

# Metopirone® (Metyrapon) W LECZENIU ZESPOŁU CUSHINGA

ANALIZA KLINICZNA  
WERSJA 1.1.

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted] [Redacted]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Opracowanie koncepcji analizy.</li><li>• Wyszukiwanie i selekcja badań</li><li>• Opracowanie wyników.</li><li>• Wnioski końcowe.</li></ul>
[Redacted] [Redacted] [Redacted]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Wyszukiwanie i selekcja badań.</li><li>• Ekstrakcja wyników badań</li><li>• Opracowanie wyników.</li></ul>

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy HRA Pharma, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów

## Spis treści

Indeks skrótów .....	5
Streszczenie: .....	7
Analiza kliniczna.....	10
1. Cel analizy .....	10
2. Metodyka analizy .....	10
2.1. Źródła danych.....	10
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	11
2.3. Strategia wyszukiwania.....	12
2.4. Selekcja odnalezionych badań .....	13
2.5. Ocena jakości badań .....	13
3. Badania włączone na podstawie przeglądu systematycznego .....	14
3.1. Badania wtórne – przeglądy systematyczne.....	15
3.2. Badania pierwotne metyraponu .....	26
3.3. Badania pierwotne pazyreotydu .....	49
4. Ocena skuteczności klinicznej (praktycznej) metyraponu.....	59
4.1. Choroba Cushinga .....	74
4.2. Guzy nadnerczy oraz guzkowa hiperplazja nadnerczy .....	77
4.3. Zespół ektopowego wydzielania ACTH.....	77
4.4. Inne przyczyny.....	78
4.5. Analiza w subpopulacjach: pacjenci pediatryczni .....	79
4.6. Analiza w subpopulacjach: kobiety w ciąży.....	82
5. Ocena skuteczności klinicznej pazyreotydu.....	90
6. Ocena bezpieczeństwa metyraponu .....	97
6.1. Działania niepożądane metyraponu raportowane w opublikowanych badaniach .....	98
6.2. Działania niepożądane metyraponu na podstawie dokumentów PSUR .....	101
6.3. Stosowanie metyraponu w czasie ciąży.....	105

6.4. Metyrapon w porównaniu do innych leków obniżających stężenie kortyzolu .....	108
7. Ocena bezpieczeństwa pazyreotydu .....	108
7.1. Działania niepożądane pazyreotydu raportowane w opublikowanych badaniach.....	110
7.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pazyreotydu. ....	113
8. Podsumowanie .....	114
Załącznik 1 .....	117
1.1. Wyszukiwanie badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo metyraponu .....	117
1.2. Wyszukiwanie badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo pazyreotydu. ....	128
Załącznik 2. ....	134
2.1. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych (publikacje dotyczące metyraponu) .....	134
2.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych (publikacje dotyczące pazyreotydu). ....	135
Załącznik 3. ....	137
3.1. Skale ocen jakości badań .....	137
Spis Tabel .....	141
Spis rycin .....	143
Piśmiennictwo .....	144

## Indeks skrótów

Skrót	Objaśnienie
17-OHCS, 17-OHKS	17-hydroksykortykosteroidy
11-DOCS	11-deoksykortyzol
17-KS	17-ketosterydy
ACTH	hormon adrenokortykotropowy
AGT	aminoglutetymid
AIMAH	ACTH niezależny obustronny wielkoguzkowy (makroguzkowy) przerost nadnerczy ( <i>ACTH independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznej
BD	brak danych
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CRH	hormon uwalniający kortykotropinę ( <i>Corticotropin-releasing Hormone</i> )
dl	decylitr
DOC	deoksykortykosteron
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
g	gram
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GSK	glukokortykosteroidy
h	godzina
HTA	ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem ( <i>intention-to-treat</i> )
l	litr
K	kobiety
LDL	lipoproteina niskiej gęstości ( <i>low-density lipoprotein</i> )
M	mężczyźni
MeDRA	Międzynarodowy słownik terminologii medycznej ( <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )

MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
mg	miligram
ml	mililitr
µg	mikrogram
ng	nanogram
nmol	nanomol
PAS	pazyreotyd
pg	pikogram
PICOS	schemat: populacja, interwencja, komparator, wynik, metodyka badania
pmol	pikomol
PP	populacja zgodna z protokołem badania ( <i>per protocol</i> )
UFC	wolny kortyzol w moczu
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organisation</i> )

## Streszczenie:

**Cel:** Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa metyraponu stosowanego w leczeniu ACTH-zależnego i ACTH-niezależnego zespołu Cushinga. Alternatywą do porównania jest brak leczenia farmakologicznego, a w przypadku pacjentów z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem, pazyreotydy.

**Metody:** Podstawową metodą przeprowadzenia analizy klinicznej jest systematyczny przegląd literatury. Przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych w trzech głównych bazach medycznych Medline, EMBASE oraz Cochrane Library, a także dodatkowych bazach, zalecanych przez AOTM. Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określone a priori w protokole przeglądu systematycznego. Otrzymano od Zamawiającego i włączono do analizy dokumenty PSUR obejmujące okres od stycznia 1990 r. do stycznia 2014 roku, na podstawie których przeprowadzono dodatkową analizę bezpieczeństwa metyraponu.

**Wyniki:** W ramach przeglądu systematycznego medycznych baz danych odnaleziono łącznie 55 publikacji dotyczących terapii ACTH-zależnego i ACTH-niezależnego zespołu Cushinga za pomocą metyraponu: dwa aktualne systematyczne przeglądy i 53 publikacje badań pierwotnych, w tym 16 badań retrospektywnych i 37 opisów indywidualnych przypadków. Jakość tych badań wg skali GRADE jest niska i bardzo niska. Zaletą tego rodzaju źródeł danych jest natomiast to, że skuteczność metyraponu badana była w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej i wyniki odpowiadają skuteczności praktycznej. Taki rodzaj badań może jednak podlegać czynnikom zakłócającym w kierunku faworyzowania wyników pozytywnych, np. błędowi selekcji lub błędowi publikacji.

Dawki leku stosowane w tych badaniach są zgodne z dawkami rekomendowanymi w charakterystyce produktu i monografiach metyraponu. Populację badaną należy uznać za reprezentatywną, ponieważ obejmuje ona pacjentów w różnym wieku (dzieci i dorosłych), u których występuje zespół Cushinga o różnej etiologii, zarówno ACTH-zależny, jak i ACTH-niezależny.

Metyrapon był stosowany jako monoterapia albo w skojarzeniu z innymi lekami, najczęściej ketokonazolem (w bardzo ciężkich przypadkach hiperkortyzolemii), powodując normalizację poziomu kortyzolu u 60-80% chorych. Biochemicznej i hormonalnej poprawie towarzyszyła poprawa w zakresie objawów klinicznych, takich jak: depresja, cukrzyca lub nietolerancja glukozy, nadciśnienie

tętnicze, osłabienie siły mięśniowej. Ponieważ działanie leku jest szybkie (poziom kortyzolu obniża się w ciągu 2 godzin od podania), może on być stosowany w ciężkim zespole Cushinga oraz w przypadkach, gdy konieczne jest leczenie ostrych powikłań. Czas stosowania metyraponu był różny w poszczególnych badaniach, co jest odzwierciedleniem różnych strategii terapeutycznych stosowanych w zespole Cushinga. Należy jednak podkreślić, że u wielu pacjentów długotrwale przyjmujących metyrapon utrzymywał się stan bezobjawowy.

Metyrapon jest dostępny na rynku europejskim od ponad 30 lat, post-marketingowe dane o bezpieczeństwie zawarte w dokumentach PSUR obejmują okres od stycznia 1990 r. do stycznia 2014 roku. W dokumentach PSUR opisano 517 działań niepożądanych, w tym 277 ciężkich zdarzeń niepożądanych i 235 nie-ciężkich zdarzeń niepożądanych, czyli średnio rocznie 13 ciężkich i 11 nie-ciężkich zdarzeń niepożądanych. Przegląd literatury (badania i opisy przypadków) wykazał, że metyrapon stosowano u 641 pacjentów w leczeniu zespołu Cushinga. W wielu badaniach nie obserwowano występowania działań niepożądanych, a w tych, w których działania niepożądane raportowano, były one łagodne i przemijające. Najczęściej występowały nudności, dyskomfort w jamie brzusznej, wymioty, zawroty głowy, zmęczenie, senność, dezorientacja, wysypka, trądzik, hirsutyzm. Chociaż nadciśnienie tętnicze zazwyczaj poprawia się w czasie stosowania metyraponu, u pewnych pacjentów z wcześniej rozpoznany nadciśnieniem tętniczym obserwowano pogorszenie. Ogólnie działania niepożądane metyraponu związane są bezpośrednio z przyjęciem leku (nudności, wymioty, zawroty głowy, wysypka, sedacja, ból głowy) lub są wtórne do spowodowanej przez metyrapon zmiany syntezy steroidów, przede wszystkim wzrostu stężenia androgenów u kobiet w czasie długotrwałego stosowania (hirsutyzm, trądzik) i podwyższonego stężenia 11-deoksykortykosteronu (pogorszenie nadciśnienia tętniczego, obrzęki, hipokalemia). Niewydolności nadnerczy wskutek przedawkowania lub współistniejącego zakażenia można zapobiec przez monitorowanie stężenia kortyzolu, odpowiednie korygowanie dawek lub krótkotrwałe odstawienie leku i edukację pacjentów.

Jak wykazał systematyczny przegląd literatury metyrapon był również stosowany u kobiet w ciąży. W Charakterystyce produktu zaakceptowanej w Irlandii, Holandii i Polsce ciąża nie jest przeciwwskazaniem, ale stosowanie leku jest ograniczone w następujący sposób:

- Irlandia: metyrapon nie powinien być stosowany w czasie ciąży ponieważ lek ten może upośledzać biosyntezę steroidów u płodu
- Holandia: ponieważ metyrapon może zmniejszać biosyntezę steroidów u płodu, lek ten nie powinien być stosowany w czasie ciąży, chyba że korzyści przeważają nad ryzykiem u płodu.



- Polska: metyrapon nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania (w takim przypadku należy monitorować ciśnienie krwi i odpowiednio leczyć nadciśnienie).

We Francji metyrapon jest przeciwwskazany w czasie ciąży. W świetle wyników przeglądu literatury przedstawionych w analizie, nawet jeśli liczba opisanych przypadków jest ograniczona, przeciwwskazanie do stosowania metyraponu w czasie ciąży nie wydaje się uzasadnione. Ponadto brak alternatywnej farmakoterapii dla tych pacjentek, ponieważ ketokonazol jest teratogeny.

Ponieważ włączone do analizy badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo metyraponu w przedmiotowym wskazaniu nie zawierały grupy kontrolnej, nie było możliwości porównania technologii wnioskowanej z żadnym komparatorem (ani bezpośrednio, ani pośrednio). Analiza kliniczna zawiera jednak wyniki badań dla pazyreotydu, uznanego za potencjalny komparator dla metyraponu w subpopulacji pacjentów z chorobą Cushinga. Pazyreotyd jest jedynym lekiem stosowanym w chorobie Cushinga ocenionym w randomizowanym badaniu. Wskaźnik odpowiedzi po zastosowaniu pazyreotydu na podstawie danych z 3 badań (1 badanie randomizowane i jego kontynuacja w otwartej fazie przedłużonej, 2 badania prospektywne, jednoramienne, otwarte, w tym jedno z fazą przedłużoną) wynosił 17-29% , a poziom wiarygodności dowodów oceniono na umiarkowany wg GRADE. Chociaż odsetek pacjentów z chorobą Cushinga, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i u których doszło do normalizacji stężenia kortyzolu w moczu był niski, pazyreotyd może wywierać korzystny wpływ u pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie powiodło się lub jest niewskazane. Mimo dużego ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych, pazyreotyd stanowi dla tych pacjentów jedyną opcję terapeutyczną.

**Wnioski:** Korzyści ze stosowania metyraponu przeważają nad ryzykiem. Odpowiedź na leczenie jest podobna we wszystkich subpopulacjach bez względu na przyczynę zespołu Cushinga. Metyrapon powoduje szybkie i znamienne obniżenie stężenia kortyzolu w surowicy krwi i w moczu, a eukortyzolemię uzyskuje się u 60-80% leczonych. W porównaniu do ketokonazolu w tym samym wskazaniu stosunek korzyści do ryzyka metyraponu jest wyższy, ponieważ lek ten nie powoduje toksycznego uszkodzenia wątroby i interakcji lekowych, z wyjątkiem interakcji z paracetamolem. W porównaniu do pazyreotydu w subpopulacji pacjentów z chorobą Cushinga metyrapon poprawia kontrolę glikemii i zmniejsza liczbę pacjentów z cukrzycą względem wartości wyjściowych i umożliwia szybkie zmniejszenie poziomu kortyzolu, co prowadzi do poprawy biochemicznych i klinicznych objawów choroby.

## Analiza kliniczna

### 1. Cel analizy

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa metyraponu stosowanego w leczeniu ACTH-zależnego i ACTH-niezależnego zespołu Cushinga. Alternatywą do porównania jest brak leczenia farmakologicznego, a w przypadku pacjentów z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem, pazyreotyd.

### 2. Metodyka analizy

Podstawową metodą przeprowadzenia analizy klinicznej jest systematyczny przegląd literatury. Przegląd został wykonany zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny technologii Medycznych, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [AOTM 2010], Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2010] oraz zasadami przedstawionymi w Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.

Problem zdrowotny został przedstawiony w oddzielnym dokumencie stanowiącym Analizę Problemu Decyzyjnego, w którym opisano aktualną praktykę kliniczną leczenia zespołu Cushinga, wybrano potencjalny komparator oraz scharakteryzowano populację docelową.

#### 2.1. Źródła danych

Zgodnie z wytycznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych przeszukiwano następujące bazy danych: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Liubrary (w tym The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL). Dodatkowo przeszukano bazę Centre for Reviews and Dissemination (CRD) oraz rejestry badań klinicznych: National Institutes of Health i Current Controlled Trials Register.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa porównywanych interwencji przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA (European Medicines Agency), FDA (Food and Drug Administration), WHO (World Health Organisation), w tym The Uppsala Monitoring Centre oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Zwrócono się do podmiotu odpowiedzialnego z prośbą o dokumenty przedstawiające raporty PSUR, umożliwiające przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa metyraponu.

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji streszczeń.

