



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Ketoconazolum
we wskazaniach:
choroba Cushinga; zespół Cushinga

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu nr: OT.4321.31.2018

Data ukończenia: 12 grudnia 2018 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	5
3.1. Choroba Cushinga, zespół Cushinga.....	5
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	5
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	5
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	5
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	8
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	9
4. Źródła.....	10
5. Załączniki.....	11
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	11
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	11

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMiT-OT-434-53/2015 [Zal 1], na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości (RP) nr 27/2016 [Zal 2] w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej *ketoconazolum* we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: choroba Cushinga, zespół Cushinga. W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze wnioski uwzględnione w dotychczasowych opiniach RP w przedmiotowym temacie.

Tabela 1. Podsumowanie opinii RP nr 27/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych *ketoconazolum*

Nr i data wydania	Opinia RP
<p>Opinia RP nr 27/2016 z dn. 25 stycznia 2016 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną ketoconazolum we wskazaniach innych niż określone w ChPL</p>	<p>Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną ketoconazolum, we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: choroba Cushinga, zespół Cushinga.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada podkreśliła, że ketokonazol od ponad 30 lat stosowano w leczeniu zespołu Cushinga. Wskazano również na przyjęcie przez EMA rekomendacji dotyczącej stosowania produktu <i>Ketoconazole HRA</i> w terapii zespołu Cushinga, w ramach której stosunek korzyści do ryzyka oceniono jako korzystny.</p>

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 26.11.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE),
- europejskie i/lub międzynarodowe: TRIP Database, Guidelines International Network (GIN), National Guideline Clearinghouse (NCH), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), European Society of Endocrinology (ESE), American College of Endocrinology (ACE).

W wyniku ww. wyszukiwania nie odnaleziono nowych wytycznych/rekomendacji w stosunku do poprzedniego opracowania z 2016 r.

Wytyczne praktyki klinicznej uwzględnione w ww. opracowaniu z 2016 r., dot. postępowania w chorobie Cushinga, rekomendują stosowanie inhibitorów steroidogenezy, w tym ketokonazolu, i wskazują na średnią jakość dostępnych dowodów naukowych. Zgodnie z zaleceniami *Endocrine Society* (ES 2015) stosowanie ketokonazolu rekomenduje się u pacjentów z chorobą Cushinga w ramach drugiej linii terapii po przezklinowej selektywnej adenomektomii (TSS), zarówno z lub bez radioterapii/radiochirurgii, leczenia podstawowego przerzutowego bądź utajonego ektopowego wydzielania ACTH i leczenia wspomagającego ukierunkowanego na redukcję poziomu kortyzolu u pacjentów z rakiem kory nadnerczy. Wśród inhibitorów steroidogenezy obok ketokonazolu, wytyczne wymieniają również etomidat i mitotan, przy czym autorzy wytycznych nie wskazują na przewagę któregośkolwiek z wymienionych leków. Sugerują jedynie, że przy wyborze określonego preparatu należy kierować się skutecznością, indywidualnymi czynnikami pacjenta oraz ceną.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Choroba Cushinga, zespół Cushinga

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających *ketoconazolum* w leczeniu choroby Cushinga, zespół Cushinga. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.11.2018 r. w bazie medycznej Medline (via PubMed) oraz w dniu 22.11.2018 r. w bazach medycznych EMBASE (via Ovid) i The Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 19.01.2018 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTMiT-OT-434-53/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z chorobą Cushinga, pacjenci z zespołem Cushinga;

Interwencja: *ketoconazolum*;

Komparator: nie ograniczono;

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania *ketoconazolum* w analizowanej populacji pacjentów;

Typ badań: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy przypadków;

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy skuteczności klinicznej wykorzystano wyłącznie dowody naukowe o najwyższej wiarygodności spośród wszystkich zidentyfikowanych opracowań dla danego problemu zdrowotnego.

Nie odnaleziono jednak przeglądów systematycznych RCT (IA, IB) oraz randomizowanych badań eksperymentalnych (IIA-C) dotyczących zastosowania *ketoconazolum* w leczeniu choroby Cushinga czy zespołu Cushinga.

