nr. 861/2014 actualizat.

Isturisa s-a dovedit a fi eficient în scăderea nivelurilor de cortizol într-un studiu principal care a implicat 137 de pacienți cu sindrom Cushing. Toți pacienții au fost tratați inițial cu Isturisa timp de 26 de săptămâni. Doza a fost ajustată pentru fiecare pacient până când nivelurile lor de cortizol au fost sub control și în limite normale.

După această fază inițială, pacienților ale căror niveluri de cortizol au fost sub control (71 de pacienți) li s-a administrat fie Isturisa, fie placebo (un tratament inactiv), iar studiul a analizat numărul de pacienți ale căror niveluri de cortizol au rămas sub control. După 8 săptămâni de tratament, 86% (31 din 36) dintre pacienții tratați cu Isturisa au avut nivelurile de cortizol sub control, comparativ cu 29% (10 din 34) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Isturisa este eficientă în reducerea nivelurilor ridicate de cortizol la pacienții cu sindromul Cushing. Reacțiile adverse sunt considerate gestionabile prin ajustarea dozei sau prin oprirea temporară a tratamentului. Prin urmare, Agenția Europeană pentru Medicamente a hotărât că beneficiile Isturisa sunt mai mari decât riscurile asociate și acest medicament poate fi autorizat pentru utilizare în UE.

Opțiunile terapeutice utilizate în boala Cushing includ: Pasireotidum și Cabergolinum. Conform Ordinului Nr. 564/499/2021 actualizat protocoalele terapeutice corespunzătoare acestor medicamente sunt:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 98, cod (H01CB05): DCI PASIREOTIDUM

Indicația:

Tratamentul pacienților adulți cu boala Cushing pentru care o intervenție chirurgicală nu constituie o opțiune terapeutică, sau la care intervenția chirurgicală a eșuat.

Boala Cushing este o afecțiune rară, caracterizată prin hipercortizolism cronic, datorat unui adenom hipofizar corticotrop hipersecretant de ACTH (hormon adrenocorticotrop). Boala Cushing se asociază cu o scădere importantă a calității vieții pacienților, cu o morbiditate crescută (obezitate centrală, boală cardiovasculară și hipertensiune arterială, dislipidemie, rezistență la insulină, diabet zaharat, osteoporoză și risc crescut de fracturi osteoporotice etc.), precum și cu o mortalitate de patru ori mai mare comparativ cu populația normală.

I. Criterii de includere în tratamentul cu Pasireotid:

Pacienți adulți (> 18 ani) cu boala Cushing activă, în oricare din următoarele situații:

- Persistența sau recidiva bolii după intervenția chirurgicală (hipofizectomie);
- Intervenția chirurgicală nu constituie o opțiune terapeutică.

II. Boala Cushing activă este documentată prin:

- Simptomatologia clinică specifică (redistribuire centripetă a adipozității, hipertensiune arterială, facies pleoric, striuri violacei, hirsutism, sindrom hemoragipar, depresie, tulburări menstruale la femei, disfuncție erectilă la bărbați, infertilitate, miopatie proximală, osteoporoză și risc de fracturi de fragilitate, modificări ale homeostatului glicemic, litiază renală etc.);

- Valori crescute ale cortisolului plasmatic/cortisolului liber urinar (cel puțin două măsurători);
- Pierderea ritmului circadian de secreție al glucocorticoizilor (verificat prin dozarea de cortizol salivar și/sau seric matinal, 8 - 9 a.m. și nocturn, ora 23:00);
- Testul de inhibiție cu Dexametazonă 1 mg overnight sau cu Dexametazonă în doză mică: 2 mg x 2 zile cu lipsa supresiei cortisolului 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 inhibiție cu Dexametazonă în doză mare: 8 mg x 2 zile, cu supresia cortisolului plasmatic peste 50% din valoarea inițială;
- La pacienții care au fost supuși hipofizectomiei, examen histopatologic pozitiv pentru adenomul hipofizar corticotrop, secretant de ACTH;
- În cazul în care este relevant, se pot efectua înainte de inițierea terapiei cu Pasireotidum și 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 inițierii terapiei cu pasireotid se recomandă efectuarea următoarelor investigații suplimentare (care vor fi utile în monitorizarea evoluției pacientului în tratament cu Pasireotidum):

