

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## METOPIRONE (METIRAPONA)

*Tratamento de doentes com síndrome de Cushing endógena.*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

19/08/2022

---

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 18/07/2022

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Metirapona

**Nome do medicamento:** Metopirone

**Apresentação:** 1 frasco com 50 unidades, Cápsulas moles, 250 mg, nº registo 5666722

**Titular da AIM:** HRA Pharma Rare Diseases

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** Tratamento de doentes com síndrome de Cushing endógena.

#### **RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Metopirone (metirapona) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes com síndrome de Cushing endógena.

Face a metirapona utilizada sob a forma de Autorização de Utilização Excepcional (AUE), pelo uso bem estabelecido, foi considerado equivalente.

#### **RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:**

O custo da terapêutica com Metopirone (Metirapona) é inferior ao custo da terapêutica com metirapona adquirida via AUE.

---

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

A síndrome de Cushing (SC) endógena é causada por uma anomalia funcional da hipófise ou da suprarrenal, ou em consequência de tumores não-hipofisários produtores de ACTH ou CRH (síndrome de ACTH ectópico; síndrome de CRH ectópico). Pode ainda, ser classificada em ACTH-dependente (Doença de Cushing e síndrome de Cushing por produção ectópica de ACTH) ou ACTH-independente (neoplasias primárias benignas ou malignas da suprarrenal e hiperplasias nodulares e da suprarrenal). A SC endógena é uma endocrinopatia rara (0,7-2,4 casos por milhão), que surge pelo excesso crônico de glucocorticoides e a SC iatrogénica é a forma mais comum, em consequência de terapêuticas prolongadas com corticosteroides, adenomas ou carcinomas adrenais. Outras causas raras da hiperfunção dependente de ACTH incluem displasia primária nodular pigmentada das adrenais (geralmente, em adolescentes) e displasia macronodular (em doentes mais velhos). Os estudos sobre mortalidade reportaram resultados não homogêneos, no entanto a taxa de mortalidade padronizada (SMR) em populações de doentes com SC e DC é estimada num intervalo de 0,98 a 9,3 vezes maior quando comparada à população em geral (*Pivonello, 2015*).

A Doença de Cushing (DC) é o tipo de SC endógeno mais frequente, sendo responsável por cerca de 60-70% do total dos casos relatados, e por 80% dos casos ACTH-dependente. É definida como o tipo específico de SC, devido à secreção hipofisária excessiva de ACTH por um tumor da hipófise (geralmente microadenomas e muito raramente por tumores hipofisários malignos), sendo mais frequente em mulheres (relação 8:1). A hipersecreção ectópica de ACTH, principalmente por carcinoma do pulmão de pequenas células, constitui cerca de 15-20% dos doentes com SC-ACTH-dependente. Os tumores primários da suprarrenal são responsáveis por 10-20% do total dos casos de SC. Destes, 60% são adenomas e 40% carcinomas.

A prevalência exata é desconhecida. A prevalência de SC endógena é estimada em cerca de 1/26000, com DC representando mais de dois terços de todos os casos. Dados recentes sugerem que a DC leve é mais comum do que se pensava anteriormente. A proporção mulher-homem da DC é 4-5:1, exceto em doentes pré-púberes, nos quais é observada uma forte predominância masculina. O pico de incidência é aos 25-40 anos de idade.

As manifestações gerais mais comuns são a obesidade, a hipertensão e alterações cutâneas. A obesidade é do tipo central, atingindo principalmente a face (face em lua cheia), o pescoço (pescoço de búfalo), o tronco e o abdómen, com preservação relativa dos membros. A hipertensão é outra manifestação presente em grande parte dos casos de SC, sendo também, em conjunto com as suas complicações, uma grande causa de morbidade e mortalidade.

As alterações cutâneas são muito frequentes, surgindo estrias largas de cor vermelha a púrpura, no abdómen e flexura dos membros sob a superfície cutânea, secundárias à perda de tecido conjuntivo. Essa perda de tecido conjuntivo leva ainda a um

adelgaçamento da pele e a pletora facial. O hirsutismo e o acne resultam do hiperandrogenismo.