W stosunku do poprzedniej analizy przeprowadzonej przez Agencję w 2016 r., do niniejszego opracowania włączono przegląd systematyczny z metaanalizą – *Broersen i wsp. 2018*¹ (przegląd badań jednoramiennych, dwuramiennych i kohortowych).

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

W poprzednim opracowaniu Agencji z 2016r. wskazywano, że jakość dostępnych dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania *ketoconazolum* w przedmiotowym wskazaniu jest niska (głównie retrospektywne opisy serii przypadków). Wyniki analizy klinicznej wskazują, że w zespole/chorobie Cushinga na terapię ketokonazolem odpowiada 45-85% pacjentów (unormowanie poziomu UFC oraz poprawa stanu klinicznego pacjenta; *Lau 2015, Gadelha 2014 i Díez 2007*). Znaczna rozpiętość wyników w zakresie odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie ketokonazolem może wynikać z różnic w skuteczności terapeutycznej leku w zależności od postaci zespołu Cushinga.

W tabeli poniżej przedstawiono opis oraz kluczowe wyniki i wnioski pochodzące z przeglądu systematycznego *Broersen i wsp. 2018* odnalezionego na potrzeby niniejszej aktualizacji dowodów naukowych.

¹ Broersen, L. H., Jha, M., Biermasz, N. R., Pereira, A. M., & Dekkers, O. M. (2018). Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*, 1-11.