- Evaluarea status-ului glicemic: glicemia a jeun și hemoglobina glicozilată (HbA1c);
- Enzimele hepatice: TGO, TGP;
- Ecografia de colecist;
- Consultul cardiologic și EKG;
- Evaluarea funcției adenohipofizare (TSH/T4 liber, GH/IGF1), în special în cazul pacienților cu boala Cushing care au fost supuși chirurgiei transsfenoidale și/sau iradierii hipofizare.

IV. Contraindicații pentru includere în tratamentul cu Pasireotidum:

- Pacienți cu boala Cushing care au indicație de intervenție chirurgicală;



- Pacienți cu insuficiență hepatică severă;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Posologie/Recomandări privind administrarea de Pasireotidum

- Doza inițială recomandată de Pasireotidum este de 0,6 mg, administrată prin injecție subcutanată, de două ori pe zi.
- Rezolvarea reacțiilor 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 apariția unei toxicități inacceptabile;
- Pasireotidum va fi administrat subcutanat prin autoinjectare. Pacienții trebuie să primească instrucțiuni 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, pacienții trebuie evaluați pentru a se identifica beneficiul terapeutic, prin:

- Examen clinic;
- Măsurarea **cortizolului urinar liber/plasmatic**. Pacienții care prezintă o reducere semnificativă a concentrațiilor de cortizol liber urinar/plasmatic trebuie să continue administrarea de Pasireotidum atâta timp cât se menține beneficiul terapeutic. Poate fi avută în vedere o creștere a dozei până la 0,9 mg, sc de două ori pe zi, în funcție de răspunsul la tratament, atâta timp cât doza de 0,6 mg a fost bine tolerată de pacient.

Pacienții care nu au răspuns la administrarea Pasireotidum, după două luni de tratament, trebuie avuți 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;
- Examine imagistice numai dacă sunt considerate relevante (RMN sau CT).

VII. Monitorizarea posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Pasireotidum:

1. Monitorizarea metabolismului glucozei:

- Monitorizarea glicemiei à jeun și a hemoglobinei A1c în timpul tratamentului trebuie să respecte reguli stricte. La pacienții cu diabet zaharat necontrolat, terapia antidiabetică trebuie inițiată 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 și ulterior, periodic, după cum se impune în funcție de evoluția individuală a

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

- Dacă apare hiperglicemie la un pacient tratat cu Pasireotidum, se recomandă inițierea 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 funcției cardiace pentru riscul de bradicardie și a alungirii intervalului QT:

- Pacienții cu afecțiuni cardiace și/sau factori de risc pentru bradicardie trebuie atent monitorizați;
- Repetarea periodică a EKG în timpul tratamentului cu Pasireotidum la pacienții cu risc de a dezvolta alungirea intervalului QT (insuficiența cardiacă congestivă, angina instabilă, terapie antiaritmică, hipokaliemie, hipomagneziemie etc.).

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

- Testele hepatice trebuie efectuate după primele 2 săptămâni de tratament, apoi lunar pentru 3 luni și apoi la 6 luni. Creșteri importante ale ALT (3 - 5 ori peste limita superioară a normalului) impun repetarea testelor săptămânal sau chiar la 48 de ore, și în cazul confirmării creșterii 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 funcției adenohipofizare: se efectuează periodic în timpul tratamentului atunci când evoluția clinică o impune, în special în cazul pacienților cu boala Cushing care au fost supuși chirurgiei transsfenoidale și/sau iradierii hipofizare.

VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia bolii sau pierderea răspunsului terapeutic conform criteriilor de monitorizare a eficacității;
- Reacții adverse severe (ex. Hiperglicemie necontrolată în ciuda tuturor măsurilor terapeutice recomandate);
- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare a evoluției sub tratament;
- Lipsa de răspuns după două luni de tratament.