A nível músculo-esquelético, a osteoporose e a fraqueza muscular são as principais manifestações. A osteoporose e osteopenia resultam do hipercortisolismo e geralmente levam a fraturas inexplicáveis nos pés, costelas ou vértebras. A fraqueza muscular é referida mais a nível proximal e nos membros inferiores.

Os distúrbios do sistema nervoso central (SNC) ocorrem na maioria dos doentes, sendo a nível psiquiátrico a depressão o distúrbio principal, enquanto que a nível neurológico é sobretudo o surgimento de défices cognitivos.

A amenorreia e infertilidade nas mulheres (por elevação dos androgénios) e a diminuição da libido, por vezes em conjunto com a redução de pelos corporais e amolecimento dos testículos nos homens (principalmente pelo aumento do cortisol), são as manifestações gonadais mais comuns.

A maioria dos doentes apresenta ainda hiperlipemia, intolerância à glicose e diabetes.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A metirapona atua ao inibir a síntese dos adrenocorticosteroides. Reduz a produção de cortisol e corticosterona ao inibir a reação 11 $\beta$ -hidroxilação no córtex suprarrenal. A remoção do forte mecanismo de feedback inibitório exercido pelo cortisol resulta num aumento da produção da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) pela hipófise. O bloqueio contínuo dos passos enzimáticos que levam à produção de cortisol e corticosterona produz um aumento acentuado na secreção adrenocortical dos seus precursores imediatos, 11-desoxicortisol e desoxicorticosterona, que são fracos supressores da libertação da ACTH, e um correspondente aumento nos níveis plasmáticos destes esteroides e dos seus metabolitos na urina. Estes metabolitos podem ser facilmente determinados pela medição de 17-hidroxicorticosteroides (17 OHCS) ou esteroides 17-cetogénicos (17-KGS) na urina.

A doença de Cushing tem como abordagem terapêutica de eleição a cirurgia hipofisária por via transesfenoidal. As probabilidades de cura são elevadas e, tanto os riscos inerentes à cirurgia como as suas sequelas são pouco expressivos. No entanto, a terapêutica médica torna-se indispensável na preparação cirúrgica do doente, enquanto a localização do tumor secretor não é conseguida, e nos casos de persistência do quadro de hipercortisolismo no período em que se aguarda execução ou eficácia clínica da radioterapia.

Existem vários fármacos, com diferentes mecanismos de ação, efeitos secundários significativos e eficácia variável, cuja indicação para esta patologia decorreu da constatação de aparecimento de insuficiência suprarrenal (como efeito secundário) ao serem utilizados em doentes com outras patologias. No entanto, até o momento, não há opção de tratamento medicamentosa com avaliação prévia ou pedido de comparticipação aprovado para esta patologia.

Em Portugal, para esta indicação (tratamento de doentes com síndrome de Cushing endógena), os clínicos utilizam habitualmente a metirapona sob a forma de AUE.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de metirapona na indicação “para o tratamento de doentes com síndrome de Cushing endógena”.

A Tabela 1 mostra a população e o comparador selecionado para avaliação de metirapona.

**Tabela 1: Populações e comparadores selecionados**

População	Intervenção	Comparador
Doentes com síndrome de Cushing endógena em que o tratamento cirúrgico não é possível.	Metirapona	Metirapona sob a forma de AUE

### 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

**Tabela 3: Medidas de resultados e classificação da sua importância**

Medidas de resultado	Pontuação	Classificação da importância
Mortalidade	9	Crítica
Qualidade de Vida	8	Crítica
Morbilidade cardiovascular (EAM, AVC, Tromboembolismo, doença coronária)	8	Crítica
Morbilidade Osteoarticular (Fraturas Ósseas e DMO)	8	Crítica
Morbilidade Psiquiátrica (Ideação suicida, crises de pânico)	8	Crítica

Morbilidade Metabólica (IMC, Diabetes <i>Mellitus</i> , HTA, Dislipidemia, esteatose hepática)	7	Crítica
Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono	8	Crítica
Infertilidade ou Hipogonadismo	8	Crítica
Tempo até ao início da eficácia	6	Importante
Alterações oftalmológicas (Glaucoma, Cataratas, Retinopatia)	6	Importante
Controlo dos Níveis de cortisol	5	Importante
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítica
Interrupção do tratamento por eventos adversos	8	Crítica
Eventos adversos graves	8	Crítica
Crise Adrenal Aguda	8	Crítica
Eventos Adversos	6	Importante
Necessidade de Terapêutica de substituição com corticoides	5	Importante

## 5. Descrição dos estudos avaliados

Foram submetidos 15 estudos: 3 estudos prospetivos de braço único, 8 estudos retrospectivos, 4 estudos com casos clínicos.