Tabela 2. Charakterystyka włączonych do analizy dowodów skuteczności klinicznej

Metodyka	Wyniki i wnioski
Broersen, 2018	
<p>Cel: ocena efektywności klinicznej leczenia medycznego zespołu Cushinga w ramach klinicznej praktyki oraz porównanie leczenia względem występowania efektów ubocznych.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Bazy danych: PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, CENTRAL, Emcare LWW oraz ScienceDirect [dodatkowo zweryfikowano referencje bibliograficzne odnalezionych publikacji].</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1971 r. do marca 2017 r. (wyszukiwanie zostało powtórzone w bazie PubMed w maju 2017 r.)</p> <p>Populacja: łącznie 1520 dorosłych pacjentów z zespołem/ chorobą Cushinga</p> <p>Interwencja: farmakoterapia z zastosowaniem ketokonazolu, metyraponu, mitotanu, kabergoliny, pasyreotydu i mifepristonu</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> skuteczność leczenia zespołu Cushinga (przedstawiana w postaci łącznego odsetka: pacjentów osiągających normalizację kortyzolu po leczeniu, pacjentów wykazujących poprawę w zakresie objawów choroby, poprawy <i>well-being</i> oraz jakości życia). <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> łączny odsetek pacjentów z lekkimi i ciężkimi efektami ubocznymi stratyfikowanymi przez substancję leczniczą (ketokonazol, metyrapon, mitotan, kabergolinę, pasyreotyd i mifepriston). <p>Proces wyszukiwania i selekcji badań:</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RCT i badania kohortowe oceniające efektywność zatwierdzonego przez FDA/EMA postępowania medycznego w zakresie leczenia zespołu Cushinga (<i>de novo</i> lub z przewlekłą/ nawracającą chorobą); główne substancje lecznicze: ketokonazol, metyrapon, mitotan, kabergolinę, pasyreotyd i mifepriston; badania dostępne w języku angielskim. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zbyt szerokie kategorie włączenia populacji docelowej, bez podziału na podgrupy pacjentów z zespołem Cushinga; badania obejmujące tylko dzieci (wiek <18 lat). <p><u>Ekstrakcja danych:</u></p> <p>Wszystkie odnalezione badania zostały zaimportowane do programu EndNote 8, celem eliminacji duplikatów. Następnie dokonano wstępnego przeglądu badań na podstawie tytułu i treści abstraktów. Szczegółowa analiza</p>	<p>Niniejsza publikacja jest pierwszym systematycznym przeglądem i metaanalizą wszystkich substancji leczniczych stosowanych obecnie w praktyce klinicznej w zespole Cushinga.</p> <p>Włączone badania: randomizowane badania jednoramienne, dwuramienne i kohortowe, tj. 5 badań odnoszących się do leczenia mitotaniem (<i>Baudry 2012, Luton 1979, Maher 1971, Schteingart 1980</i>), 2 badania uwzględniające pasyreotyd (<i>Boscaro 2009, Colao 2012</i>), 3 dot. kabergoliny (<i>Burman 2016, Godbout 2010, Pivonello 2009</i>), 8 odnoszących się do ketokonazolu (<i>Castinetti 2014, Fallo 1993, Ghervan 2015, Luisetto 2001, Moncet 2007, Sonino 1991, Stiefel 2002, Winquist 1995</i>), 5 dot. metyraponu (<i>Child 1976, Jeffcoate 1979, Jeffcoate 1977, Ross 1979, Verhelst 1991</i>), 2 dot. mifepristonu (<i>Castinetti 2009, Fleseriu 2012</i>) i 10 dot. wielu substancji leczniczych (<i>van den Bosch 2014, Barbot 2014, Corcuff 2015, Daniel 2015, Donadile 2010, Feelders 2010, Ferriere 2017, Valassi 2012, van der Pas 2013, Vilar 2010</i>).</p> <p>Wśród nich 11 badań było jednoramiennych, dwa badania randomizowane dwuramienne (pasyreotyd 600 µg vs pasyreotyd 900 µg; najpierw dawka kabergoliny, a następnie ketokonazol vs najpierw dawka ketokonazolu, a następnie kabergolina) oraz 22 badania kohortowe. Włączono 18 badań nawiązujących tylko do zespołu Cushinga pochodzenia przysadkowego, dwa badania dot. tylko ekotopowego zespołu Cushinga i 15 badań dot. zespołu Cushinga o różnicowanej etiologii.</p> <p>Badania uwzględniały łącznie 1520 pacjentów. Wiek uczestników oscylował od 32 do 60 lat. Okres obserwacji wahał się od 2 tygodni do 11,5 lat.</p> <p>W siedmiu badaniach odnotowano, że co najmniej część populacji docelowej oprócz farmakoterapii otrzymywała dodatkowo radioterapię (w dwóch badaniach z mitotaniem, w jednym z ketonazolem i w czterech z metyraponem). Pasyreotyd i kabergolina stosowane były tylko w chorobie Cushinga pochodzenia przysadkowego. Pozostałe substancje lecznicze miały zastosowanie w zespole Cushinga o różnej etiologii.</p> <p><i>Ryzyko błędu systematycznego (bias)</i></p> <p>W 18 badaniach z 35 włączonych do analizy odnotowano ryzyko bias, w 9 badaniach – niskie, w pozostałych 9 – średnie.</p> <p>Ryzyko nieuwzględnienia pacjenta w końcowych pomiarach zostało odnotowane w 12 badaniach (34%), oscylowało w zakresie 0 do 60%. Losowy dobór próby odnotowano w 17 badaniach (49%), natomiast kryteria rozpoznania zespołu Cushinga zostały odpowiednio określone w 25 badaniach (71%). Adekwatność opisu protokołu do pomiarów laboratoryjnych oraz opisu dawkowania i czasu trwania interwencji odnotowano w 23 badaniach (66%).</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>W 26 badaniach włączonych do analizy (1000 pacjentów) główną miarą punktu końcowego, jakim jest skuteczność leczenia, była normalizacja kortyzolu. W 25 z nich</p>