IX. Prescriptori: Medicii din specialitatea endocrinologie."

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 83 cod (G001C): DCI CABERGOLINUM

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU CABERGOLINUM

1. Categori de pacienți eligibili pentru tratamentul cu cabergolinum

A. Pacienți cu prolactinoame certificate prin următoarele două criterii: adenoame hipofizare documentate CT sau RMN, fără sindrom de compresiune optochiasmatică și valori ale prolactinei serice ≥ 100 ng/ml sau de $> 4X$ valoarea sup. a normalului pentru sex.

B. Pacienți cu prolactinoame **rezistente la tratamentul cu bromocriptină** - rezistența fiind definită ca lipsa normalizării valorilor prolactinei și/sau lipsa scăderii diametrului tumoral sub tratament cu bromocriptină în doze de maxim 20 mg/zi, administrate timp de 6 luni.

C. Pacienți cu prolactinoame care au dovedit intoleranță (datorită reacțiilor adverse) la terapia cu bromocriptină.

D. Pacienți cu prolactinoame operate, în condițiile persistenței unui rest tumoral funcțional.

E. Adenoamele cu secreție mixtă de GH și prolactină, dovedită prin imunohistochimie sau prin valori crescute ale prolactinei serice preoperator.

F. Pacienți cu acromegalie care nu răspund la dozele maxime de analogi de somatostatin, ca terapie adjuvantă la aceștia.

G. Pacienți cu sindrom de tija hipofizară și hiperprolactinemie, determinate de procese expansive (tumurale, infiltrative, vasculare) în regiunea hipotalamo-hipofizară sau postchirurgical sau posttraumatic.

H. Pacienți cu Boala Cushing, cu persistența bolii post chirurgical și/sau radioterapie, sau pacienți cu Boala Cushing forma severă, în vederea pregătirii intervenției chirurgicale.

I. Pacienți cu adenoame hipofizare nefuncționale, persistente și evolutive post chirurgie și/sau radioterapie.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorii pentru inițierea tratamentului cu cabergolină (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

A. Caracteristici clinice prolactinom (manifestări de hipogonadism, eventuale semne de compresie tumorală sau de insuficiență hipofizară), certificate obligatoriu de următoarele două criterii:

a) Valori ale prolactinei serice bazale ≥ 100 ng/ml sau valori ale prolactinei serice mai mari decât limita superioară a laboratorului dar mai mici de 100 ng/ml, cu excluderea altor cauze de hiperprolactinemie funcțională:

- excluderea unei sarcini în evoluție: anamneză, test de sarcină/dozarea hCG

- medicamentoasă - prin anamneză completă; întreruperea administrării medicației timp de 72 ore ar trebui să se asocieze cu normalizarea valorilor PRL

- insuficiența tiroidiană sau sindromul ovarelor polichistice (prin dozări hormonale specifice);

- insuficiența hepatică sau renală severe;

- excluderea prezenței macroprolactinei (dozare PRL după prealabila precipitare cu polietilenglicol);

b) Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare, raporturi cu structurile învecinate, dimensiuni: diametre.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (susținute prin documente anexate), a terapiei urmate și a contraindicațiilor pentru alte terapii (susținute prin documente anexate).

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu cabergolinum:

- Biochimie generală: glicemie, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină

- Dozări hormonale: gonadotropi + Estradiol (sex feminin) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (sex masculin).

- În cazul macroprolactinoamelor și:

- GH bazal sau IGF1, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m., fT4, TSH

- Ex. oftalmologic: ex. FO, câmp vizual - În cazul sd. de compresiune optochiasmatică tratamentul de primă intenție este cel chirurgical, cu excepția modificărilor minime de câmp vizual.

- Ecografie cardiacă pentru excluderea valvulopatiei.