Os estudos submetidos foram considerados não relevantes para a presente avaliação. Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de metirapona numa única população (doentes com síndrome de Cushing endógena), em que a intervenção era metirapona e o comparador era metirapona já utilizada em Portugal sob a forma de AUE.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

Os estudos submetidos foram considerados não relevantes para a presente avaliação. Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de metirapona numa única população (doentes com síndrome de Cushing endógena), em que a intervenção era metirapona e o comparador era metirapona já utilizada em Portugal sob a forma de AUE.

## 7. Qualidade da evidência submetida

Os estudos submetidos foram considerados não relevantes para a presente avaliação. Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de metirapona numa única população (doentes com síndrome de Cushing endógena), em que a intervenção era metirapona e o comparador era metirapona já utilizada em Portugal sob a forma de AUE.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de metirapona na indicação “para o tratamento de doentes com síndrome de Cushing endógena”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de metirapona numa única população (doentes com síndrome de Cushing endógena), em que a intervenção era metirapona e o comparador era metirapona já utilizada em Portugal sob a forma de AUE.

Para suportar o benefício adicional na população de interesse o TAIM não submeteu nenhum estudo relevante. Foram submetidos 15 estudos: 3 estudos prospetivos de braço único, 8 estudos retrospectivos, 4 estudos com casos clínicos. Nenhum estudo comparava a intervenção em avaliação com o comparador selecionado, na população de interesse.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de metirapona em relação a metirapona sob a forma de AUE.

Contudo, a metirapona é um fármaco de uso bem estabelecido, em uso há mais de 30 anos, para tratar doentes com síndrome de Cushing endógena. O fármaco é utilizado desde há longos anos no Serviço Nacional de Saúde através de Autorizações de Utilização Excepcional (AUE). Assim, considerou-se que, embora a evidência que suporta o benefício da metirapona no tratamento de doentes com síndrome de Cushing endógena seja limitada, é suficiente para fundamentar o financiamento do fármaco, ao abrigo do art.º 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de metirapona na indicação “para o tratamento de doentes com síndrome de Cushing endógena”.

Concluiu-se que não foi demonstrado benefício adicional de metirapona em relação a metirapona sob a forma de AUE. Contudo, o Infarmed ficou convencido do efeito benéfico do fármaco, o que fundamenta o seu financiamento, ao abrigo do art.º 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

A evidência que suporta o benefício da metirapona no tratamento de doentes com síndrome de Cushing endógena é limitada. Contudo, a metirapona é um fármaco de uso bem estabelecido, em uso há mais de 30 anos para tratar doentes com síndrome de Cushing endógena, sendo utilizado desde há longos anos no Serviço Nacional de Saúde através de autorizações de utilização excepcional (AUE).

## 10. Avaliação económica

O custo da terapêutica com Metopirone (metirapona) é inferior ao custo da terapêutica com Metopirone (metirapona) adquirida via AUE.

O medicamento foi alvo de contrato entre as partes.

## 11. Conclusões

Concluiu-se que não foi demonstrado benefício adicional de metirapona em relação a metirapona sob a forma de AUE, na indicação em avaliação. Contudo, o Infarmed ficou convencido do efeito benéfico do fármaco, o que fundamenta o seu financiamento, ao abrigo do art.º 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica e atendendo a que o custo com a terapêutica é inferior à do comparador, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

## 12. Referências bibliográficas

12.1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico Metopirone (Metirapona). INFARMED, I.P.. 30 de outubro de 2021

12.2. PharSolution. Metopirone – Pharmacotherapeutic Report. September 2021