<p>dowodów została przeprowadzona przez dwóch niezależnych recenzentów (badaczy). Do przedstawienia zgromadzonych danych wykorzystano wytyczne <i>Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology</i> (MOOSE).</p> <p>W zakresie oceny ryzyka błędu systematycznego (<i>bias</i>) zastosowano podejście komponentowe, uwzględniając niżej wymienione czynniki, które mogłyby zniekształcić związek określonego leczenia medycznego w zespole Cushinga z jego wynikami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • włączanie pacjentów (np. losowy dobór próby badawczej – niskie ryzyko <i>bias</i>), • nieuwzględnianie pacjenta w końcowych pomiarach (<i>loss-to-follow-up</i>; poniżej 5% brane pod uwagę jako niskie ryzyko <i>bias</i>), • odpowiednie przedstawienie kryteriów diagnozy zespołu Cushinga (ze względu na różnice między ośrodkami badawczymi i czas diagnozy; przy odpowiednio raportowanych kryteriach – niskie ryzyko <i>bias</i>), • wyniki pomiaru normalizacji kortyzolu: kortyzol w moczu, nocny test kortyzolu w ślinie (ślina zbierana w godzinach wieczornych) oraz niskodawkowy test deksametazonem (krew pobierana rano, po supresji deksametazonem), • przedstawienie definicji punktów końcowych, • opis protokołu do pomiarów laboratoryjnych, • opis dawkowania i czasu trwania interwencji. <p>Przeprowadzono ocenę ryzyka błędu systematycznego w celu zbadania potencjalnej heterogeniczności włączonych badań.</p> <p>Analiza statystyczna uzyskanych danych została przygotowana w programie Stata 11.2 (<i>Stata Corp., College Station, TX, USA</i>).</p> <p>W wyniku wstępnego wyszukiwania oraz przeszukania referencji bibliograficznych odnaleziono 961 publikacji, z czego do ostatecznej analizy włączono 35 badań spełniających kryteria włączenia. Wśród ww. 35 badań, osiem dotyczyło bezpośrednio zastosowania ketokonazolu (<i>Castinetti 2014, Fallo 1993, Ghervan 2015, Luisetto 2001, Moncet 2007, Sonino 1991, Stiefel 2002, Winquist 1995</i>).</p>	<p>odnotowano kliniczną poprawę w ww. zakresie. Jedno z badań dot. kabergoliny (<i>Burman 2016</i>), nie wykazało żadnej poprawy w przypadku objawów klinicznych zespołu Cushinga (takich jak waga, ciśnienie, poziom glukozy czy poziom hemoglobiny glikowanej HbA1c). Wszystkie pozostałe badania wskazywały na poprawę jednego lub więcej klinicznych objawów zespołu Cushinga. Zmiany w zakresie szeroko pojętego <i>well-being</i> nie zostały odnotowane w żadnym z badań włączonych do analizy. Trzy badania (228 pacjentów) odnosiły się do pomiaru jakości życia. Odnotowano poprawę wyników w zakresie wszystkich zastosowanych kwestionariuszy pomiaru jakości życia (tj. SF-36, Nottingham Health Profile, RAND-36).</p> <p>W blisko 30 badaniach odnotowano co najmniej jeden efekt uboczny zastosowanych interwencji. W dwóch badaniach z ww., z zastosowaniem mifepristonu, zaobserwowano wzrost poziomu kortyzolu w trakcie okresu realizacji badania wśród 47 z 70 pacjentów (67%).</p> <p>Ze względu na wysoką heterogeniczność włączonych do analizy badań nie przeprowadzono metaanalizy w zakresie poprawy objawów klinicznych (waga, ciśnienie, poziom glukozy czy poziom hemoglobiny glikowanej HbA1c).</p> <p>Łączny efekt leczenia w niniejszej analizie wahał się od 32,3% (jeśli >80% pacjentów zostało poddanych leczeniu wstępnemu przed leczeniem chirurgicznym) do 83,6% (jeśli kuracja lekowa została połączona z radioterapią) dla pacjentów z chorobą Cushinga pochodzenia przysadkowego.</p> <p>Zsumowany odsetek pacjentów z normalizacją kortyzolu oscylował w granicach 35,7% dla kabergoliny do 81,8% dla mitotanu w chorobie Cushinga. <u>Odsetek ten w populacji przyjmującej ketokonazol wynosił 49% (95%CI [42; 56]) w przypadku choroby Cushinga pochodzenia przysadkowego, 49,3% (95%CI [42,6; 56,0]) dla zespołu Cushinga o różnej etiologii (wykluczając raka nadnerczy) oraz 71,1% (95%CI [51,6; 87,5]) dla zespołu Cushinga o różnej etiologii uwzględniając również raka nadnerczy.</u></p> <p><u>W badaniach dla ketokonazolu uwzględnionych w danym przeglądzie z metaanalizą kontrolę choroby (tj. normalizację kortyzolu [24h wolny kortyzol w moczu – UFC]) obserwowano więc u 49-71% chorych.</u></p> <p>W przypadku stosowania kuracji lekowej jako terapii podstawowej (przed jakimkolwiek leczeniem zespołu Cushinga), odsetek osób z osiągniętą normalizacją kortyzolu wynosił 58,1% (95%CI [49,7; 66,2]) dla pacjentów z chorobą Cushinga pochodzenia przysadkowego. Podobny efekt odnotowano dla terapii wtórnej (gdy leczenie chirurgiczne/radioterapia nie przynosią efektów; przy wznowie), gdzie odsetek osób z osiągniętą normalizacją kortyzolu wynosił 57,8% (95%CI [41,3; 73,6]).</p> <p>Łagodne efekty uboczne stosowanej farmakoterapii zaobserwowano u 39,3% pacjentów (95%CI [25; 55]) z chorobą Cushinga pochodzenia przysadkowego.</p> <p>Z kolei, wśród 15,2% pacjentów z chorobą Cushinga pochodzenia przysadkowego poddanych farmakoterapii odnotowano ciężkie efekty uboczne (95%CI [9,1; 22,4]). W grupie pacjentów ze zróżnicowaną etiologią (włączając raka kory nadnerczy) z zastosowaniem mifepristonu, poważne efekty uboczne okazały się stosunkowo częste (u 42%, 95%CI [30,4; 54]). Blisko 8,5% pacjentów musiało przerwać</p>
---	--