4. Evaluări hormonale și imagistice (RMN) pentru pacienții cu Boala Cushing, respectiv adenom hipofizar nefuncțional

- Istoricul tratamentelor anterioare

- Dovada RMN a persistenței bolii și a caracterului sau evolutiv

- Dozări hormonale (ciclu de cortizol, CLU, ACTH, test la Dexametazonă 1 mg)

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă (având prioritate cei tineri) și de:

a. dimensiunile adenomului și eventuală extensie extraselară, cu excepția sd. de compresiune optochiasmatică (apreciate prin CT sau RMN și examen oftalmologic).

b. existența insuficienței hipofizare asociate;

c. dorința de concepție în cazul pacientelor de vârstă reproductivă.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI ÎN TRATAMENT CU CABERGOLINUM

Tratamentul cu cabergolinum se va administra pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu cabergolinum (a se vedea punctul I.1).

Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Acest preparat se administrează pe cale orală în două prize pe săptămână, la interval de 3 zile, cu creșterea progresivă a dozelor până la obținerea unui răspuns terapeutic adecvat sau până la apariția reacțiilor de intoleranță.

Doza inițială este de 0,25 - 0,5 mg/săptămână, administrate în două prize la interval de 3 zile, urmând să se crească progresiv în funcție de controlul simptomatologiei și al secreției tumorale până la o doză maximă de 3- 4 mg/săptămână. Ocazional, la pacienți rezistenți dpdv al hiperprolactinemiei (lipsa normalizării prolactinemiei) și dimensiunilor tumorale (nu scad cu 50% în termen de 1 an), se poate crește progresiv doza până la 11 mg/săptămână. (conform Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011).

Durata tratamentului va fi de minim 2 ani în cazul răspunsului terapeutic adecvat.



În cazul prolactinomului, tratamentul cu cabergolinum poate fi întrerupt după minim 2 ani în care valorile prolactinei au fost în mod repetat normale cu condiția ca examenul RMN să constate dispariția prolactinomului sau persistența unui adenom hipofizar cu dimensiuni reduse cu $> 50\%$ față de cele inițiale, dar constante la cel puțin 3 examene RMN/CT efectuate la intervale de 6 luni. După întreruperea tratamentului se va determina valoarea prolactinei la 3 luni, reapariția valorilor patologice reprezentând indicație de reluare a tratamentului.

Dacă valorile PRL se mențin în limite normale, se repetă peste alte 3 luni când se repetă și imagistica hipotalamo-hipofizară, pentru confirmarea aspectului staționar. Ulterior monitorizarea se va face anual sau la 2 ani.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN

MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU CABERGOLINUM

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu cabergolină vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog**, numit mai jos **medic evaluator**.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

A. În primul an de tratament la 3, 6 și 12 luni pentru stabilirea dozei eficiente de terapie și monitorizarea reacțiilor adverse la tratament. Evaluările vor cuprinde evaluarea simptomatologiei, dozarea valorilor prolactinei și în funcție de caz a celorlalți tropici hipofizari, ecografia utero-ovariană la femei și dozarea testosteronului la bărbați, pentru aprecierea funcției reproductive.

Evaluarea imagistică se va face în funcție de dimensiuni și de prezența complicațiilor neurooftalmice fie la interval de 6 luni, fie la interval de 1 an.

B. După stabilirea dozei de cabergolină care mențin în limite normale valorile prolactinei serice evaluările hormonale se pot face la intervale de 6 luni, iar cele imagistice la interval de 1 an (cu excepția adenoamelor cu extensie extraselară care pot fi evaluate prin CT sau RMN la intervale de 6 luni).

2. Criterii de eficacitate terapeutică pentru pacienții cu prolactinom:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu peste 50% din dimensiunile inițiale

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu maxim 30% din dimensiunile inițiale

C. Criterii de control terapeutic minim:

- Simptomatologie controlată
- Scăderea valorilor prolactinei dar fără normalizarea lor (cu menținerea lor $< 2 \times$ normal)



- Dimensiuni constante sau în regresie ale adenomului hipofizar

3. Criterii de ineficiență terapeutică:

- Menținerea insuficienței gonadice (clinic și hormonal)
- Valori ale PRL > 2 x normal
- Dimensiuni constante sau evolutive ale adenomului hipofizar
- Neinfluențarea parametrilor hormonalți în Boala Cushing (CLU, ACTH) cu minim 10% la 3 luni de la inițierea

tratamentului

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM

- Sarcina apărută în timpul tratamentului, cu excepția pacienților cu macroprolactinoame la care tratamentul se va continua, putând fi opțional înlocuit cu Bromocriptina (conform *Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011*)

- Apariția reacțiilor adverse la tratament;
- Valvulopatiile moderate-severe constatate în timpul terapiei cu cabergolină;
- Complanța scăzută la tratament și monitorizare.
- Progresia tumorală după un an de tratament cu minim 2 mg/săpt în cazul adenoamelor nefuncționale.
- Absența diminuării parametrilor hormonalți (CLU, ACTH) în cazul bolii Cushing.