## 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (Population, Intervention, Comparators, Outcome, Study design – Populacja, Interwencja, Komparatory, Punkty końcowe, Metodyka), określone a priori w protokole przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

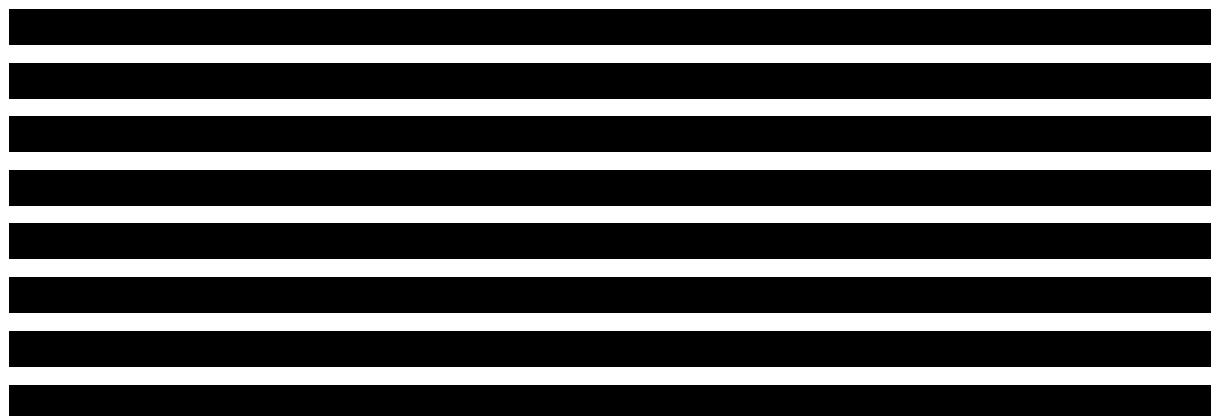
- **populacja**
  - chorzy z endogennym zespołem Cushinga ACTH-zależnym i ACTH-niezależnym
- **interwencja**
  - metyrapon (stosowany w leczeniu zespołu Cushinga)
- **komparatory:**
  - brak leczenia farmakologicznego
  - pazyreotyd (w subpopulacji pacjentów z chorobą Cushinga)
  - brak w przypadku badań jednoramiennych włączonych do analizy
- **punkty końcowe:**
  - wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe: odpowiedź na leczenie wyrażoną jako odsetek pacjentów, u których osiągnięto eukortyzolemię, zgon, obecność objawów klinicznych, jakość życia, profil bezpieczeństwa
- **metodyka:**

- badania wtórne: przeglądy systematyczne z lub bez meta analiz spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu)
- badania eksperymentalne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne dla ocenianej technologii medycznej, badania bezpośrednio oceniające porównywane technologie
- publikacje w językach: bez ograniczeń, opublikowane do marca 2015 r.

#### Kryteria wykluczenia badań

- **populacja:** niezgodna z w/w kryteriami włączenia
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona, np. metyrapon stosowany w diagnostyce zespołu Cushinga
- **komparator:** niezgodny z założeniami przedstawionymi w Analizie problemu decyzyjnego, inny niż wyżej wymieniony lub nie dotyczy w przypadku włączenia badań jednoramiennych
- **punkty końcowe:** nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika
- **metodyka:** przeglądy niesystematyczne (nie spełniające kryteriów Cook'a [Cook 1997]), opracowania pogładowe

#### 2.3. Strategia wyszukiwania



[Redacted text block]

#### 2.4. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 2.2.

#### 2.5. Ocena jakości badań

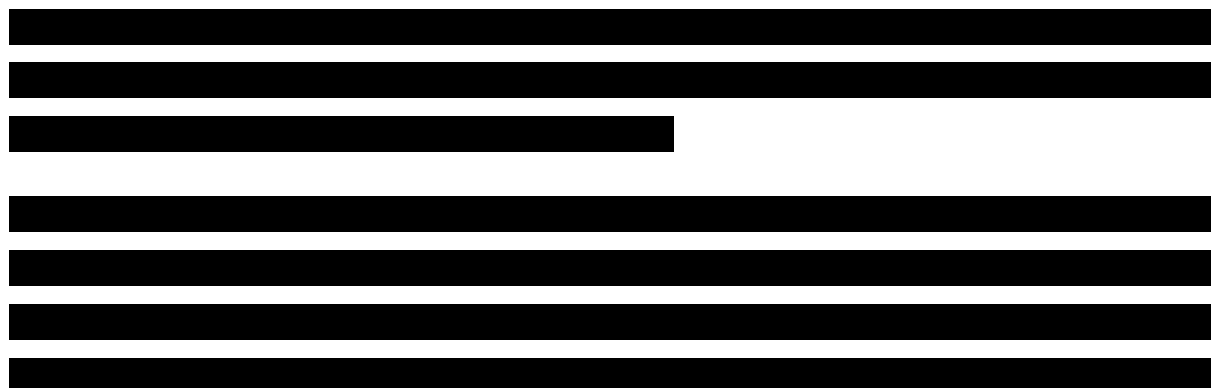
Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. W ZAŁĄCZNIKU 3 przedstawiono wzór skali (tab.3.1).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [GRADE 2004] (wzór skali przedstawiono w ZAŁĄCZNIKU 3; tab 3.2). Doniesienia naukowe klasyfikowano według hierarchii dowodów przedstawionej w ZAŁĄCZNIKU 3; tab 3.3).

### 3.Badania włączone na podstawie przeglądu systematycznego

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, EMBASE, Cochrane Library) odnaleziono 6495 publikacji w formie tytułów i abstraktów dotyczących metyraponu i 946 publikacji w formie tytułów i abstraktów dotyczących pazyreotydu. Dodatkowo przeszukano:

- bazę Centre for Reviews and Dissemination, nie znaleziono publikacji dotyczących metyraponu lub pazyreotydu
- stronę internetową FDA wraz z uwzględnieniem ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania danych leków, odnaleziono 46 publikacji dotyczące metyraponu i 9 publikacji dotyczących pazyreotydu w chorobie Cushinga
- stronę internetową EMA, odnaleziono 36 publikacji dotyczące metyraponu i 176 publikacji dotyczących pazyreotydu w chorobie Cushinga
- stronę internetową WHO, odnaleziono 2 publikacje dotyczące metyraponu i 4 publikacje dotyczące pazyreotydu
- stronę internetową National Institute for Health and Care Excellence, odnaleziono 41 publikacji dotyczących metyraponu
- bazę Pescire, odnaleziono 1 publikację dotyczącą metyraponu i 3 publikacje dotyczące pazyreotydu
- stronę internetową URPLWM i PB, nie znaleziono publikacji dotyczących metyraponu lub pazyreotydu.





### 3.1. Badania wtórne – przeglądy systematyczne

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznych zidentyfikowano dwa przeglądy systematyczne: jeden dotyczący skuteczności leczenia choroby Cushinga [Gadelha 2014], drugi dotyczący farmakoterapii zespołu Cushinga w czasie ciąży [Lim 2013]. Oba przeglądy systematyczne mają charakter przeglądów narracyjnych, ponieważ ilościowa synteza danych nie była możliwa.

W badaniu [Gadelha 2014] wyszukiwanie przeprowadzono tylko w jednej bazie – PubMed, używając następujących słów kluczowych: (ketoconazole OR metyrapone OR mitotane OR cabergoline OR mifepristone OR etomidate OR octreotide OR pasireotide OR lanreotide OR lapatinib OR bromocriptine OR aminoglutethimide OR trilostane) and (cushing OR cushing's) and (response OR improvement OR remission OR decrease OR reduce OR efficacy). Odrzucono publikacje o charakterze przeglądowym i nie-anglojęzyczne.

Kryteria włączenia były następujące: 1) co najmniej 10 uczestników badania z rozpoznaną chorobą Cushinga, 2) odpowiedź na leczenie wyrażona jako odsetek pacjentów, u których osiągnięto

zdefiniowaną odpowiedź. Wykluczono badania, w których: 1) stosowano farmakoterapię skojarzoną, 2) rozpoznanie choroby Cushinga nie zostało zdefiniowane, 3) farmakoterapia trwała krócej niż 1 tydzień.

Do przeglądu zakwalifikowano 15 publikacji: 4 dotyczące kabergoliny, 4 – ketokonazolu, 2 – metyraponu, 1– mifepristonu, 2 – mitotanu, 3– pazyreotydu. W 10 badaniach oceniano wskaźnik odpowiedzi specyficzny dla choroby Cushinga, pozostałe 5 badań obejmowało również chorych z innymi postaciami zespołu Cushinga. Dla wszystkich leków z wyjątkiem mifepristonu w badaniach raportowano odsetek chorych, u których osiągnięto normalizację wolnego kortyzolu w moczu, kortyzolu w surowicy lub ślinie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]









[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



















[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 7. Szczegółowa charakterystyka populacji pacjentów włączonych do badań i opisów przypadków uwzględnionych w analizie klinicznej metyraponu







	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>		
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>



[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ACTH: hormon adrenokortykotropowy; K: kobiety; M: mężczyźni

### 3.2.3. Stosowane interwencje

Badania włączone do analizy obejmują wiele jednostek chorobowych klasyfikowanych jako zespół Cushinga, dlatego też u pacjentów, oprócz metyraponu, stosowano różne inne metody leczenia: radioterapię, leczenie operacyjne (usunięcie nadnerczy, operacja przysadki z dojścia przezklinowego), inne leczenie farmakologiczne (mitotan, ketokonazol, aminoglutetymid). Szczegółowe dane na temat zastosowanych interwencji przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Interwencje stosowane w badaniach i opisach przypadków uwzględnionych w analizie klinicznej metyraponu.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

















[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]



ACTH: hormon adrenokortykotropowy; AGT:aminoglutetymid; d: doba; dl: decylitr; dz: dziennie; g: gram; h: godzina; l: litr; mg: miligram; mies.: miesiąc; µg: mikrogram; ng: nanogram; nmol: nanomole; tyg.: tydzień.

### 3.2.3. Punkty końcowe

Mechanizm działania metyraponu polega na bezpośredniej blokadzie syntezy kortyzolu, która prowadzi do szybkiego obniżenia stężenia kortyzolu we krwi i następowej remisji objawów zespołu Cushinga. Długotrwałe podwyższone stężenie kortyzolu (lub innych steroidów nadnerczowych) we krwi jest przyczyną zwiększonej chorobowości i śmiertelności [Murray 2013], dlatego kontrola poziomu kortyzolu u pacjentów z zespołem Cushinga ma istotne znaczenie kliniczne.

W badaniach włączonych do analizy do oceny skuteczności metyraponu stosowane były zarówno parametry biochemiczne (kontrola stężenia kortyzolu w surowicy/osoczu i w moczu), jak i kliniczne (wpływ na objawy zespołu Cushinga).

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]




### 3.3.2. Populacja

Badana populacja obejmuje dorosłych pacjentów z utrzymującą się lub nawracającą chorobą Cushinga lub nowo zdiagnozowaną chorobą Cushinga, u których wykonanie zabiegu operacyjnego nie jest możliwe. Liczba chorych włączonych do badań wynosi 218. Do badań włączono rasy: czarną, kaukaską, orientálną i inne. Wyjściowe dane demograficzne były zgodne z epidemiologią choroby



















		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





				[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]











[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]





				██████████ ██████████ ██████████ ██████████
██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████ ██████████
██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████

ACTH: hormon adrenokortykotropowy; d: doba; dz: dziennie; h: godzina; g: gram, l: litr; mg: miligram;

UFC: wolnu kortyzol w moczu; 11-DOCS: 11-deoksykortyzol

#### 4.1. Choroba Cushinga

Pacjenci z chorobą Cushinga stanowią najliczniejszą grupę chorych włączonych do analizy klinicznej metyraponu – łącznie 341 chorych, w tym 333 biorących udział w badaniach i 8 indywidualnych przypadków. Czas stosowania metyraponu wynosi od kilku tygodni do ponad 10 lat. Krótkotrwałe leczenie (kilka tygodni) stosowane było jako przygotowanie do zabiegu chirurgicznego lub radioterapii. Przewlekłe metyrapon stosowano u tych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie było możliwe lub okazało się nieskuteczne, a także jako leczenie towarzyszące radioterapii. W badaniu [Velassi 1991] 24 pacjentów otrzymywało metyrapon po radioterapii przysadki przez 3-140 miesięcy (mediana 27 mies.), 6 z nich było leczonych przez ponad 6 lat. W badaniu [Littely 1990] u 2 chorych stosowano metyrapon przez 41 i 160 miesięcy, uzyskując pełną remisję objawów przez cały

czas obserwacji. W badaniu [Jeffcoate 1977] na długotrwałej terapii metyraponem (2-66 miesięcy, średnio 21 miesięcy) było 13 pacjentów i stwierdzono, że jeśli metyrapon zastosowano odpowiednio wcześniej, nie tylko uzyskano regresję objawów klinicznych, ale także wykonywany później zabieg chirurgiczny był łatwiejszy i towarzyszyło mu mniejsze ryzyko powikłań.

Stężenie kortyzolu było kontrolowane u większości (>80%) pacjentów leczonych metyraponem [Verhelst 1991, Jeffcoate 1977, Daniel 2014]. Dzięki leczeniu metyraponem szybko ustępowały również objawy kliniczne choroby, takie jak: charakterystyczne zmiany w okolicy twarzy, osłabienie siły mięśniowej, zaburzenia psychiczne. Stwierdzano również normalizację ciśnienia tętniczego i stężenia glukozy u chorych, u których występowało nadciśnienie tętnicze lub cukrzyca/nietolerancja glukozy [Child 1976, Sugawara 1977, Jeffcoate 1977, Connel 1985, Verhelst 1991, Kasperlik-Zaluska 2000, Doi 2010, Kamenicky 2011, Sharma 2013, Hana 2001, Klibanski 2006, Traina 2013]. Pacjenci przewlekłe leczeni metyraponem byli wolni od objawów przez cały czas terapii. U niektórych z nich wykonano zabieg chirurgiczny, jeśli były do tego wskazania, inni pozostali na farmakoterapii aż do czasu uzyskania skuteczności radioterapii.

Dawka metyraponu stosowanego w leczeniu choroby Cushinga wynosiła od 500 mg do 6 g/d. Na początku terapii podawano zwykle mniejsze dawki, a następnie dawkowanie ustalano na podstawie okresowego monitorowania stężenia kortyzolu we krwi lub jego wydzielenia z moczem. Według największego badania, w którym retrospektywnie analizowano dane chorych z 13 ośrodków leczonych metyraponem między 1997 a 2013 r. (115 pacjentów z chorobą Cushinga) [Daniel 2014] mediana dawki początkowej w chorobie Cushinga wynosiła 750 mg/d, a średnia dawka u pacjentów, u których uzyskano prawidłowe stężenie kortyzolu – 1390 mg/d. W największym jednośrodkowym badaniu (57 pacjentów z chorobą Cushinga) [Verhelst 1991], stężenie kortyzolu w surowicy monitorowano przez 3-7 dni po każdym dostosowaniu dawki do dawki końcowej, wynoszącej od 250 mg 3 razy dziennie do 1,5 g 4 razy dziennie. Po 4-6 tygodniach mierzono ponownie stężenie kortyzolu wielokrotnie w ciągu dnia i jeśli to było konieczne, korygowano dawkę metyraponu. Mediana dawki metyraponu zwiększyła się z 2000 mg/d (zakres: 500 – 6000 mg/d) po 1-3 tygodniach od rozpoczęcia terapii do 2250 mg/d (zakres: 750 mg – 6000 mg/d) po skorygowaniu dawek 6 tygodni później. W innych raportach z badań dawka metyraponu była ustalana na podstawie poziomu wolnego kortyzolu w moczu [Thoren 1985, Valassi 2012, Sharma 2012]. W obu przypadkach dokonano wyboru takiej metody pomiaru, aby uniknąć reakcji krzyżowych z prekursorami steroidów. Dodatkowa terapia zastępcza kortykosteroidami (block-and-replace regimen) była stosowana rzadko - u 19% chorych objętych analizą w badaniu [Daniel 2013].

Leczenie skojarzone metyraponem i ketokonazolem opisano w 4 badaniach [Valassi 2001, Storm 2001, Kamenicky 2011, Sharma 2013], metyrapon i mitotan stosowano w 2 badaniach [Verhelst 1991, Kamenicky 2011]. W jednym z tych badań [Kamenicky 2011] przez 3 miesiące leczono terapią potrójną 4 pacjentów z bardzo ciężką chorobą Cushinga, uzyskując szybką poprawę stanu klinicznego umożliwiającą przeprowadzenie operacji przysadki 5-22 mies. po rozpoczęciu terapii podwójnej. U 3 pacjentów uzyskano remisję biochemiczną i kliniczną, u jednego wznowiono podawanie mitotanu, ponieważ po operacji przysadki nastąpił ponowny wzrost wydzielania kortyzolu. Dawki początkowe leków wynosiły: metyrapon 2,25 g/d, ketokonazol 800 mg/d i mitotan 3,0 g/g. Te dawki skorygowano potem odpowiednio do objawów klinicznych, wydalania wolnego kortyzolu z moczem i tolerancji. Mediana dawki wynosiła: metyrapon 3,0 g/d (zakres 3,0–4,5 g), ketokonazol 800 mg/d (zakres 400-1200 mg), mitotan 3,0 g/d (zakres 3,0–5,0 g). Autorzy wykazali, że terapia skojarzona mitotaniem, metyraponem i ketokonazolem jest skuteczną alternatywą dla obustronnej adrenalektomii ze wskazań nagłych, będącej procedurą obciążoną dużym ryzykiem powikłań i stałym hipoadrenalizmem. To podejście terapeutyczne może być także użyteczne w czasie opieki paliatywnej nad pacjentami z rozsianą chorobą. Wskazane było monitorowanie w celu skorygowania przejściowej hipokalemii i ograniczenia działań niepożądanych indukowanej przez mitotan niewydolności nadnerczy. Mimo pozytywnego wyniku stosowania terapii skojarzonej nie ma oficjalnego stanowiska na temat tego czy terapia skojarzona jest lepsza lub też jaki lek należy dodać, ponieważ zmienia się to indywidualnie dla każdego pacjenta.

W niektórych badaniach metyrapon stosowano z aminoglutetymidem [Thoren 1985, Ross 1979, Sharma 2013], lub też, gdy stężenie kortyzolu nie było kontrolowane, pacjentom zmieniano lek na aminoglutetymid [Thoren 1985] lub mitotan [Kamenicky 2011]. Gdy metyrapon podawany był przewlekłe u chorych po radioterapii przysadki, stężenie ACTH po radioterapii pozostawało wysokie przez 1 rok, po czym zmniejszało się, wskazując tym na skuteczność radioterapii

We wszystkich badaniach włączonych do analizy stężenie kortyzolu zmniejsza się do wartości zbliżonych do prawidłowych w krótkim czasie po rozpoczęciu stosowania metyraponu. Niektórzy pacjenci wymagali jednak zwiększenia dawek leku, aby odpowiedź długotrwale utrzymać odpowiedź na leczenie. Te obserwacje sugerują, że u niektórych pacjentów z chorobą Cushinga wzrost wydzielania ACTH indukowany normalizacją poziomu kortyzolu przeważa nad blokadą steroidogenezy. Kompensacyjny wzrost stężenia ACTH w osoczu występuje w pierwszych 4-6 tygodniach leczenia i towarzyszy mu wzrost stężenia 11-deoksykortyzolu, potem następuje stabilizacja. Skuteczność metyraponu w monoterapii wskazuje, że mimo wzrostu wydzielania ACTH, hamujące działanie metyraponu na syntezę kortyzolu utrzymuje się długotrwale. Skuteczność

długotrwałej terapii jest więc dowodem na to, że wzrost wydzielania ACTH indukowany normalizacją kortyzolemii nie jest zdolny do zniesienia blokady steroidogenezy [Nieman 2002, Alexandraki 2010].

#### 4.2. Guzy nadnerczy oraz guzkowa hiperplazja nadnerczy

Do analizy włączono dane 82 pacjentów z guzami i 6 pacjentów z pierwotną guzkową hiperplazją nadnerczy, a także indywidualne raporty przypadków dotyczące 3 pacjentów z guzkową hiperplazją, 9 pacjentów z gruczolakiem lub rakiem nadnerczy. Czas leczenia wynosił od 2 tygodni do 1 roku, jeden pacjent z nieoperacyjną guzkową hiperplazją nadnerczy i ciężką hiperkortyzolemią leczony był metyraponem przez 7 lat, bez objawów niepożądanych [Yoshida 2012]. Krótkotrwałe leczenie odnosi się do stosowania metyraponu przed zabiegiem chirurgicznym, przewlekłe stosowanie metyraponu występuje u pacjentów, u których operacja nie jest możliwa lub w przypadku niepowodzenia leczenia chirurgicznego. Dawki metyraponu wahały się w zakresie między 500 mg a 6,0 g/d. Dawkowanie ustalano indywidualnie w oparciu o monitorowanie stężenia kortyzolu. W przypadku łagodnych gruczolaków nadnerczy lub obustronnej hiperplazji nadnerczy średnie dawki metyraponu były niższe niż w przypadku raka kory nadnerczy lub choroby Cushiga. U niektórych chorych z rakiem kory nadnerczy metyrapon stosowano w skojarzeniu z aminoglutetymidem lub mitotanem [Verhelst 1991, Daniel 2014], u 6 pacjentów stosowano metyrapon z ketokonazolem i mitotanem [Corcuff 2015]. Normalizacja biochemiczna i poprawa objawów klinicznych występowała u 86% pacjentów, zaraz po rozpoczęciu terapii metyraponem.

#### 4.3. Zespół ektopowego wydzielania ACTH

Do analizy włączono dane 166 pacjentów z zespołem ektopowego wydzielania ACTH, (w tym 10 indywidualnych raportów przypadków). Zespół ektopowego wydzielania ACTH jest następstwem pozaprzysadkowego wydzielania ACTH, głównie przez nowotwory złośliwe o bardzo różnej lokalizacji, w tym rakowiak (np. oskrzela, grasicy lub trzustki), guzy komórek wyspowych trzustki, rak rdzeniasty tarczycy i guz chromochłonny. U pacjentów włączonych do analizy nowotwory wydzielające ACTH były w różnym stopniu zaawansowania – od zmian niewykrywalnych, izolowanych do pojedynczych guzów do agresywnych nowotworów w fazie przerzutowej.

Dawki metyraponu stosowane u tych pacjentów wynosiły od 1,0 g do 6,0 g/d, mediana 4,0 g/d. U 70% chorych średnie stężenie kortyzolu zmniejszyło się do < 400 nmol/l [Verhelst 1991]. Czas terapii wahał się od 1 mies. do 4 lat [Verhelst 1991, Sharma 2013], a nawet wynosił średnio 5,6 roku (3-10,6 roku) w przypadku guzów utajonych [Doi 2010]. Metyrapon był skuteczny zarówno w monoterapii, jak również w skojarzeniu z mitotaniem [Doi 2010] lub aminoglutetymidem [Comi 1998], a także ketokonazolem oraz ketokonazolem i mitotaniem [Corcuff 2015].

Rokowanie i leczenie zespołu ektopowego wydzielania ACTH zależą od rodzaju guza i zaawansowania nowotworu. Podstawową metodą postępowania w leczeniu zespołu ektopowego wydzielania ACTH jest operacyjne usunięcie guza produkującego ACTH, niekiedy jednak pierwotnego guza przez wiele lat nie udaje się zlokalizować, a u pacjenta występują objawy ciężkiego zespołu Cushinga. Metyrapon ma zastosowanie w przygotowaniu do operacji, gdy należy zmniejszyć groźną dla życia hiperkortyzolemię oraz w celu złagodzenia objawów zespołu Cushinga w przypadkach, gdy nie jest możliwe całkowite usunięcie guza wydzielającego ACTH lub gdy występują przerzuty nowotworu. Metyrapon był też z sukcesem stosowany w tzw. utajonych guzach wydzielających ACTH [Doi 2010, Sharma 2013]. W 8 z 10 indywidualnych przypadków objawy zespołu Cushinga ustąpiły dzięki zastosowaniu metyraponu, chociaż 5 chorych zmarło w wyniku progresji pierwotnego nowotworu i/lub przerzutów. W 5 przypadkach zespołu ektopowego wydzielania ACTH [Beardwell 1998, Sharma 2012] po długotrwałym leczeniu inhibitorami steroidogenezy uzyskano spontaniczną i przetrwałą remisję objawów zespołu Cushinga: 6 miesięczna po 2-letnim stosowaniu metyraponu w maksymalnej dawce 2 250 mg/d i 14 miesięczna po 7 miesiącach stosowaniu metyraponu w dawce 3000 mg/d z prednizolonem 7,5 mg/d [Beardwell 1998] a nawet 15-60 mies, po stosowaniu metyraponu z ketokonazolem i metyraponu z ketokonazolem i mitotaniem [Sharma 2012]. U 14 pacjentów z zespołem ektopowego wydzielania ACTH leczonych metyraponem i ketokonazolem mediana wolego kortyzolu w moczu obniżyła się z 40 do 3,2 ULN po 1 tygodniu leczenia skojarzonego, a po 1 miesiącu wskaźnik normalizacji kortyzolemii wyniósł 73%. Nastąpiła również natychmiastowa poprawa objawów klinicznych, w tym nadciśnienia tętniczego i nietolerancji gliukozy [Corcuff 2015].

#### 4.4. Inne przyczyny

Opisano 5 przypadków zespołu Cushinga o nieznannej przyczynie [Jeffcoate 1979, Kammer 1979, z powodzeniem leczonych metyraponem. Jeden z tych pacjentów miał cukrzycę i hiperkortyzolemię o nieznannej etiologii. Po zastosowaniu metyraponu w dawce 500-2000 mg/d nastąpiła szybka odpowiedź biochemiczna i kliniczna, pacjent pozostał bez objawów, także po odstawieniu leczenia [Kammer 1979].





























[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]









[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 6. Ocena bezpieczeństwa metyraponu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Metyrapon jest stosowany w różnych wskazaniach. Leczniczo stosuje się dawki 250-6000 mg/d, a czas leczenia może wynosić od kilku tygodni do kilku lat. Długotrwałe leczenie metyraponem (3 mies. - >10 lat) opisano u ponad 200 pacjentów: W badaniu [Daniel 2013] średni czas terapii u 195 pacjentów wynosił 8 miesięcy, w badaniu [Verhelst 1991] 20 pacjentów otrzymywało metyrapon po radioterapii przysadki przez 1-6 lat (w tym jeden pacjent przez 11,7 lat), a 7 pacjentów z zespołem ektopowego wydzielania ACTH otrzymywało metyrapon przez 1-20 miesięcy (w tym 5 przez 44 miesiące), w badaniu [Velassi 2012] analiza podgrup wykazała, że 12 pacjentów z chorobą Cushinga była leczona metopironem z lub bez ketokonazolu przez średnio 5 miesięcy (1,6-12 miesięcy).

Według Charakterystyki produktu do często występujących działań niepożądanych metyraponu ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) należą: zawroty głowy, sedacja, ból głowy, obniżenie ciśnienia tętniczego, nudności, wymioty, do rzadko występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) należą: niewydolność nadnerczy, ból brzucha, hirsutyzm, uczuleniowe zapalenie skóry, na podstawie dostępnych danych nie może być określona częstość występowania łysienia, nadciśnienia tętniczego i zaburzeń czynności szpiku kostnego (tab.19).

Tabela 19. Działania niepożądane metyraponu.

Klasyfikacja układów i	Działanie niepożądane	Częstość
------------------------	-----------------------	----------

narządów		
Zaburzenia krwi i układu chłonnoego	Zaburzenia czynności szpiku kostnego	nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Niewydolność nadnerczy	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ (rzadko)
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, sedacja, ból głowy	$\geq 1/100$ do $< 1/10$ (często)
Zaburzenia naczyniowe	Obniżenie ciśnienia tętniczego Nadciśnienie tętnicze	$\geq 1/100$ do $< 1/10$ (często) nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty Bóle brzucha	$\geq 1/100$ do $< 1/10$ (często) $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ (rzadko)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Hirsutyzm, uczuleniowe zapalenie skóry Łysienie	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ (rzadko) nieznana

### 6.1. Działania niepożądane metyraponu raportowane w opublikowanych badaniach

W większości badań dotyczących długotrwałego stosowania metyraponu w leczeniu zespołu Cushinga nie ma informacji o działaniach niepożądanych. W badaniach, które zawierają informacje o działaniach niepożądanych, najczęściej wymieniane są: nudności, wymioty, zawroty głowy, zmęczenie/senność, dezorientacja, rumień (niekiedy był przyczyną odstawienia leku), hirsutyzm i trądzik. W analizie 195 pacjentów leczonych metyraponem (w tym 160 pacjentów na monoterapii) przez średnio 8 miesięcy, działania niepożądane wystąpiły u 25,3% populacji, najczęściej były to objawy ze strony przewodu pokarmowego i niewydolność nadnerczy [Daniel 2013].

Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, opisywane w wielu raportach, były spowodowane zarówno przyjmowaniem metyraponu, jak i innymi przyczynami (związane z użyciem nieodpowiedniego glukokortykoidu lub z epizodem niedoczynności nadnerczy) [Verhelst 1991]. Objawy neurologiczne, przede wszystkim zawroty głowy, raportowano w 5 badaniach [Sharma 2013, Verhelst 1991, Chikd 1976, Thoren 1985, Kamenicky 2011]. W jednym badaniu w 4 przypadkach zawroty głowy były spowodowane przez metyrapon [Thoren 1985], natomiast w innym badaniu 8 przypadków zawrotów głowy i dezorientacji związane było z terapią skojarzoną metyraponu z mitotanem i ketokonazolem [Kamenicky 2011].

Działania niepożądane metyraponu mogą być związane bezpośrednio z przyjmowaniem leku (nudności, wymioty, zawroty głowy, rumień) lub wtórnie – być wynikiem indukowanych przez metyrapon zmian syntezy steroidów, takich jak: wzrost stężenia androgenów u kobiet w czasie długotrwałej terapii (hirsutyzm, trądzik) i wzrost stężenia 11-DOCS, który może powodować objawy kliniczne u niektórych pacjentów (pogorszenie nadciśnienia tętniczego, obrzęki, hipokalemia).

Hirsutyzm i objawy trądziku występowały okazjonalnie u kobiet w związku z niewielkim podwyższeniem stężenia testosteronu, co niekiedy prowadziło do zmiany lub zakończenia leczenia [Verhelst 1991, Jeffcoate 1977, Thoren 1985]. Równowaga elektrolitowa i ciśnienie tętnicze krwi mogą zmieniać się indywidualnie w zależności od zahamowania aldosteronu i stymulacji 11-DOCS, hipokalemia występowała jednak rzadko i dobrze odpowiadała na leczenie potasem lub dietetykami oszczędzającymi potas. Należy jednak zwrócić uwagę, że kortykosteroidy także mogą indukować hipokalemię.

Większość badań wykazała, że nadciśnienie tętnicze poprawiało się po rozpoczęciu terapii metyraponem, zmniejszała się liczba chorych wymagających stosowania leków hipotensyjnych w stosunku do ich liczby przed terapią metyraponem [Kamenicky 2011, Valassi 2012, Sharma 2013]. U niektórych chorych leczonych metyraponem obserwowano jednak pogorszenie istniejącego wcześniej nadciśnienia tętniczego. Dokładna liczba tych chorych jest trudna do ustalenia. W jednym z badań opisano kilka przypadków pogorszenia nadciśnienia tętniczego, ale ponieważ pacjenci byli podzieleni według odpowiedzi na leczenie, nie można stwierdzić, którzy z nich otrzymywali metyrapon, ketokonazol lub oba leki. Nie było żadnego przypadku bólów głowy ani przełomu nadciśnieniowego u leczonych metyraponem, podczas gdy u 3 pacjentów leczonych ketokonazolem te objawy wystąpiły [Valassi 2012]. W badaniu [Sharma 2013] opisano 4 przypadki pogorszenia istniejącego lub pojawienia się nowego nadciśnienia tętniczego o łagodnym nasileniu, którego objawy ustąpiły po zmniejszeniu dawki metyraponu (n=3) lub po odstawieniu leku (n=1). W badaniu [Verhelst 1991] nadciśnienie tętnicze, obrzęki i hipokalemia występowały tylko u kilku pacjentów, u nikogo nie stwierdzono pogorszenia nadciśnienia tętniczego. Pogorszenia nadciśnienia tętniczego i retencji wody oraz sodu nie obserwowano również w innych badaniach dotyczących krótko- i długotrwałego stosowania metyraponu [Child 1976, Thoren 1985, Doi 2010, Kamenicky 2012, Storr 2004, Jeffcoate 1977]. Opisano 1 przypadek nadciśnienia tętniczego u kobiety w ciąży, leczonej metyraponem z powodu zespołu Cushinga [Connell 1985]. U pacjentki wzrost ciśnienia tętniczego występował zarówno podczas terapii, jak i po odstawieniu metyraponu i doprowadził do rozwinięcia się stanu przedzucawkowego.

Niewydolności nadnerczy z powodu podawania nieodpowiednich dawek metyraponu lub współistniejących zakażeń można zapobiec przez systematyczne monitorowanie stężenia kortyzolu, odpowiednie korygowanie dawki metyraponu lub przejściowe odstawianie leku i edukację pacjenta. W badaniu [Littely 1990] 4 z 24 pacjentów leczonych radioterapią przysadki i metyraponem wymagało podawania prednizolonu z powodu objawów klinicznych i biochemicznych niedoczynności nadnerczy. Verhelst opisał u 10 z 79 chorych epizody ostrej niedoczynności nadnerczy spowodowanej zakażeniem (n=4) oraz stosowaniem zbyt wysokich dawek leku (n=6) – objawy ustąpiły po zmniejszeniu dawki metyraponu lub odstawieniu leku na kilka dni i podaniu substytucyjnego leczenia kortykosteroidami [Verhelst 1991]. W badaniu [Kamenicky 2011] niedoczynność nadnerczy obserwowano u 4 z 11 pacjentów z ciężką hiperkortyzolemią leczoną terapią skojarzoną inhibitorami steroidogenezy (metyrapon i ketokonazol). Przyczyną było zamierzone odstawienie terapii zastępczej glukokortykosteroidami (n=1) i nieprawidłowa kontynuacja terapii zastępczej glukokortykosteroidami w czasie epizodów wymiotów (n=3). W badaniu [Sharma 2012] niedoczynność nadnerczy wystąpiła u jednego z 3 pacjentów z zespołem ektopowego wydzielania ACTH. Nie wiadomo jednak, czy była ona skutkiem stosowania metyraponu, ponieważ u tego pacjenta przed leczeniem skojarzonym metyraponem i mitotanem dokonano usunięcia połowy przysadki mózgowej. 17 przypadków niedoczynności nadnerczy w badaniu [Sharma 2013] opisano jako łagodne, u 4 pacjentów zredukowano dawkę metyraponu lub odstawiono lek. W wielu badaniach nie opisano żadnego epizodu niedoczynności nadnerczy u pacjentów leczonych metyraponem, zarówno krótko-, jak i długoterminowo [Child 1976, Thoren 1985, Doi 2010].

U jednego dziecka w wieku 4,5 miesięcy metyrapon był źle tolerowany i konieczne było założenie sondy nosowo-gardłowej oraz podawanie leków przeciwwymiotnych [Gillis 2008].

W badaniach zakwalifikowanych do analizy raportowano również występowanie skórnych objawów niepożądanych. W jednym z badań wysypka wystąpiła w ciągu pierwszych tygodni stosowania metyraponu, ale nie spowodowało to zmiany ani przerwania terapii [Verhelst 1991]. Inne przypadki opisano u leczonych terapią skojarzoną metyraponem i aminoglutetymidem. W badaniu, w którym tę terapię stosowano u 18 pacjentów, wysypka grudkowo- plamista i rumieniowa wystąpiła w drugim tygodniu u 5 chorych, doprowadzając do odstawienia obu leków [Child 1976]. W innym badaniu, w którym 15 chorych z zespołem Cushinga otrzymywało aminoglutetymid i/lub metyrapon, objawy skórne wystąpiły u 1 pacjenta, który otrzymywał najpierw aminoglutetymid, a potem metyrapon; po wystąpieniu zmian skórnych aminoglutetymid odstawiono [Thoren 1985]. W badaniu [Ross 1979] pojawienie się wysypki u chorego leczonego aminoglutetymidem i metyraponem spowodowało, że odstawiono oba leki. Opisano również przypadek 65-letniej kobiety leczonej metyraponem z powodu

raka nadnerczy, u której wystąpiła gorączka (40° C), eozynofilia (1700/mm<sup>3</sup>), spadek ciśnienia tętniczego [Grunenberger 1997]. U pacjentki tej najpierw wystąpiło toksyczne zapalenie skóry, spowodowane przez aminoglutetymid, więc zmieniono lek na mitotan i ketokonazol. Potem wprowadzono metyrapon, ale 2 dni później wystąpiły w/w objawy. Początkowo nastąpiła poprawa bez odstawienia metyraponu, ale po podwojeniu jego dawki objawy nawróciły, doprowadzając do odstawienia leku. 9 dni później ponownie zastosowano metyrapon, ale odstawiono go definitywnie, gdy tego samego dnia temperatura wzrosła do 39° C.

## 6.2. Działania niepożądane metyraponu na podstawie dokumentów PSUR

Metyrapon jest dostępny na rynku europejskim od ponad 30 lat, post-marketingowe dane o bezpieczeństwie zawarte w dokumentach PSUR obejmują okres od stycznia 1990 r. do stycznia 2014 roku. W tym czasie zużyto 4377 kg substancji czynnej. W dokumentach PSUR opisano 517 działań niepożądanych, w tym 277 ciężkich zdarzeń niepożądanych i 235 nie-ciężkich zdarzeń niepożądanych, czyli średnio rocznie 13 ciężkich i 11 nie-ciężkich zdarzeń niepożądanych. Po dokonaniu przeglądu i oceny każdego z tych zdarzeń zidentyfikowano i dodano do Charakterystyki Produktu następujące potencjalne działania niepożądane: łysienie, mielosupresja i nadciśnienie tętnicze, a kortykosteroidy zostały dodane jako potencjalna interakcja z testem diagnostycznym. W najnowszym PSUR nowymi zidentyfikowanymi działaniami niepożdanymi są: zaburzenia czynności wątroby, toksyczny wstrząs septyczny, zaburzenia hematologiczne. Zaburzenia hematologiczne zostały uwzględnione w Charakterystyce produktu, natomiast zaburzenia czynności wątroby i wstrząs septyczny będą monitorowane w następnym PSUR.

Poniżej przedstawione jest szczegółowe omówienie zidentyfikowanego i potencjalnego ryzyka, wynikającego ze stosowania metyraponu, na podstawie danych post-marketingowych. Zidentyfikowane ryzyko obejmuje: niedoczynność nadnerczy i nadciśnienie tętnicze. Potencjalne ryzyko dotyczy niewydolności szpiku, alergicznego zapalenia skóry i zakażeń oportunistycznych.

### *Niedoczynność nadnerczy*

W globalnej bazie działań niepożądanych, używając MedDRA 16.0, zidentyfikowano 39 przypadków niewydolności nadnerczy, w tym 35 ciężkich i 4 nie-ciężkie. Większość zakończyła się ustąpieniem objawów (n=29), u jednego chorego nastąpił zgon (z powodu zakażenia), w pozostałych przypadkach

wynik jest nieznany. Większość z tych działań niepożądanych opisana została badaniu [Sharma 2013] (17 przypadków) i innych raportach literaturowych (15 przypadków), tylko 5 było raportami spontanicznymi. Związek przyczynowo skutkowy pomiędzy stosowaniem metyraponu a wystąpieniem niedoczynności nadnerczy uznano za możliwy lub prawdopodobny w 31 przypadkach, chociaż jednocześnie stosowano także inne leki (mitotan, ketokonazol, aminoglutetymid) i choroba podstawowa też mogła być czynnikiem sprzyjającym. W pozostałych przypadkach dane były niewystarczające do określenia związku przyczynowo skutkowego (n=4) lub inne czynniki zakłócające albo współistniejące choroby mogły wyjaśnić wystąpienie niedoczynności nadnerczy (niedokrwienie przysadki, wylew do nadnerczy) (n=4).

#### *Nadciśnienie tętnicze*

W globalnej bazie działań niepożądanych, używając MedDRA 16.0, zidentyfikowano 14 przypadków nadciśnienia tętniczego, z czego 13 było medycznie potwierdzonych. U 9 pacjentów objawy ustąpiły, u pozostałych 5 wynik jest nieznany. 8 działań niepożądanych zaklasyfikowano jako ciężkie:

- 5 z nich wystąpiło u kobiet w ciąży, z których u 4 rozwinął się stan przedrzucawkowy lub podejrzewano stan przedrzucawkowy; 2 z tych pacjentek miały wcześniej nadciśnienie tętnicze,
- w przypadku 2 ciężkich działań niepożądanych związek przyczynowo-skutkowy z metyraponem uznany został za możliwy:
  - u kobiety z przerzutowym rakiem nadnerczy i nadciśnieniem tętniczym, u której pogorszenie nadciśnienia tętniczego wystąpiło 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii metyraponem,
  - u pacjenta, u którego wzrosło ciśnienie tętnicze w czasie przeprowadzania testu z metyraponem,
- w przypadku 1 ciężkiego działania niepożądanego (u 66-letniej kobiety z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym kontrolowanym amlodypiną) nadciśnienie tętnicze w czasie stosowania metyraponu było prawdopodobnie spowodowane progresją choroby podstawowej (gruczolak przysadki).

Wśród 4 medycznie potwierdzonych nie-ciężkich działań niepożądanych tylko dla 2 związek przyczynowo-skutkowy z metyraponem wydaje się możliwe, w obu przypadkach pacjenci mieli wcześniej nadciśnienie tętnicze.

### *Niewydolność szpiku*

W globalnej bazie działań niepożądanych, używając SOC „Blood and lymphatic system disorders”, zidentyfikowano 23 raporty. 16 z nich dotyczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych. W jednym przypadku pogorszenie trombopenii zakończyło się zgonem. Niewydolność szpiku raportowano w 2 przypadkach, ale nie potwierdzono związku tego zdarzenia z metyraponem. W jednym przypadku agranulocytozy, która wystąpiła 2 miesiące po rozpoczęciu stosowania metyraponu u 58-letniej kobiety i ustąpiła po odstawieniu metyraponu, związek zdarzenia z metyraponem jest prawdopodobny. Drugi przypadek agranulocytozy był raportem literaturowym: pacjent oprócz metyraponu przyjmował sulfametoksazol i trimetoprim. Niedokrwistość była raportowana w 3 przypadkach, niedokrwistość aplastyczna w 1, leukopenia – w 4, neutrofilia – w 1, gorączka neutropeniczna – w 1, trombocytopenia – w 8 przypadkach. W 8 przypadkach dostępne dane są niewystarczające do oceny związku przyczynowo-skutkowego, w 5 przypadkach inne możliwe przyczyny zostały zidentyfikowane (zakażenie wirusowe, terapia przeciwzakrzepowa, terapia sulfametoksazolem, w 4 przypadkach występowały czynniki zakłócające (krwawienie pooperacyjne, stosowanie innych leków, przerzutowy rak nadnerczy, nowotwory mieloproliferacyjne szpiku). Związek przyczynowo-skutkowy z metyraponem uznano za prawdopodobny w 3 raportach, w których stwierdzono agranulocytozę, pogorszenie trombopenii u pacjenta z trombocytopenią związaną z hiperkortyzolemią oraz neutropenię i gorączkę neutropeniczną u pacjenta, który oprócz metyraponu przyjmował także sulfametoksazol

Podsumowując należy stwierdzić, że w czasie stosowania metyraponu występowała neutropenia lub trombocytopenia, ale dokładny mechanizm tych zaburzeń nie jest znany, ponieważ w wielu przypadkach metyrapon był podawany z innymi lekami, które wywierają znany wpływ na liczbę komórek krwi. Na podstawie przeglądu dostępnych danych zdecydowano o uwzględnieniu zaburzeń hematologicznych w Charakterystyce produktu jako zdarzenia niepożądanego o nieznanym częstości występowania.

### *Alergiczne zapalenie skóry*

W globalnej bazie działań niepożądanych, używając MedDRA 16.0, zidentyfikowano 26 przypadków alergicznego zapalenia skóry, w tym 8 przypadków z retrospektywnych badań klinicznych i 8 przypadków nie potwierdzonych medycznie. Alergiczne zapalenie skóry wystąpiło u 15 kobiet, 8

mężczyzn, płeć pozostałych 3 pacjentów jest nieznana. W 10 przypadkach nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków z powodu braku informacji, w 6 przypadkach związek przyczynowy z metyraponem wydaje się prawdopodobny, w 6 przypadkach alergiczne zapalenie skóry wystąpiły w kontekście zawodowej ekspozycji na metyrapon (w miejscu produkcji metyraponu).

#### *Zakażenia oportunistyczne*

W globalnej bazie działań niepożądanych, używając terminów: “atypical mycobacterial infection”, “Pneumocystis jirovecii pneumonia”, “upper respiratory tract infection”, “pneumonia”, “lung infection”, “pneumonia staphylococcal”, “Pseudomonas infection (MedDRA 16.0)”, zidentyfikowano 15 przypadków. W 11 przypadkach rozpoznano zakażenie oportunistyczne: w 8 z nich pacjenci byli leczeni metyraponem z powodu zespołu ektopowego wydzielania ACTH, w 3 - powodu choroby Cushinga lub zespołu Cushinga. W 4 przypadkach raportowano zapalenie płuc lub zakażenie górnych dróg oddechowych.

Za pomocą przeglądu literatury zidentyfikowano dodatkowe 3 przypadki zapalenia płuc spowodowanego zakażeniem *Pneumocystis jirovecii* u pacjentów z zespołem Cushinga leczonych metyraponem. Jeden z tych pacjentów nie odpowiadał na radioterapię przysadki i był leczony metyraponem [Anthony 1981], dwóch pozostałych miało zespół ektopowego wydzielania ACTH i było leczonych metyraponem w skojarzeniu z aminoglutetymidem i egzogennymi kortykosteroidami [Fulkerson 1984, Findling 1986]. U tych ostatnich pacjentów zakażenie *Pneumocystis* wystąpiło dzień po rozpoczęciu farmakoterapii. U jednego z pacjentów rozwinęła się posocznica spowodowana zakażeniem *Listeria* [Fulkerson 1984]. Z 15 przypadków zidentyfikowanych w bazie działań niepożądanych tylko 1 nie był ciężki, zgon nastąpił w 9 przypadkach. Wśród 3 dodatkowych przypadków literaturowych 2 zakończyły się zgonem.

Zakażenia oportunistyczne najczęściej występują u pacjentów z zespołem Cushinga spowodowanym ektopowym wydzielaniem ACTH [Graham 1984, Bakker 1997, Oosterhuis 2007]. Ryzyko zakażeń oportunistycznych jest związane ze stężeniem kortyzolu [Sarlis 2000]. Większość publikacji wskazuje, że zakażenia oportunistyczne występują u pacjentów z endogennym zespołem Cushinga, gdy poziom kortyzolu obniża się i poziom kortyzolu jest kontrolowany przez farmakoterapię. Jest to prawdopodobnie wynikiem przywrócenia odpowiedzi immunologicznej w następstwie obniżenia stężenia kortyzolu, co może wyzwać objawy kliniczne przebiegającego do tej pory bezobjawowo lub subkliniczne zakażenia [Fulkerson 1984, Oosterhuis 2007, Bakker 1998, Kim 200]. Ryzyko zakażeń



oportunistycznych u chorych z zespołem ektopowego wydzielania ACTH nie jest specyficznie związane z metyraponem, ale z chorobą podstawową. Hiperkortyzolemia jest znanym czynnikiem indukującym stan immunosupresji, który predysponuje chorych do różnych zakażeń, zakażenia oportunistyczne po kortykosteroidach są powszechnie znane [Graham 1984, Arlt 2008]. Jeśli chodzi o terapię, przypadki zakażenia *Pneumocystis* lub inne zakażenia oportunistyczne opisano nie tylko u pacjentów przyjmujących metyrapon, ale także inne leki obniżające stężenie kortyzolu w ciężkim zespole Cushinga: mifepriston, ketokonazol i analogi somatostatyny [Kim 2000, Osterhuis 2007, Bakker 1988, Gabalec 2011].

Na podstawie przeglądu dostępnych danych zdecydowano o uwzględnieniu w Charakterystyce produktu specjalnego ostrzeżenia, w którym stwierdzono, że u pacjentów z ektopowym zespołem Cushinga w czasie leczenia metyraponem istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych, np. *Pneumocystis jirovecii* i w tej populacji zaleca się rozważenie zastosowania leczenia profilaktycznego

### 6.3. Stosowanie metyraponu w czasie ciąży

Podsumowanie danych pochodzących z opisów przypadków stosowania metyraponu w leczeniu zespołu Cushinga u kobiet w ciąży przedstawiono w tabeli 20. Nie stwierdzono występowania specjalnych działań niepożądanych, z wyjątkiem czterech epizodów stanów przedrzucawkowych, których związek z metyraponem wydaje się możliwy [Connell 1985, Hana 2001, Achong 2012, Lindsay 2005]. W bazie danych o działaniach niepożądanych znajdują się 22 raporty (3 prospektywne, 19 retrospektywnych) o ekspozycji na lek w czasie ciąży. Raporty te obejmują czas od wprowadzenia leku na rynek, gdy procedury gromadzenia informacji dotyczących ekspozycji na lek w czasie ciąży ulegały zmianom i nie zawsze były tak surowe jak obecnie. Przede wszystkim rozróżnienie pomiędzy prospektywnymi a retrospektywnymi przypadkami nie zawsze było dokonywane prawidłowo, to znaczy że niektóre przypadki zaklasyfikowane jako retrospektywne mogły być początkowo otrzymane jako prospektywne.

Analiza wszystkich przypadków stosowania metyraponu u kobiet w ciąży nie pozwala na sformułowanie jednoznacznych wniosków na temat działania metyraponu, ponieważ większość zdarzeń opisanych u matki lub płodu mogą być wyjaśnione istnieniem choroby podstawowej, czyli zespołu Cushinga.



██████										
██████████										
██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
██████										
██████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Dane z publikacji naukowych (n=15 pacjentek, 18 ciąży) wskazują, że metyrapon był dobrze tolerowany przez kobiety w czasie ciąży. W jednym opublikowanym opisie przypadku metyrapon stosowano w 1. semestrze, ale po fazie rozwoju embrionalnego (3-7 tydzień ciąży) [Wallace 1996]. Dziecko urodziło się żywe, ale z koarktacją aorty. W pozostałych przypadkach metyrapon był stosowany w 2.-3 trymestrze ciąży.

Chociaż obserwowane zmniejszenie wydzielania estriolu w moczu w czasie ciąży może świadczyć o przechodzeniu metyraponu przez barierę łożyskową u ludzi, w następstwie czego można spodziewać się upośledzenia syntezy steroidów u płodu, brak jest dotąd dowodów na supresję czynności nadnerczy u płodu po porodzie [Gormley 1982, Dickey 1969, Close 1993].

Ogółem średni czas ciąży wynosił 33 tygodnie, u 80% kobiet konieczne było cięcie cesarskie, u 22% wystąpiły objawy stanu przedrzucawkowego. Dwa noworodki zmarły, oba urodzone w 28 tygodniu ciąży. Komplikacje u noworodków wynikały przede wszystkim z wcześniactwa (zaburzenia oddechowe, żółtaczka).

Za prawdopodobny mechanizm stanu przedrzucawkowego w zespole Cushinga spowodowanym rakiem nadnerczy przyjmuje się indukowany metyraponem wzrost poziomu 11-DOCS, jednak wiadomo, że w raku nadnerczy produkcja steroidów jest nieprzewidywalna i znane są przypadki hipersekcji mineralokortykoidów [Connell 1985]. Ponadto istniejące nadciśnienie tętnicze jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia stanu przedrzucawkowego.

Podsumowując, można stwierdzić, że:

- dostępne dane na temat stosowania metyraponu u ludzi w czasie ciąży są ograniczone i dotyczą przede wszystkim leczenia zespołu Cushinga w czasie 2. semestru ciąży; z powodu braku wystarczających danych o zastosowaniu metyraponu w 1. trymestrze ciąży nie można sformułować jednoznacznych wniosków o potencjalnym teratogennym efekcie metyraponu,

- ponieważ zespół Cushinga wywołuje ciężkie efekty toksyczne dla płodu, nie można jednoznacznie stwierdzić, czy wewnątrzmaciczne opóźnienie wzrostu lub wcześniactwo obserwowane w niektórych przypadkach było spowodowane metyraponem czy chorobą podstawową, przebiegającą z podwyższonym poziomem kortyzolu,
- hipoteza o farmakologicznym efekcie metyraponu na nadnercza płodu nie została do tej pory potwierdzona przez dostępne dowody; nie zaobserwowano również wpływu metyraponu na różnicowanie płciowe płodu.

#### 6.4. Metyrapon w porównaniu do innych leków obniżających stężenie kortyzolu

Profil bezpieczeństwa metyraponu w porównaniu do innych leków, które mogą być stosowane w leczeniu zespołu Cushinga, takich jak ketokonazol, mitotan lub pazyreotyd wygląda korzystnie. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ketokonazolu są nudności, wymioty, bóle brzucha, ginekomastia i świąd skóry. Najbardziej istotnym działaniem niepożądanym jest hepatotoksyczność, przede wszystkim uszkodzenie komórek wątroby. W czasie stosowania ketokonazolu należy monitorować stężenie enzymów wątrobowych i bilirubiny. Opisano także kilka przypadków ciężkiej cytolyzy komórek wątrobowych i niewydolności wątroby spowodowanych ketokonazolem (zapadalność 1/15 000). Ponadto ketokonazol jest silnym inhibitorem CYP3A4 i może w ten sposób powodować zwiększać ekspozycję na stosowane równocześnie leki, metabolizowane przez ten system enzymatyczny. Działania niepożądane mitotanu dotyczą przede wszystkim układu pokarmowego i nerwowego. Konieczne jest monitorowanie stężenia leku we krwi. Działania niepożądane pazyreotydu są podobne jak w przypadku innych analogów somatostatyny (działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, kamica żółciowa). Mimo obniżenia stężenia kortyzolu we krwi po rozpoczęciu terapii pazyreotydem następuje pogorszenie hiperligkemie i rozwój cukrzycy [Boscaro 2010, Colao 2012]. W przeciwieństwie do pazyreotydu, metyrapon powoduje poprawę kontroli glikemii.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------









## 8. Podsumowanie

Metyrapon blokuje w warstwie pasmowatej kory nadnerczy przemianę 11-deoksykortyzolu do kortyzolu, a dezoksykortykosteronu do kortykosteronu przez hamowanie enzymatycznej hydroksylacji w pierścieniu steroidowym (przy udziale 11 $\beta$ -hydroksylazy), a tym samym obniża stężenie kortyzolu i poprzez sprzężenie zwrotne zwiększa wydzielanie ACTH. Metyrapon został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych 1 lutego 1962 r., na rynku europejskim pojawił się w 1973. Substancja czynna ma ugruntowane zastosowanie medyczne a jej monografie znajdują się w farmakopei brytyjskiej i amerykańskiej.

Zespół Cushinga jest rzadko występującą chorobą, wywołaną przez różne przyczyny i charakteryzującą się podwyższonym poziomem kortyzolu, który jest czynnikiem zwiększającym śmiertelność i chorobowość pacjentów. Podstawowym leczeniem zespołu Cushinga jest leczenie chirurgiczne, farmakoterapia odgrywa rolę dodatkową : może poprawić stan pacjentów z hiperkortyzolemią przed operacją, kontrolować stężenie kortyzolu w stanach ostrych oraz u pacjentów oczekujących na efekt radioterapii. Wiele leków stosowanych w leczeniu zespołu Cushinga używanych jest „poza zarejestrowanymi wskazaniami” lub są to leki badane jako potencjalne terapie. Metyrapon jest od wielu lat stosowany w leczeniu zespołu Cushinga wywołanego przez różne przyczyny, najczęściej, gdy leczenie przyczynowe nie jest możliwe lub okazało się nieskuteczne. Doświadczenie kliniczne oraz rekomendacje kliniczne wskazują, że inhibitory steroidogenezy są lekami pierwszej linii w farmakoterapii ACTH-zależnego i ACTH-niezależnego zespołu Cushinga. Zaletą metyraponu w porównaniu do innych opcji terapeutycznych jest m.in. to, że w przeciwieństwie do ketokonazolu nie powoduje on zagrażającego życiu uszkodzenia wątroby i nie wchodzi w interakcje z innymi lekami, z wyjątkiem paracetamolu. U pacjentów z chorobą Cushinga leczenie inhibitorami steroidogenezy jest dość skuteczne, podczas gdy terapie bezpośrednio działające na guza przysadki (pazyreotyd, kabergolina) są ograniczone przez małą skuteczność (normalizację kortyzolemii uzyskuje

się u 25-30% pacjentów) i/lub toksyczność (indukowana przez pazyreotyd hiperglukemia występuje u większości przyjmujących ten lek chorych).

W ramach przeglądu systematycznego medycznych baz danych odnaleziono łącznie 55 publikacji dotyczących terapii ACTH-zależnego i ACTH-niezależnego zespołu Cushinga za pomocą metyraponu: dwa aktualne systematyczne przeglądy i 53 publikacje badań pierwotnych, w tym 16 badań retrospektywnych i 37 opisów indywidualnych przypadków. Jakość tych badań wg skali GRADE jest niska i bardzo niska. Zaletą tego rodzaju źródeł danych jest natomiast to, że skuteczność metyraponu badana była w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej i wyniki odpowiadają skuteczności praktycznej. Taki rodzaj badań może jednak podlegać czynnikom zakłócającym w kierunku faworyzowania wyników pozytywnych, np. błędom selekcji lub błędom publikacji.

Taki rodzaj badań może podlegać czynnikom zakłócającym w kierunku faworyzowania wyników pozytywnych, np. błędom selekcji lub błędom publikacji. Poziom dowodów jest bardzo niski,

Populację badaną należy uznać za reprezentatywną, ponieważ obejmuje ona pacjentów w różnym wieku (dzieci i dorosłych), u których występuje zespół Cushinga o różnej etiologii, zarówno ACTH-zależny, jak i ACTH-niezależny. Metyrapon był stosowany jako monoterapia albo w skojarzeniu z innymi lekami, najczęściej ketokonazolem (w bardzo ciężkich przypadkach hiperkortyzolemii), powodując normalizację poziomu kortyzolu u 60-80% chorych. Biochemicznej i hormonalnej poprawie towarzyszyła poprawa w zakresie objawów klinicznych, takich jak: depresja, cukrzyca lub nietolerancja glukozy, nadciśnienie tętnicze, osłabienie siły mięśniowej. Ponieważ działanie leku jest szybkie (poziom kortyzolu obniża się w ciągu 2 godzin od podania), może on być stosowany w ciężkim zespole Cushinga oraz w przypadkach, gdy konieczne jest leczenie ostrych powikłań. Czas stosowania metyraponu był różny w poszczególnych badaniach, co jest odzwierciedleniem różnych strategii terapeutycznych stosowanych w zespole Cushinga. Należy jednak podkreślić, że u wielu pacjentów długotrwale przyjmujących metyrapon utrzymywał się stan bezobjawowy.

Metyrapon jest dostępny na rynku europejskim od ponad 30 lat, post-marketingowe dane o bezpieczeństwie zawarte w dokumentach PSUR obejmują okres od stycznia 1990 r. do stycznia 2014 roku. W dokumentach PSUR opisano 517 działań niepożądanych, w tym 277 ciężkich zdarzeń niepożądanych i 235 nie-ciężkich zdarzeń niepożądanych, czyli średnio rocznie 13 ciężkich i 11 nie-ciężkich zdarzeń niepożądanych. Przegląd literatury (badania i opisy przypadków) wykazał, że metyrapon stosowano u 641 pacjentów w leczeniu zespołu Cushinga. W wielu badaniach nie obserwowano występowania działań niepożądanych, a w tych, w których działania niepożądane raportowano, były one łagodne i przemijające. Najczęściej występowały nudności, dyskomfort w

jamie brzusznej, wymioty, zawroty głowy, zmęczenie, senność, dezorientacja, wysypka, trądzik, hirsutyzm. Chociaż nadciśnienie tętnicze zazwyczaj poprawia się w czasie stosowania metyraponu, u pewnych pacjentów z wcześniej rozpoznany nadciśnieniem tętniczym obserwowano pogorszenie. Ogólnie działania niepożądane metyraponu związane są bezpośrednio z przyjęciem leku (nudności, wymioty, zawroty głowy, wysypka, sedacja, ból głowy) lub są wtórne do spowodowanej przez metyrapon zmiany syntezy steroidów, przede wszystkim wzrostu stężenia androgenów u kobiet w czasie długotrwałego stosowania (hirsutyzm, trądzik) i podwyższonego stężenia 11-deoksykortykosteronu (pogorszenie nadciśnienia tętniczego, obrzęki, hipokalemia). Niewydolności nadnerczy wskutek przedawkowania lub współistniejącego zakażenia można zapobiec przez monitorowanie stężenia kortyzolu, odpowiednie korygowanie dawek lub krótkotrwałe odstawienie leku i edukację pacjentów.

Jak wykazał systematyczny przegląd literatury metyrapon był również stosowany u kobiet w ciąży. W Charakterystyce produktu zaakceptowanej w Irlandii, Holandii i Polsce ciąża nie jest przeciwwskazaniem, ale stosowanie leku jest ograniczone w następujący sposób:

- Irlandia: metyrapon nie powinien być stosowany w czasie ciąży ponieważ lek ten może upośledzać biosyntezę steroidów u płodu,
- Holandia: ponieważ metyrapon może zmniejszać biosyntezę steroidów u płodu, lek ten nie powinien być stosowany w czasie ciąży, chyba że korzyści przeważają nad ryzykiem u płodu,
- Polska: metyrapon nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania (w takim przypadku należy monitorować ciśnienie krwi i odpowiednio leczyć nadciśnienie).

We Francji metyrapon jest przeciwwskazany w czasie ciąży. W świetle wyników przeglądu literatury przedstawionych w rozdziale 6.3., nawet jeśli liczba opisanych przypadków jest ograniczona, przeciwwskazanie do stosowania metyraponu w czasie ciąży nie wydaje się uzasadnione. Ponadto brak alternatywnej farmakoterapii dla tych pacjentek, ponieważ ketokonazol jest teratogeny.

Ponieważ włączone do analizy badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo metyraponu w przedmiotowym wskazaniu nie zawierały grupy kontrolnej, nie było możliwości porównania technologii wnioskowanej z żadnym komparatorem (ani bezpośrednio, ani pośrednio). Analiza kliniczna zawiera jednak wyniki badań dla pazyreotydu, uznanego za potencjalny komparator dla metyraponu w subpopulacji pacjentów z chorobą Cushinga. Pazyreotyd jest jedynym lekiem stosowanym w chorobie Cushinga ocenionym w randomizowanym badaniu. Wskaźnik odpowiedzi po

zastosowaniu pazyreotydu na podstawie danych z 3 badań (1 badanie randomizowane z otwartą fazą przedłużoną, 2 badania prospektywne, jednoramienne, otwarte, w tym jedno z fazą przedłużoną) wynosił 17-29% , a poziom wiarygodności dowodów oceniono na umiarkowany wg GRADE. Choć odsetek pacjentów z chorobą Cushinga, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i u których doszło do normalizacji stężenia kortyzolu w moczu był niski, pazyreotyd może wywierać korzystny wpływ u pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie powiodło się lub jest niewskazane. Mimo dużego ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych, pazyreotyd stanowi dla tych pacjentów jedyną opcję terapeutyczną.

Podsumowując należy stwierdzić, że korzyści ze stosowania metyraponu przeważają nad ryzykiem. Odpowiedź na leczenie jest podobna we wszystkich subpopulacjach bez względu na przyczynę zespołu Cushinga. Metyrapon powoduje szybkie i znamienne obniżenie stężenia kortyzolu w surowicy krwi i w moczu, a eukortyzolemię uzyskuje się u 60-80% leczonych. W porównaniu do ketokonazolu w tym samym wskazaniu stosunek korzyści do ryzyka metyraponu jest wyższy, ponieważ lek ten nie powoduje toksycznego uszkodzenia wątroby i interakcji lekowych, z wyjątkiem interakcji z paracetamolem. W porównaniu do pazyreotydu w subpopulacji pacjentów z chorobą Cushinga metyrapon poprawia kontrolę glikemii i zmniejsza liczbę pacjentów z cukrzycą względem wartości wyjściowych i umożliwia szybkie zmniejszenie poziomu kortyzolu, co prowadzi do poprawy biochemicznych i klinicznych objawów choroby.

## Załącznik 1

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

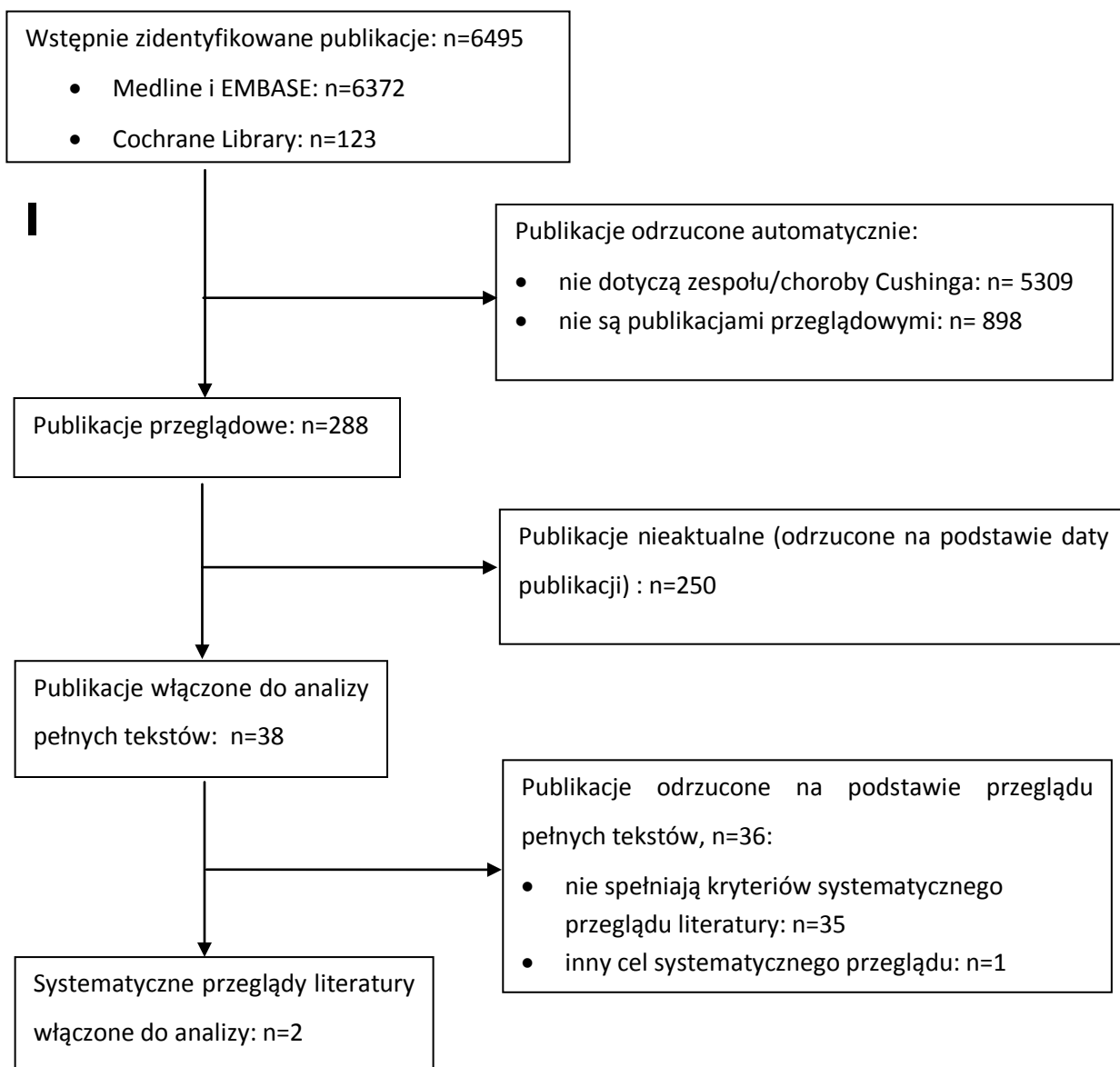
[Redacted text block]

█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█ █	█
█	█ █ █ █ █ █	█

█  
█

[Redacted text block]

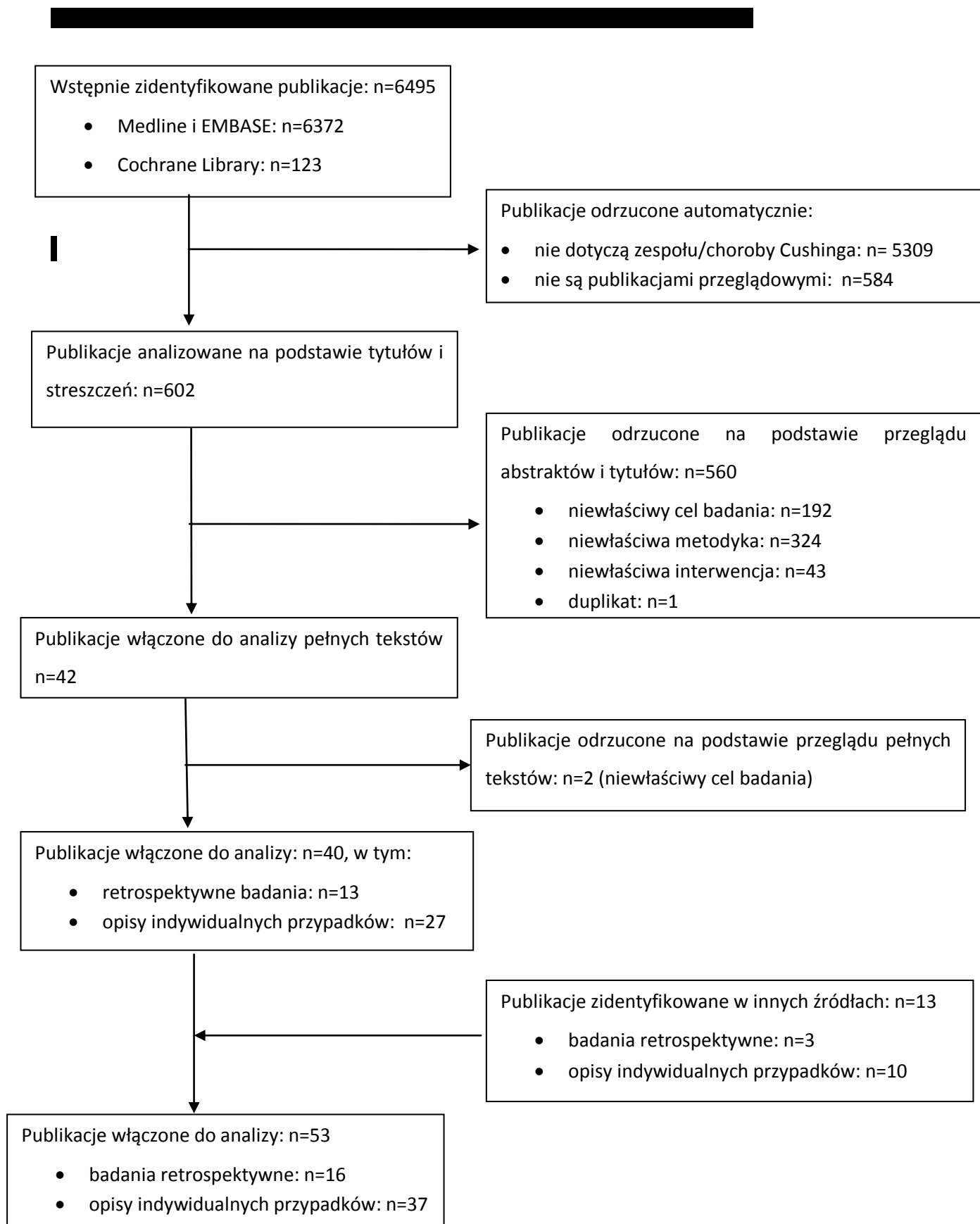
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] [Redacted] [Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] [Redacted] [Redacted]













[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of clinical data]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



**Kryteria włączenia badań:**

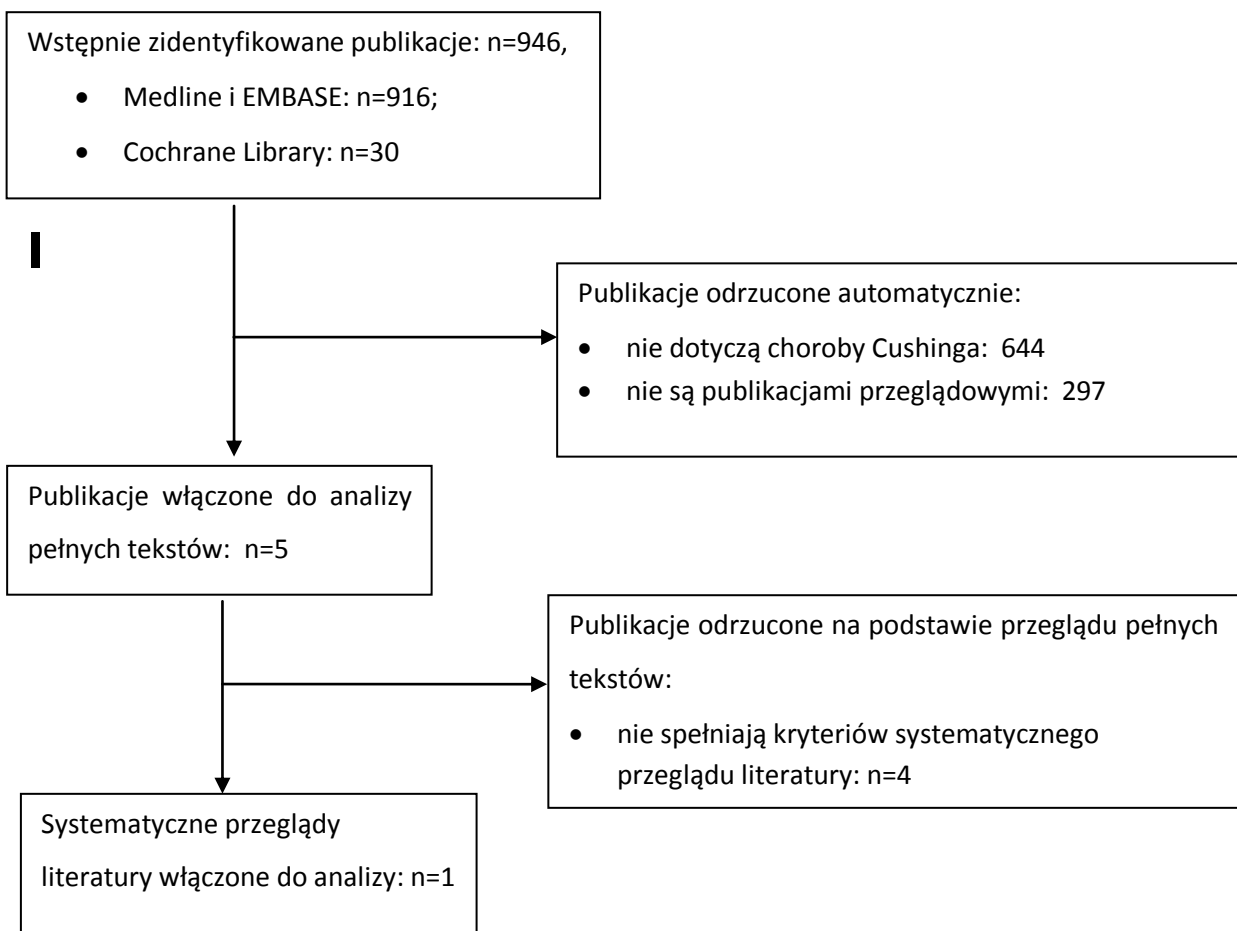
**populacja:** chorzy z chorobą Cushinga leczeni pazyreotydem

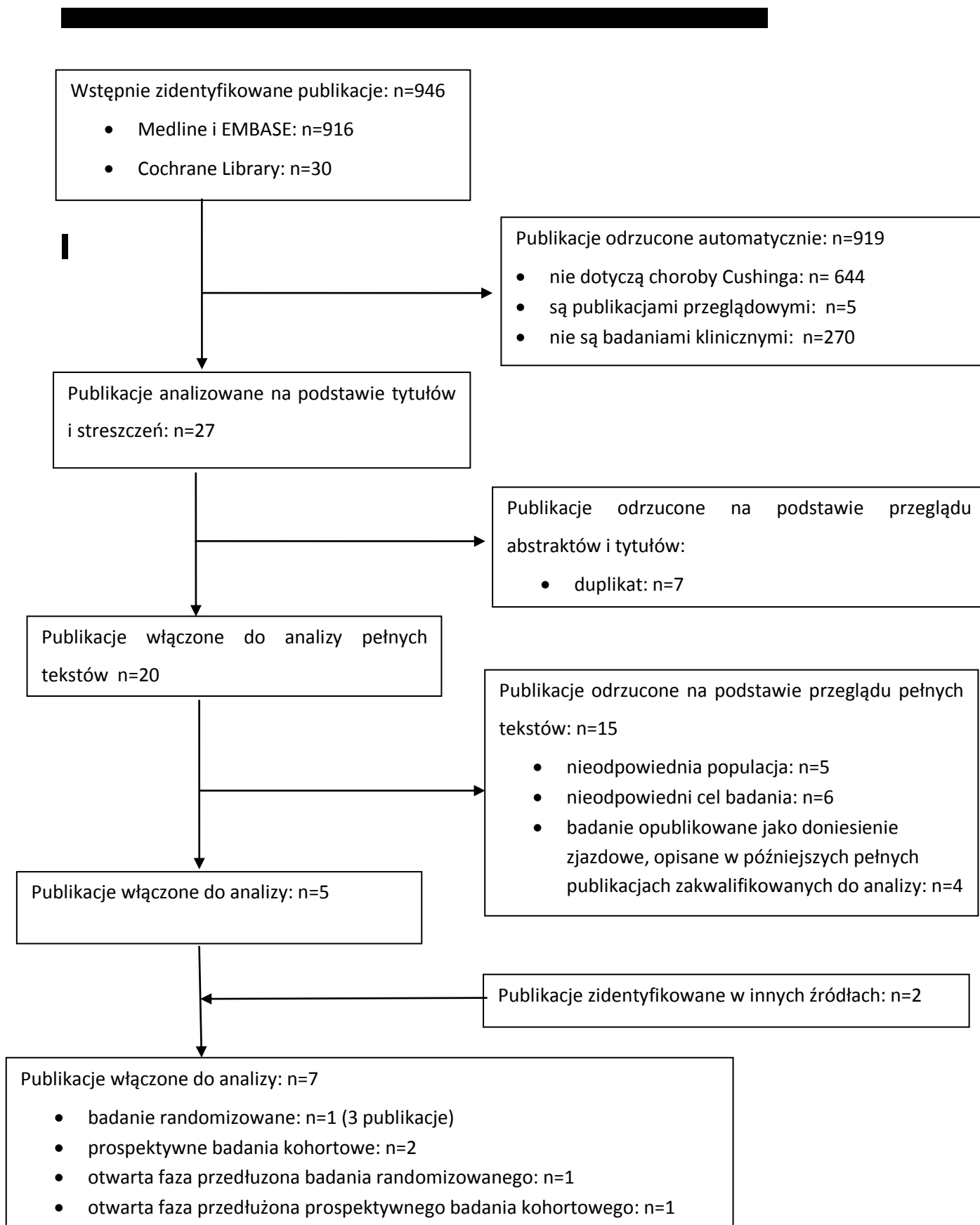
**metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny skuteczności leczenia pazyreotydem

**Kryteria wykluczenia badań:**

**populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia

**metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, publikacje, w których były niewystarczające dane do wykonania obliczeń w modelu





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]		
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]



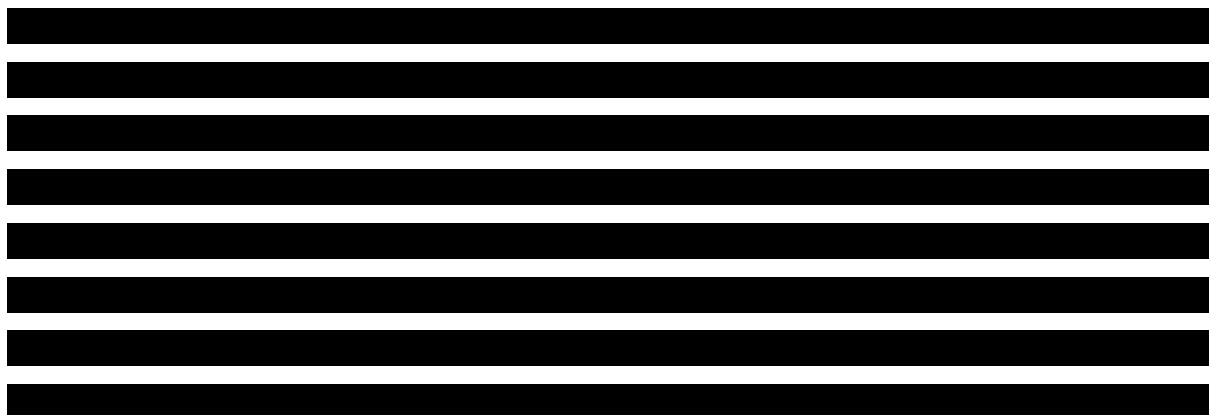
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

[Redacted text block]



[Redacted text block]

## Spis rycin



## Piśmiennictwo

Achong 2012

Achong N, D'Emden M, Fagermo N, Mortimer R. Pregnancy-induced Cushing's syndrome in recurrent pregnancies: Case report and literature review. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 2012; 52 (1): 96-100.

Anthony 1981

Anthony LB, Greco FA. Pneumocystis carinii pneumonia: a complication of Cushing's syndrome. Ann Intern Med. 1981 Apr; 94(4 pt1):488-9.

AOTM 2010

Wytycznymi Agencji Oceny technologii Medycznych, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Arlt 2008

Arlt A, Harbeck B, Anlauf M, Alkatout I, Klöppel G, Flösch UR, Bewig B, Mönig H. Fatal pneumocystis jirovecii pneumonia in a case of ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine carcinoma of the kidney. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2008 Oct;116(9):515-9.

Bakker 1998

Bakker RC, Gallas PR, Romijn JA, Wiersinga WM. Cushing's syndrome complicated by multiple opportunistic infections. J Endocrinol Invest. 1998 May;21(5):329-33.



Beardwell 1981

Beardwell CG, Adamson AR, Shalet SM Prolonged remission in florid Cushing's syndrome following metyrapone treatment *Clinical Endocrinology* 1981; 14: 485-492

Blanco 2006

Blanco C, Maqueda E, Rubio JA, Rodriguez A Cushing's syndrome during pregnancy secondary to adrenal adenoma : Metyrapone treatment and laparoscopic adrenalectomy. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 164-167

Boronat 2011

Boronat M, Marrero D, López-Plasencia Y, Barber M, Schamann Y, Nóvoa FJ. Successful outcome of pregnancy in a patient with Cushing's disease under treatment with ketoconazole during the first trimester of gestation. *Gynecol Endocrinol.* 2011 Sep;27(9):675-7. doi: 10.3109/09513590.2010.521268

Boscaro2009

Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, Glusman JE, Petersenn S, Reincke M, Snyder P, Tabarin A, Biller BM, Findling J, Melmed S, Darby CH, Hu K, Wang Y, Freda PU, Grossman AB, Frohman LA, Bertherat J. Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jan;94(1):115-22.

Boscaro 2014

Boscaro M. Bertherat J. Findling J. Fleseriu M. Atkinson A.B. Petersenn S. Schopohl J. Snyder P. Hughes G. Trovato A. Hu K. Maldonado M. Biller B.M.K. Extended treatment of Cushing's disease with pasireotide: Results from a 2-year, Phase II study. *Pituitary* (2014) 17:4 (320-326).

Cabezón 1999

Cabezón C, Bruno OD, Cohen M, García S, Gutman RA. Twin pregnancy in a patient with Cushing's disease *Fertility and Sterility* 1999; 72(2): 371-2

Child 1975

Child DF, Burke CW, Fraser TR. Short term control of Cushing's disease using drugs (aminoglutethimide),

metyrapone and replacement therapy . *Clinical Science and Molecular Medicine* 1975; 48:2.

Close 1993

Close CF, Mann MC, Watts JF, Taylor KG. ACTH-independent Cushing's syndrome in pregnancy with spontaneous resolution after delivery: control of the hypercortisolism with metyrapone *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39(3): 375-9.

Colao 2012

Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling J.W, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado L.R, Biller B.M.K. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *New England Journal of Medicine* 2012; 366(10): 914-924.

Comi 1998

Comi RJ, Gorden P Long-term medical treatment of ectopic ACTH syndrome *South Med J.* 1998 Nov; 91(11): 1014-8

Connell 1985

Connell JM, Cordiner J, Davies DL, Fraser R, Frier BM, McPherson SG. Pregnancy complicated by Cushing's syndrome: potential hazard of metyrapone therapy. Case report. Br J Obstet Gynaecol 1985; 92(11): 1192-5

Corcuff 2015

Corcuff JB, Young J, Masquefa-Giraud P, Chanson P, Baudin E, Tabarin A. Rapid control of severe neoplastic hypercortisolism with metyrapone and ketoconazole. Eur J Endocrinol. 2015 Apr;172(4):473-81. doi: 10.1530/EJE-14-0913.

Cook 1997

Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80

Daniel 2014

Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, et al. Effectiveness of metyrapone In 195 patients with Cushing's syndrome. Endocrine Abstracts 2014 34 OC6.5 | DOI:10.1530/endoabs.34.OC6.5. <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0034/ea0034oc6.5.htm>

Dickstein 1986

Dickstein G, Lahav M, Shen-Orr Z, Edoute Y, Barzilai D Primary therapy for Cushing's disease with metyrapone. JAMA. 1986 Mar 7; 255(9): 1167-9

Doi 2010

Doi M, Sugiyama T, Izumiyama H, Yoshimoto T, Hirata Y. Clinical features and management of ectopic ACTH syndrome at a single institute in Japan. Endocr J. 2010; 57(12): 1061-9

Donckier 1986

Donckier J, Burrin JM, Ramsay ID, Joplin GF Successful control of Cushing's disease in the elderly with long term metyrapone Postgraduate Medical Journal 1986; 62:727-730

EMA 2014

Signifor EMA/633284/2014 EMEA/H/C/002052 .

[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR -  
\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002052/WC500128059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002052/WC500128059.pdf)

Fasshauer 2006

Fasshauer M, Lincke T, Witzigmann H, Kluge R, Tannapfel A, Moche M, Buchfelder M, Petersenn S, Kratzsch J, Paschke R, Koch CA Ectopic Cushing' syndrome caused by a neuroendocrine carcinoma of the mesentery. BMC Cancer. 2006 Apr 27; 6: 108

FDA 2015-05-24

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/200677s002lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/200677s002lbl.pdf)

Feelders 2010.

Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, Romijn JA, Netea-Maier RT, Hermus AR, Zelissen PM, van Heerebeek R, de Jong FH, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ, Lamberts SW. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. N Engl J Med. 2010 3;362(19):1846-8.

Findling 1986

Findling JW, Buggy BP, Segerson TP, Raff H. Pneumocystis carinii pneumonia complicating intermittent Cushing's syndrome. Wis Med J. 1986 Sep;85(9):23-5.

Fulkerson 1984

Fulkerson WJ, Newman JH. Endogenous Cushing's syndrome complicated by *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am Rev Respir Dis*. 1984 Jan;129(1):188-9.

Gabalec 2011

Gabalec F, Zavrelová A, Havel E, Cerman J Jr, Radocha J, Sviliás I, Cáp J. *Pneumocystis pneumonia* during medicamentous treatment of Cushing's syndrome—a description of two cases. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2011;54(3):127-30.

Gadelha 2014

Gadelha MR, Neto LV. Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review. *Clin Endocrinol* 2014, 80: 1-12.

Gartner 1993

Gartner LA, Voorhess ML Adrenocorticotrophic hormone--producing thymic carcinoid in a teenager *Cancer*. 1993 Jan 1; 71(1): 106-11

Gillis 2008

Gillis D, Rösler A, Hannon TS, Koplewitz BZ, Hirsch HJ Prolonged remission of severe Cushing syndrome without adrenalectomy in an infant with McCune-Albright syndrome *J Pediatr*. 2008 Jun; 152(6): 882-4,.

Gormley 1982

Gormley MJ, Hadden DR, Kennedy TL, Montgomery DA, Murnaghan GA, Sheridan B. Cushing's syndrome in pregnancy-treatment with metyrapone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 16(3): 283-93

GRADE 2004

GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations, BMJ 2004; 328:1490

Graham 1984

Graham BS and Tucker WS Jr. Opportunistic infections in endogenous Cushing's syndrome. Ann Intern Med. 1984 Sep; 101(3):334-8.

Grunenberger 1997

Grunenberger F, Schlienger J-L, Vogel T, Sapin R. A serious allergic reaction to metyrapone . European Journal of Internal Medicine. 1997; 8: 251-252

Halioui-Louhaichi 2005

Halioui-Louhaichi S. Azzabi O. Nefzi L. Ben Hariz M. Ben Mrad N. Ben Ammar B. Maherzi A. Treatment with metyrapone of Cushing's syndrome revealing McCune-Albright Syndrome. Archives de Pediatrie 2005, 12 (7): 1120-1123

Hana 2001

Hana V, Dokoupilova M, Marek J, Plavka R Recurrent ACTH-independent Cushing's syndrome in multiple pregnancies and its treatment with metyrapone Clinical Endocrinology 2001; 54: 277-281

Harries-Jones 1990

Harries-Jones R, Overstall P. Metyrapone-induced alopecia Postgrad Med J. 1990; 66: 584

Inagaki 2002

Inagaki M, Akizuki N, Kugaya A, Fujii H, Akechi T, Uchitomi Y Metyrapone for Cushing's syndrome Am J Psychiatry. 2002 Jul; 159(7): 1246

Jadad 1996

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996; 17(1):1-1.

Jeffcoate 1977

Jeffcoate WJ, Rees LH, Tomlin S, Jones AE, Edwards CR, Besser GM. Metyrapone in long-term management of Cushing's disease. Br Med J. 1977 Jul 23; 2(6081): 215-7

Jeffcoate 1979

Jeffcoate WJ, Silverstone JT, Edwards CR, Besser GM. Psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: response to lowering of plasma cortisol. Q J Med. 1979 Jul; 48(191): 465-72

Kamenický 2011

Kamenický P, Droumaguet C, Salenave S, Blanchard A, Jublanc C, Gautier JF, Brailly-Tabard S, Leboulleux S, Schlumberger M, Baudin E, Chanson P, Young J. Mitotane, metyrapone, and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Sep; 96(9): 2796-804

Kammer 1979

Kammer H, Barter M Spontaneous remission of Cushing's disease. A case report and review of the literature Am J Med. 1979 Sep; 67(3): 519-23

Kanno 2005

Kanno K, Morokuma Y, Tateno T, Hirono Y, Taki K, Osamura RY, Hirata Y. Olfactory neuroblastoma causing ectopic ACTH syndrome. *Endocr J.* 2005 Dec; 52(6): 675-81

Kasperlik-Zaluska 2000

Kasperlik-Zaluska, AA., Szczupacka, I, Leszczynska-Bystrzanowska, J, Drus-Przybyszewska, G. Pregnancy-dependent Cushing's syndrome in three pregnancies. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000; 107: 810-812

Kim 2000

Kim DS, Park SK, Choi WH, Kim TW, Choi YY, Jeon SC, Ryu JS. Pneumocystis carinii pneumonia associated with a rapid reduction of cortisol level in a patient with ectopic ACTH syndrome treated by octreotide and ketoconazole. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000;108(2):146-50.

Klibanski 2006

Klibanski A, Stephen AE, Greene MF, Blake MA, Wu CL. Case 36-2006: A 35-year-old pregnant woman with new hypertension. *N Engl J Med* 2006; 355:2237-45

Lim 2013

Lim WH, Torpy DJ, Jeffries WS. The medical management of Cushing's syndrome during pregnancy. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2013, 168:1 (1-6)



Lindsay 2005

Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK Cushing's syndrome during pregnancy: Personal experience and review of the literature J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 3077-3083

Littley 1990

Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Sutton ML Long-term follow-up of low-dose external pituitary irradiation for Cushing's disease Clinical Endocrinology 1990; 33: 445-455 .

MacKenzie-Feder 2013

MacKenzie-Feder J.M. Bourdeau I. Vallette S. Beauregard H. Ste-Marie L.-G. Lacroix A. Pasireotide monotherapy in Cushing's disease: A single-centre experience with 5-year extension of phase III trial. Endocrine Reviews 2013; 34:3 SUPPL. 1.

MacKenzie Feder 2014

MacKenzie Feder J. Bourdeau I. Vallette S. Beauregard H. Ste-Marie L.-G. Lacroix A. Pasireotide monotherapy in Cushing's disease: a single-centre experience with 5-year extension of phase III Trial. Pituitary 2014; 17(6): 519

Monaghan 2011

Monaghan PJ, Owen LJ, Trainer PJ, Brabant G, Keevil BG, Darby D. Comparison of serum cortisol measurement by immunoassay and liquid chromatography-tandem mass spectrometry in patients receiving the 11 $\beta$ -hydroxylase inhibitor metyrapone. Ann Clin Biochem. 2011 Sep; 48(Pt 5): 441-6

Mundra 2010

Mundra V, Solorzano CC, DeSantis P. Cushing syndrome: a rare occurrence in pregnancy. Endocrinologist 2010;20:165–7

Murray 2013

Murray RD, Forsythe A, Siva V, Oliver N, Rojas-Farreras S, Roset M. Treatment patterns and burden of illness of Cushing's disease in the United Kingdom: real world data from clinical practice research datalink (CPRD). Value in Health 2013, 16:7 (A452)

Obinata 2008

Obinata D, Yamaguchi K, Hirano D, Yoshida T, Soma M, Takahashi S Preoperative management of Cushing's syndrome with metyrapone for severe psychiatric disturbances ,Int J Urol. 2008 Apr; 15(4): 361-2

Ohmori 2007

Ohmori N, Nomura K, Ohmori K, Takano K .Preclinical Cushing's disease characterized by massive adrenal hyperplasia and hormonal changes after three years of metyrapone therapy Endocr J. 2007 Jun; 54(3): 391-7

Omori 2001

Omori N, Nomura K, Omori K, Takano K, Obara T . Rational, effective metyrapone treatment of ACTH-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia (AIMAH). Endocr J. 2001 Dec; 48(6): 665-9

Oosterhuis 2007

Oosterhuis JK, van den Berg G, Monteban-Kooistra WE, Ligtenberg JJ, Tulleken JE, Meertens JH, Zijlstra JG. Life-threatening Pneumocystis jirovecii pneumonia following treatment of severe Cushing's syndrome Neth J Med 2007; 65(6): 215-7

Owen 2010

Owen LJ, Halsall DJ, Keevil BG. Cortisol measurement in patients receiving metyrapone therapy.

Ann Clin Biochem. 2010 Nov; 47(Pt 6): 573-5.

Pivonello 2014

Pivonello R. Petersenn S. Newell-Price J. Findling J.W. Gu F. Maldonado M. Trovato A. Hughes G. Salgado L.R. Lacroix A. Schopohl J. Biller B.M.K. Pasireotide treatment significantly improves clinical signs and symptoms in patients with Cushing's disease: Results from a Phase III study. Clinical Endocrinology 2014; 81(3): 408-417.

Ross 1979

Ross WM, Evered DC, Hunter P, Benaim M, Cook D, Hall R. Treatment of Cushing's disease with adrenal blocking drugs and megavoltage therapy to the pituitary. Clin Radiol. 1979 Mar; 30(2): 149-53

Rozporządzenia MZ 2012

Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

Sarlis 2000

Sarlis NJ, Chanock SJ, Nieman LK. Cortisolemic indices predict severe infections in Cushing syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropin. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Jan;85(1):42-7.

Sharma 2012

Sharma ST, Nieman LK Prolonged remission after long-term treatment with steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion – Case Reports European Journal of Endocrinology. March 2012; 166(3): 531-536

Sharma 2013

Sharma ST, Nieman LK. Efficacy and Safety of Metyrapone in ACTH-dependent Cushing's Syndrome 2013 (Abstract)

Shaw 2002

Shaw JA, Pearson DW, Krukowski ZH, Fisher PM, Bevan JS. Cushing's syndrome during pregnancy: curative adrenalectomy at 31 weeks gestation Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 105(2): 189-91

Storr 2004

Storr HL, Mitchell H, Swords FM, Main KM, Hindmarsh PC, Betts PR, Shaw NJ, Johnston DI, Clark AJ, Reznick RH, Grossman AB, Savage MO. Clinical features, diagnosis, treatment and molecular studies in paediatric Cushing's syndrome due to primary nodular adrenocortical hyperplasia. Clin Endocrinol (Oxf). 2004 Nov; 61(5): 553-9

Sugawara 1977

Sugawara M, Hagen GA. Ectopic ACTH syndrome due to salivary gland adenoid cystic carcinoma Arch Intern Med. 1977 Jan; 137(1): 102-5

Thorén 1985

Thorén M, Adamson U, Sjöberg HE. Aminoglutethimide and metyrapone in the management of Cushing's syndrome. Acta Endocrinol (Copenh). 1985 Aug; 109(4): 451-7

#### Traina 2013

Traina AN, Farr A, Malik R, Bingham RJ. Metyrapone for long-term medical management of Cushing's syndrome. Case Reports in Endocrinology 2013, Article Number: 782068

#### Valassi 2011

Valassi E, Santos A, Yaneva M, Tóth M, Strasburger CJ, Chanson P, Wass JA, Chabre O, Pfeifer M, Feelders RA, Tsagarakis S, Trainer PJ, Franz H, Zopf K, Zacharieva S, Lamberts SW, Tabarin A, Webb SM; ERCUSYN Study Group. The European Registry on Cushing's Syndrome: 2-year Experience. Baseline Demographic and Clinical Characteristics. Eur J Endocrinol. 2011 Sep; 165(3): 383-92.

#### Valassi 2012

Valassi E, Crespo I, Gich I, Rodríguez J, Webb SM. A reappraisal of the medical therapy with steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Apr 25

#### Valassi 2014

Valassi E, et al., Diagnostic and therapeutic outcome in ERCUSYN: Preliminary report in over 1000 patients. Endocrine abstracts 2014, 25. ISSN 1479-6948; 16 ECE 3-7 maja 2014, Wrocław. <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0035/ECE2014AbstractBook.pdf>

#### van den Bosch 2014

van den Bosch, O.F., A.M. Stades, and P.M. Zelissen, Increased long-term remission after adequate medical cortisol suppression therapy as presurgical treatment in Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf), 2014. **80**(2): p. 184-90.

Verhelst 1991

Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, Perry L, Rees LH, Grossman AB, Wass JA, Besser GM. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991 Aug; 35(2): 169-78

Wallace 1996

Wallace C, Toth EL, Lewanczuk RZ, Siminoski K. Pregnancy-induced Cushing's syndrome in multiple pregnancies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 81(1):15-21

Webb 2014

Webb SM, Ware JE, Forsythe A, Yang M, Badia X, Nelson LM, Signorovitch JE, McLeod L, Maldonado M, Zgliczynski W, de Block C, Portocarrero-Ortiz L, Gadelha M. Treatment effectiveness of pasireotide on health-related quality of life in patients with Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2014 Jul;171(1):89-98. doi:10.1530/EJE-13-1013.

Yoshida 2012

Yoshida M, Umeda H, Iwama S, Nakayama S, Miyata M, Ogawa K, Maeda H, Oiso Y Assessment of long-term efficacy and safety of metyrapone monotherapy in a patient with ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia . *Endocrine*. 2012; 41: 160-161