	<p>leczenie farmakologiczne ze względu na wystąpienie ww. efektów ubocznych.</p> <p><u>W przypadku ketokonazolu, ww. ciężkie działania niepożądane odnotowano u 20,5% pacjentów (95%CI [15,5; 26,6]). Należy mieć na uwadze, że oszacowanie to pochodzi z jednego badania przeprowadzonego w grupie 200 osób.</u></p> <p>Należy dodać, że w jednym z 8 badań włączonych do analizy z zastosowaniem ketokonazolu (<i>Castinetti 2014</i>), wskazano, że częściowa kontrola choroby (spadek UFC o $\geq 50\%$, ale nadal powyżej normy) wystąpiła u 23% i 36% chorych odpowiednio w subpopulacjach po nieskuteczności zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego (n=160) oraz przed zabiegiem chirurgicznym (n=40). Poprawę objawów klinicznych obserwowano u 42% chorych przed zabiegiem chirurgicznym oraz u 55% chorych po nieskuteczności zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego. Poprawa ciśnienia krwi wystąpiła u 50% i 40% chorych odpowiednio w obu subpopulacjach, poprawa cukrzycy – odpowiednio u 50% i 59%, natomiast poprawa hipokalemii – odpowiednio u 38% i 38%. W subpopulacji chorych po nieskuteczności zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego (n=160) obserwowano istotną statystycznie poprawę 24h UFC względem wartości początkowej. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia wystąpiły u 21% wszystkich chorych oraz u 35% spośród chorych po nieskuteczności leczenia chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Autorzy wniosku, że farmakoterapia skutecznie powoduje normalizację kortyzolu dla znacznego odsetka pacjentów. Terapia lekowa pacjentów z chorobą Cushinga jest więc rozsądną opcją w przypadku przeciwwskazań do leczenia chirurgicznego, nawrotu choroby lub pacjentów, którzy nie decydują się na leczenie chirurgiczne.</p> <p>W wyniku przeprowadzonej metaanalizy kontrolę choroby obserwowano wśród 35,7% do 81,8% pacjentów (z normalizacją kortyzolu). Dla ketokonazolu odsetek chorych z kortyzolem w normie wynosił ok. 49% przy 95%CI [42; 56].</p> <p>Łagodne efekty uboczne stosowanej farmakoterapii w przypadku pacjentów z chorobą Cushinga pochodzenia przysadkowego obserwowano u ok. 39% badanych, natomiast ciężkie działania niepożądane wystąpiły wśród 15% pacjentów. W przypadku ketokonazolu, ww. ciężkie działania niepożądane odnotowano u 20,5% pacjentów (95%CI [15,5; 26,6]), jednak wyniki te pochodzą tylko z jednego badania (200 pacjentów).</p>
--	---

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Jak podkreślano w poprzednim opracowaniu Agencji z 2016 r. dot. przedmiotowego tematu, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w wyniku stosowania ketokonazolu należały hepatotoksyczność oraz niewydolność nadnerczy i układu pokarmowego (wymieniano nudności i biegunkę w pierwszym tygodniu leczenia). Zwrócono uwagę, że hepatotoksyczność, choć występuje rzadko, jest poważnym problemem i konieczne jest monitorowanie enzymów wątrobowych.