VI. PRESCRIPTORI

Inițierea se face de către medicii endocrinologi, cu respectarea prevederilor prezentului protocol;
continuarea se poate face și de către medicii de familie, pe baza scrisorii medicale, în dozele și pe durata recomandată în scrisoare."

Opțiunile terapeutice utilizate în sindromul Cushing includ: Metyraponum și Ketoconazolum. Precizăm că medicamentul Metyraponum cu indicația „*Pentru abordarea terapeutică a pacienților cu sindrom Cushing endogen*” a fost evaluat de către DETM, punctajul obținut în urma evaluării fiind de neincluare în Listă. Conform Ordinului Nr. 564/499/2021 actualizat protocolul terapeutic corespunzător medicamentului Ketoconazolum este:

„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 prezența 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 hipercortizolismului

- 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 vindecat postoperator sau postiradiere
- b) Sindrom de citoliză hepatică (ALT, AST >2 x LSN)
- c) Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți
- d) Medicație concomitentă cu oricare dintre medicamentele cu care poate interacționa și pot cauza reacții adverse cu potențial letal (vezi punctul V - Atenționări și precauții speciale)
- e) Sarcină și alăptare
- f) 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, 17 α hidroxilază, 17,20 liaza și 11- β 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 in vitro și studii in vivo la șoareci.

1. Doze inițiere

Doza recomandată la inițierea tratamentului în cazul adulților și adolescenților este de 400 - 600 mg/zi, administrată pe cale orală în două sau trei prize, iar această doză poate fi crescută rapid la 800 - 1200 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;*
- Prelungire 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 P-gp.

- 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. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

În conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului, la data de 14 noiembrie 2019, Comisia Europeană a aprobat pentru medicamentul "Isturisa (osilodrostatum)" menținerea statutului de medicament orfan pentru indicația: "Isturisa este indicat pentru tratamentul sindromului Cushing endogen la adulți", fiind înregistrat în Registrul Comunitar al medicamentelor orfane, conform deciziei nr. EU/3/14/1345.

La data prelungirii statutului de medicament orfan, sponsorul estimează o prevalență a sindromului Cushing ca fiind aproximativ 0,69 persoane din 10.000 în Uniunea Europeană (UE), număr ce se regăsește sub plafonul de desemnare a unui medicament orfan, care este de 5 persoane din 10.000.

Conform deciziei Comisiei Europene, la data de 8 mai 2018 sponsorizarea a fost transferată de la Novartis Europharm Limited (Marea Britanie) către Novartis Europharm Limited (Irlanda), iar în martie 2020 a fost preluată de Recordati Rare Diseases Franța.

Numărul persoanelor afectate sau aflate la risc

În data de 5 octombrie 2014 medicamentului cu DCI Osilodrostatum i s-a atribuit inițial desemnarea de medicament orfan pentru tratamentul sindromului Cushing endogen la adulți, conform raportului de evaluare realizat de COMP, în 7 decembrie 2020, EMADOC-2005359794-212453.



O publicație din 2015 citată în raportul COMP (Lacroix et al) apreciază o incidență a sindromului Cushing endogen la 0,2 – 5/1.000.000 de persoane/an și o prevalență de 39 – 79/1.000.000 în diferite populații. Vârsta mediană la debut/diagnostic a fost de 41,4 ani cu un raport femei:bărbați de 3:1. O publicație mai veche, din 2006 (Daly et al) susținea o prevalență a bolii Cushing în rândul populației europene de 0,55/10.000, cu observația că boala Cushing reprezintă 80% din cazurile de sindrom Cushing (Newell-Price et al).