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania dowodów naukowych w danym opracowaniu odnaleziono również prospektywne badanie obserwacyjne *Young i wsp. 2018*² odnoszące się do oceny bezpieczeństwa stosowania ketokonazolu. Badanie to nawiązuje do problemu hepatotoksyczności w ramach tzw. programu leczenia ostatniej szansy (tj. *Compassionate Use Programme*) u 108 pacjentów z zespołem Cushinga we Francji. 47 pacjentów nie było wcześniej leczonych za pomocą preparatów zawierających ketokonazol, 61 przyjmowało zaś ketokonazol w innej postaci. Mediana dawki w całej populacji wyniosła 600 mg/dzień. U 6 pacjentów (5,6%) doszło do uszkodzenia wątroby, z czego 3 przypadki określono jako związane z przyjmowaniem ketokonazolu. Do najczęściej obserwowanych nieprawidłowości należał bezobjawowy wzrost stężenia enzymów wątrobowych.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Podsumowanie wyników analizy klinicznej:

- Wyniki odnalezionego w ramach danego opracowania przeglądu systematycznego z metaanalizą (Broersen 2018) sugerują, że farmakoterapia może skutecznie wpływać na normalizację kortyzolu u znacznego odsetka osób z zespołem Cushinga (ok. 36-82%) i wydaje się rozsądną opcją w przypadku przeciwwskazań do leczenia chirurgicznego, nawrotu choroby lub pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego. Dla ketokonazolu odsetek chorych z kortyzolem w normie oscylował w granicach 49% przy 95%CI [42; 56]. W jednym z badań włączonych do przeglądu odnotowano jednak ciężkie działania niepożądane u 20,5% pacjentów przyjmujących ketokonazol (95%CI [15,5; 26,6]).
- Wyniki prospektywnego badania (Young 2018) oceniającego bezpieczeństwo stosowania ketokonazolu w zespole Cushinga wskazują, że do najczęściej obserwowanych nieprawidłowości należał bezobjawowy wzrost stężenia enzymów wątrobowych. Wśród 5,6% pacjentów doszło do uszkodzenia wątroby, z czego 3 przypadki związane były z przyjmowaniem ketokonazolu.

Ograniczenia analizy klinicznej:

- Brak dobrej jakości badań randomizowanych oceniających stosowanie ketokonazolu w populacji chorych z zespołem Cushinga, co skutkuje koniecznością przeprowadzenia analizy na podstawie badań z niższego poziomu wiarygodności.

² Young, J., Bertherat, J., Vantyghem, M. C., Chabre, O., Senoussi, S., Chadarevian, R., ... & Arbey, A. S. (2018). Hepatic safety of ketoconazole in Cushing's syndrome: results of a Compassionate Use Programme in France. *European journal of endocrinology*, 178(5), 447-458.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Broersen 2018 Broersen, L. H., Jha, M., Biermasz, N. R., Pereira, A. M., & Dekkers, O. M. (2018). Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*, 1-11.
- Young 2018 Young, J., Bertherat, J., Vantyghem, M. C., Chabre, O., Senoussi, S., Chadarevian, R., ... & Arbey, A. S. (2018). Hepatic safety of ketoconazole in Cushing's syndrome: results of a Compassionate Use Programme in France. *European journal of endocrinology*, 178(5), 447-458.

Pozostałe publikacje

- ChPL Ketoconazole
Hasco Charakterystyka Produktu Leczniczego Ketoconazole Hasco (11.2008)

5. Załączniki

- Zal 1.** Raport nr AOTMiT-OT-434-53/2015 ws. ketoconazolum we wskazaniu choroba Cushinga, zespół Cushinga
- Zal 2.** Opinia RP nr 27/2016 ws. zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej ketoconazolum we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.		Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
109.0 Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne imidazolu - ketokonazol									
Ketoconazole Hasco, tabl., 200 mg	10 szt.		5909991045418	6,42	6,74	9,26	9,26	50%	4,63

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#44	Search (((((((("Cushing syndrome" OR "cushing's syndrome" OR "cushing disease" OR "cushing's disease")) OR "Cushing Syndrome"[Mesh] OR "Pituitary ACTH Hypersecretion"[Mesh] OR hypercorticism) OR hypercortisolizm) OR ((hypercortisolizm) OR hypercorticism)) OR ((ACTH Hypersecretion, Pituitary OR Inappropriate ACTH Secretion Syndrome OR Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion)))) AND (((R-41400 OR R 41400 OR R41400 OR R41,400 OR Nizoral))) OR "Ketoconazole"[Mesh] OR ketoconazole) Filters: Publication date from 2016/01/19	36
#43	Search (((((((("Cushing syndrome" OR "cushing's syndrome" OR "cushing disease" OR "cushing's disease")) OR "Cushing Syndrome"[Mesh] OR "Pituitary ACTH Hypersecretion"[Mesh] OR hypercorticism) OR hypercortisolizm) OR ((hypercortisolizm) OR hypercorticism)) OR ((ACTH Hypersecretion, Pituitary OR Inappropriate ACTH Secretion Syndrome OR Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion)))) AND (((R-41400 OR R 41400 OR R41400 OR R41,400 OR Nizoral))) OR "Ketoconazole"[Mesh] OR ketoconazole)	347
#42	Search (((((((("Cushing syndrome" OR "cushing's syndrome" OR "cushing disease" OR "cushing's disease")) OR "Cushing Syndrome"[Mesh] OR "Pituitary ACTH Hypersecretion"[Mesh] OR hypercorticism) OR hypercortisolizm) OR ((hypercortisolizm) OR hypercorticism)) OR ((ACTH Hypersecretion, Pituitary OR Inappropriate ACTH Secretion Syndrome OR Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion))))	25898
#41	Search (ACTH Hypersecretion, Pituitary OR Inappropriate ACTH Secretion Syndrome OR Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion)	1695
#40	Search (hypercortisolizm) OR hypercorticism	21636
#39	Search hypercortisolizm	0
#38	Search hypercorticism	21636
#37	Search "Pituitary ACTH Hypersecretion"[Mesh]	1226
#35	Search "Cushing Syndrome"[Mesh]	11952
#32	Search "Cushing syndrome" OR "cushing's syndrome" OR "cushing disease" OR "cushing's disease"	15933
#31	Search (((R-41400 OR R 41400 OR R41400 OR R41,400 OR Nizoral))) OR "Ketoconazole"[Mesh] OR ketoconazole	8846
#30	Search (R-41400 OR R 41400 OR R41400 OR R41,400 OR Nizoral)	8846

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#29	Search "Ketoconazole"[Mesh]	5452
#27	Search ketoconazole	8834

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (data ostatniego wyszukiwania: 22.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	*ketoconazole/	7171
2	ketoconazole.ab,kw,ti.	9573
3	(R-41400 or R 41400 or R41400 or R41,400 or Nizoral).af.	1664
4	1 or 2 or 3	13353
5	("Cushing syndrome" or "cushing's syndrome" or "cushing disease" or "cushing's disease").ab,kw,ti.	13278
6	*Cushing syndrome/	5242
7	*Cushing disease/	3528
8	hypercorticism.ab,kw,ti.	327
9	hypercortisolizm.ab,kw,ti.	0
10	("ACTH Hypersecretion, Pituitary" or "Inappropriate ACTH Secretion Syndrome" or "Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion").af.	0
11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	14511
12	4 and 11	578
13	limit 12 to yr="2016 -Current"	105

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 22.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Ketoconazole] explode all trees	564
#2	(ketoconazole):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1010
#3	R-41400 or R 41400 or R41400 or R41,400 or Nizoral	31
#4	#1 or #2 or #3	1014
#5	("Cushing syndrome" or "cushing's syndrome" or "cushing disease" or "cushing's disease"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	293
#6	MeSH descriptor: [Cushing Syndrome] explode all trees	91
#7	MeSH descriptor: [Pituitary ACTH Hypersecretion] explode all trees	23
#8	hypercorticism	2
#9	hypercortisolizm	0
#10	"ACTH Hypersecretion, Pituitary" or "Inappropriate ACTH Secretion Syndrome" or "Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion"	7
#11	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	297
#12	#4 and #11 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Nov 2018	7