Poziția adoptată de COMP la data de 7 decembrie 2020

COMP a concluzionat următoarele:

- indicația terapeutică propusă intră în întregime în sfera indicației orfane a medicamentului orfan desemnat;
- prevalența sindromului Cushing a fost estimată să rămână sub 5 la 10.000 și s-a ajuns la concluzia că este de 0,7 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană la momentul revizuirii criteriilor de desemnare;
- afecțiunea pune viața în pericol și este cronic debilitantă din cauza consecințelor hipercotizolului, inclusiv a bolilor cardio-vasculare, diabetului, tulburărilor de coagulare, slăbiciunii musculare, osteoporozei și afecțiunilor psihiatrice;
- deși există metode satisfăcătoare de tratament autorizate în Uniunea Europeană (UE), ipoteza că Isturisa ar putea avea un potențial beneficiu semnificativ pentru cei diagnosticați cu afecțiunea orfană este încă valabilă. Sponsorul a furnizat date clinice care au demonstrat că tratamentul cu Isturisa duce la rate de răspuns mai mari la pacienții fără tratament anterior sau pretratați și că răspunsul la tratament este menținut, fără cazuri de oprire a tratamentului raportate în studiul clinic pivot. Acestea constituie un avantaj clinic relevant față de toate produsele autorizate existente, așa cum este stabilit în studiul pivot și prin comparație indirectă.

Conform informațiilor furnizate de sponsor, COMP, în baza raportului de evaluare EU/3/14/1345, a recomandat ca *Isturisa/Osilodrostatum* pentru tratamentul sindromului Cushing, să nu fie eliminat din Registrul Comunitar al Medicamentelor Orfane.

5. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

Prezentate cu titlu informativ

HAS – Franța: Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 5 mai 2021, consideră că beneficiul real al medicamentului cu DCI Osilodrostatum și DC Isturisa 1 mg comprimate filmate, Isturisa 5 mg comprimate filmate respectiv Isturisa 10 mg comprimate filmate este important pentru indicația prevăzută în APP. În sindromul Cushing, tratamentul de primă linie constă în excizia chirurgicală a tumorii atunci când aceasta este bine definită.

Dacă intervenția chirurgicală eșuează, pot fi luate în considerare: reintervenția chirurgicală, radioterapia hipofizară, adrenalectomia bilaterală.

Tratamentul medicamentos folosit actual în managementul sindromului Cushing este ținut să controleze hipercortizolismul clinic și biochimic:

➤ Medicamentele cu acțiune pituitară sunt:

- Pasireotidum: indicat în tratamentul pacienților adulți cu boala Cushing boală pentru care intervenția chirurgicală nu este o opțiune sau la care intervenția chirurgicală a eșuat
- Cabergolinum, un analog dopaminergic care pare să reducă secreția de ACTH, dar este folosit off-label, în absența unor studii controlate.

➤ Medicamentele cu acțiune adrenală (blochează enzimele adrenale implicate în secreția de cortizol); Comisia de Transparență consideră că acestea reprezintă alternative în cazul pacienților pentru care chirurgia nu reprezintă o opțiune, în cazul în care chirurgia a eșuat sau în formele severe de hipercortizolism. Prescrierea lor necesită avizul unei echipe multidisciplinare specializată în managementul sindromului Cushing endogen:

- Metyrapone (inhibitor specific al enzimei care este esențială pentru sinteza de cortizol în glanda renală – 11βhidroxilază. Folosit pe termen lung, poate provoca semne de hiperandrogenism la femei
- Mitotane este indicat în tratamentul simptomatic al carcinomului cortical adrenal. Efectele adverse asociate (în special efectele neurologice, hipercolesterolemia și hipouricemia) limitează utilizarea acestuia
- Ketoconazole este un inhibitor al steroidogenezei. Prescrierea acestuia necesită o monitorizare regulată și frecventă a nivelurilor enzimelor hepatice din cauza riscului hepatotoxic. Pe termen mediu, poate apărea rezistența la tratament, conducând la o creștere reactivă a ACTH.

ISTURISA (osilodrostat) este o variantă suplimentară de tratament, în sindromul Cushing endogen, la fel ca și terapiile pe bază de ketoconazol sau metiraponă, când intervenția chirurgicală nu este posibilă, după eșecul intervenției chirurgicale, sau în forme de hipercorticism sever.

Nu există date comparative față de alte medicamente disponibile în tratamentul sindromul Cushing, ceea ce înseamnă că medicamentul nu poate fi poziționat în comparație cu acestea. Raportul eficacitate/efecte adverse este ridicat.

Comisia consideră că beneficiul clinic al ISTURISA (osilodrostat) este important în indicația prevăzută în autorizația de punere pe piață.

Raportul de evaluare **IQWiG** – Nr. 979 din 08.10.2020: Utilizări aprobate: Compania afirmă că nu există restricții de indicație în ceea ce privește pretratamentul, dar că ghidurile recomandă îndepărtarea chirurgicală a unei tumori care stă la baza sindromului Cushing ca terapie de primă linie. Prin urmare, el limitează populația țintă la pacienții adulți cu sindrom Cushing endogen, "pentru care tratamentul medicamentos reprezintă decizia optimă de tratament". Prezenta evaluare a dosarului face parte din procedura generală pentru evaluarea timpurie a beneficiului medicamentelor orfane. Beneficiul suplimentar al unui medicament orfan este considerat a fi fost dovedit prin aprobare. Extinderea beneficiului suplimentar este evaluată de G-BA.

G-BA Germania: Pentru a determina amploarea beneficiului terapeutic suplimentar, G-BA a evaluat studiile relevante pentru aprobare: studiul pivot C2301 și studiul C120. În plus, compania farmaceutică a transmis în procedura de comentarii rezultatele studiului C2302, care nu erau încă disponibile la momentul întocmirii dosarului. Concluzia: există un indiciu al unui beneficiu adăugat necuantificabil pentru osilodrostat pentru tratamentul sindromului Cushing endogen la adulți. Niciun avantaj sau dezavantaj al tratamentului cu osilodrostat nu poate fi determinat pentru mortalitate și calitatea vieții specifice bolii.

În Marea Britanie, pe site-urile **NICE** și **SMC** la data evaluării Isturisa/Osilodrostatum de către Direcția Evaluare Tehnologii Medicale (DETM) din cadrul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (noiembrie 2022) nu a fost publicat un raport de evaluare.

6. PRECIZĂRI DETM

Solicitantul nu a inclus în dosar niciunul dintre următoarele documente:

- a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;
- b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;
- c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;



d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.

7. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. de puncte
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	0
TOTAL PUNCTAJ	70

8. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Osilodrostatum** și **DC Isturisa 1 mg comprimate filmate, respectiv, Isturisa 5 mg comprimate filmate și Isturisa 10 mg comprimate filmate** întrunește punctajul de **includere 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 C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%.*

Menționăm că deținătorul autorizației de introducere pe piață și-a exprimat intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în *Listă*.

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Osilodrostatum** pentru indicația: "*Isturisa este indicat pentru tratamentul sindromului Cushing endogen la adulți*".

Referințe bibliografice:

1. Cushing Disease ([Orphanet Journal of rare diseases Cushing1750-1172-7-41.pdf](#))
2. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline ([Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline | The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | Oxford Academic \(oup.com\)](#))
3. RCP ([Union Register of medicinal products - Public health - European Commission \(europa.eu\)](#))
4. EPAR ([Isturisa | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#))
5. CHMP ([Isturisa, INN-osilodrostat \(europa.eu\)](#))
6. Decezie G-BA ([Suche - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](#))
7. Raport G-BA ([Tragende Gründe \(g-ba.de\)](#))
8. Raport IQWiG ([G20-14 - Osilodrostat - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0 \(iqwig.de\)](#))
9. Raport HAS ([Haute Autorité de Santé - ISTURISA \(osilodrostat\) \(has-sante.fr\)](#))

Raport finalizat la data de: 07.12.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu