

# Metopirone® (Metyrapon) W LECZENIU ZESPOŁU CUSHINGA

ANALIZA KLINICZNA - uzupełnienie  
WERSJA 1.2.

---

[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:.....	6
Analiza kliniczna.....	8
1. Cel analizy .....	8
2. Metodyka analizy .....	8
2.1. Źródła danych.....	8
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	8
2.3. Strategia wyszukiwania.....	10
2.4. Selekcja odnalezionych badań .....	10
2.5. Ocena jakości badań .....	10
3. Badania włączone na podstawie przeglądu systematycznego .....	11
3.1. Badania wtórne – przeglądy systematyczne.....	11
3.2. Badania pierwotne metyraponu .....	13
4. Ocena skuteczności klinicznej (praktycznej) metyraponu.....	16
4.1. Choroba Cushinga .....	18
4.2. Guz nadnerczy .....	18
4.3. Zespół ektopowego wydzielania ACTH.....	18
4.4. Inne przyczyny.....	19
4.5. Analiza w subpopulacjach: pacjenci pediatryczni .....	19
4.6. Analiza w subpopulacjach: kobiety w ciąży.....	20
5. Działania niepożądane metyraponu raportowane w opublikowanych badaniach.....	20
6. Podsumowanie .....	21
Załącznik 1 .....	23
1.1. Wyszukiwanie badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo metyraponu .....	23
Załącznik 2 .....	27
2.1. Skale ocen jakości badań .....	27
Spis Tabel .....	30

Spis rycin .....	31
Piśmiennictwo .....	32

## Indeks skrótów

ACTH	hormon adrenokortykotropowy
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznej
BD	brak danych
CRH	hormon uwalniający kortykotropinę ( <i>Corticotropin-releasing Hormone</i> )
dl	decylitr
g	gram
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
h	godzina
HTA	ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
L	litr
K	kobiety
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
pg	pikogram
PICOS	schemat: populacja, interwencja, komparator, wynik, metodyka badania
pmol	pikomol
UFC	wolny kortyzol w moczu

## Streszczenie:

**Cel:** Celem uzupełnienia analizy klinicznej jest aktualizacja oceny skuteczności i bezpieczeństwa metyraponu stosowanego w leczeniu ACTH-zależnego i ACTH-niezależnego zespołu Cushinga. Alternatywą do porównania jest brak leczenia farmakologicznego.

**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, obejmując okres 1. 01.2016- 24.06 2016 r. Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określone a priori w protokole przeglądu systematycznego.

**Wyniki:** W ramach uzupełnienia przeglądu systematycznego medycznych baz danych odnaleziono łącznie 9 publikacji dotyczących terapii ACTH-zależnego i ACTH-niezależnego zespołu Cushinga za pomocą metyraponu: 1 wytyczne oparte na systematycznym przeglądzie literatury (2 publikacje) i 7 opisów indywidualnych przypadków. Jakość tych badań wg skali GRADE jest 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.

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, powodując normalizację poziomu kortyzolu u 5 z 7 opisanych chorych (71%). Biochemicznej i hormonalnej poprawie towarzyszyła poprawa w zakresie objawów klinicznych. 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 1 jednego z pacjentów długotrwale przyjmującego metyrapon (30 mies.) przez 12 lat obserwacji utrzymuje się stan bezobjawowy.

Metyrapon był również bezpiecznie stosowany u kobiety w ciąży: okazał się nieskuteczny w obniżaniu hiperkortyzolemii spowodowanej guzem nadnerczy, ale nie spowodował też działań niepożądanych. Jedyne raportowane we włączonych do analizy badaniach działanie niepożądane było zaostreniem

idiopatycznego zwłóknienia płuc w wyniku normalizacji kortyzolemii w przebiegu zespołu Cushinga spowodowanego ektopowym wydzielaniem ACTH przez raka płuca. Przypadek ten sugeruje, że idiopatyczne zwłóknienie płuc współistniejące z zespołem Cushinga może być zaostrome po skorygowaniu stężenia kortyzolu we krwi, dlatego jeśli konieczne jest skorygowanie kortyzolemii, zaleca się jednocześnie monitorowanie stężenia kortyzolu i klinicznego przebiegu idiopatycznego zwłóknienia płuc.

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). 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 71% leczonych.

**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 71% leczonych.

## Analiza kliniczna

### 1. Cel analizy

Celem uzupełnienia analizy klinicznej jest aktualizacja oceny skuteczności i bezpieczeństwa metyraponu stosowanego w leczeniu ACTH-zależnego i ACTH-niezależnego zespołu Cushinga. Alternatywą do porównania jest brak leczenia farmakologicznego.

### 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.

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
  - 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 w okresie 1.01 2016 – 24.06.2016 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 poglądowe

### 2.3. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy z zespołem Cushinga) oraz interwencji badanej (metyrapon). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatora. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings (MeSH)* i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w ZAŁĄCZNIKU 1.

### 2.4. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i Cochrane Library 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 2 przedstawiono wzór skali (tab.2.1).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [GRADE 2004] (wzór skali przedstawiono w ZAŁĄCZNIKU 2; tab 2.2). Doniesienia naukowe klasyfikowano według hierarchii dowodów przedstawionej w ZAŁĄCZNIKU 2; tab 2.3).

### 3. Badania włączone na podstawie przeglądu systematycznego

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, EMBASE, Cochrane Library) odnaleziono 25 publikacji w formie tytułów i abstraktów dotyczących metyraponu.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 wytyczne oparte na systematycznym przeglądzie literatury [Baroni 2016 Baroni 2016a] (2 publikacje) oraz 7 publikacji będących opisami indywidualnych przypadków.

Strategie wyszukiwania i poszczególne etapy wyboru publikacji odnalezionych w głównych bazach danych wraz z przyczynami odrzucenia przedstawiono w ZAŁĄCZNIKU 1. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy osobami doknującymi analizy wynosił 0,96, natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów był równy 1. Przyczyny wykluczenia poszczególnych badań na podstawie przeglądu pełnych tekstów przedstawiono w ZAŁĄCZNIKU 1.

#### 3.1. Badania wtórne – przeglądy systematyczne

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznych zidentyfikowano 1 wytyczne oparte na systematycznym przeglądzie literatury [Baroni 2016, Baroni 2016a]. Metoda przeprowadzania systematycznego przeglądu literatury nie została opisana, przegląd systematyczny ma charakter przeglądu narracyjnego, ponieważ ilościowa synteza danych nie była możliwa.

Wytyczne dotyczą leczenia hiperglikemii związanej z zespołem Cushinga lub akromegalią. Rekomendacje i poziom dowodów zaklasyfikowano według definicji przedstawionych w tabeli 1 i tabeli 2. W rozdziale opisującym skuteczność farmakoterapii w leczeniu hiperglikemii związanej z zespołem Cushinga podsumowano dostępne dowody dotyczące metyraponu i stwierdzono, że lek ten w dawkach 250 mg – 4500 mg/d może poprawić metabolizm glukozy u chorych z zespołem Cushinga (rekomendacja klasy I, poziom dowodów C). Kasyfikację rekomendacji i dowodów przedstawiono w tab.1 i 2.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

## 3.2. Badania pierwotne metyraponu

### 3.2.1 Metodyka

Badania pierwotne dotyczące skuteczności metyraponu w leczeniu zespołu Cushinga mają charakter opisów indywidualnych przypadków. Jakość tych badań wg skali GRADE jest bardzo niska (tab.3). 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.

Tabela 3. Metodyka badań włączonych do analizy 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]

### 3.2.2. Populacja

Badana populacja jest różnorodna, tak jak różnorodne są przyczyny zespołu Cushinga. Liczba opisanych indywidualnych przypadków wynosi 7. Podstawową charakterystykę tej populacji przedstawiono w tabeli 4, a szczegółową w tabeli 5.

Tabela 4. Charakterystyka populacji pacjentów włączonych do opisów przypadków uwzględnionych w uzupełnieniu analizy 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]

Tabela 5. Szczegółowa charakterystyka populacji pacjentów włączonych do badań i opisów przypadków uwzględnionych w uzupełnieniu analizy klinicznej metyraponu

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


ACTH: hormon adrenokortykotropowy; CRF: hormon uwalniający kortykotropinę; 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. Szczegółowe dane na temat zastosowanych interwencji przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Interwencje stosowane w opisach przypadków uwzględnionych w uzupełnieniu analizy klinicznej metyraponu



ACTH: hormon adrenokortykotropowy; CRF: hormon uwalniający kortykotropinę; d: doba;

### 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).

## 4. Ocena skuteczności klinicznej (praktycznej) metyraponu.

Wyniki uzyskane w opisach indywidualnych przypadków włączonych do analizy przedstawiono w tabeli 7. Ponieważ skuteczność metyraponu badana była w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, wyniki tych badań odpowiadają skuteczności praktycznej.

Tabela 7. Interwencje stosowane w opisach przypadków uwzględnionych w uzupełnieniu analizy klinicznej metyraponu




Metopirone® (Metyrapon) w leczeniu zespołu Cushinga – uzupełnienie analizy klinicznej



ACTH: hormon adrenokortykotropowy; CRF: hormon uwalniający kortykotropinę; d: doba; dz: dziennie; h: godzina, l: litr; dl: decylitr; mg: miligram; µg : mikrogram; pg: pikogram

#### 4.1. Choroba Cushinga

Tylko jeden opis przypadku dotyczył pacjentki z chorobą Cushinga i współistniejącą hiperprolaktynemią [Shirashi 2016]. Leczenie metyraponem w dawce 250-1250 mg/d przez 6 miesięcy było u tej chorej nieskuteczne, natomiast stężenie prolaktyny zmniejszyło się pod wpływem stosowania bromokryptyny.

#### 4.2. Guz nadnerczy

Do analizy włączono 1 opis przypadku gruczolaka nadnerczy u pacjentki będącej w ciąży [Martinez-Garcia 2016]. 7-dniowe leczenie metyraponem było nieskuteczne, stężenie kortyzolu w moczu pozostało na poziomie 3200 µg/24 h. Objawy ustąpiły po wykonaniu laparoskopowej adrenalectomii.

#### 4.3. Zespół ektopowego wydzielania ACTH

Do analizy włączono opisy 3 pacjentów z zespołem ektopowego wydzielania ACTH [Ohara 2016, Sakuma 2016, Scatola 2016]. Zespół ektopowego wydzielania ACTH jest następstwem pozaprzysadkowego wydzielania ACTH, głównie przez nowotwory złośliwe o bardzo różnej lokalizacji. U pacjentów włączonych do analizy nowotworami wydzielającymi ACTH były: zaawansowany rak płuca [Ohara 2016], guz chromochłonny nadnerczy [Sakuma 2016] oraz przerzut guza neuroendokrynnego [Scatola 2016].

Dawki metyraponu stosowane u tych pacjentów wynosiły od 750 g do 6,0 g/d, u 2 pacjentów uzyskano kontrolę biochemiczną i ustąpienie objawów cushingoidalnych, u jednego pacjenta nastąpiło obniżenie stężenia kortyzolu i ACTH, a objawy ustąpiły po wykonaniu lewostronnej adrenalectomii. Jeden z pacjentów, u których skorygowano hiperkortyzolemię zmarł z powodu zaostżenia idiopatycznego zwłóknienia płuc [Ohara 2016].

Rokowanie i leczenie zespołu ekotopowego wydzielania ACTH zależą od rodzaju guza i zaawansowania nowotworu. Podstawową metodą postępowania w leczeniu zespołu ekotopowego 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.

#### 4.4. Inne przyczyny

Jeden raport dotyczy zastosowania metyraponu w przypadku zespołu McCune-Albrighta [Halioui-Louhaichi 2016]. Metyrapon stosowany był w monoterapii przez 3 lata, uzyskano normalizację stężenia kortyzolu i remisję kliniczną, trwającą przez czas 12 letniej obserwacji.

U jednego opisanego pacjenta z pheochromocytoma hiperkortyzolemia była spowodowana ekotopowym wydzielaniem CRF [Lois 2016]. Metyrapon w dawce 750 mg 3 razy dziennie przez 8 tygodni spowodował szybką odpowiedź biochemiczną (nieoznaczalny wolny kortyzol w moczu) i kliniczną, objawy ustąpiły po wykonaniu prawostronnej adrenalectomii.

#### 4.5. Analiza w subpopulacjach: pacjenci pediatryczni

Tylko w jednej publikacji opisano przypadek pediatryczny: hiperkortyzolemię w przebiegu zespołu McCune-Albrighta [Halioui-Louhaichi 2016]. Metyrapon stosowany był w monoterapii przez 3 lata, uzyskano normalizację stężenia kortyzolu i remisję kliniczną, trwającą przez czas 12 letniej obserwacji.

W tabeli 8 przedstawiono dane, które dotyczą 1 pacjenta pediatrycznego opisanego w badaniach zakwalifikowanych do analizy. Dawka metyraponu wynosi od 250 mg/d.

Tabela 8. Wyniki uzyskane u pacjentów pediatrycznych leczonych metyraponem z powodu zespołu Cushinga

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

d: doba; K: kobiety;

#### 4.6. Analiza w subpopulacjach: kobiety w ciąży

Opisano 1 przypadek zespołu Cushinga u kobiety w III trymestrze ciąży, którego przyczyną był guz nandnercza prawego [Martinez Garcia 2016]. Metyrapon stosowany przez tydzień nie był skuteczny – stężenie kortyzolu w moczu utrzymywało się na poziomie 3200 µg/24 h. Objawy ustąpiły po wykonaniu laparoskopowo lewostronnej adrenalectomii w 29 tygodniu ciąży. Przebieg pooperacyjny był bez powikłań. W 33 tygodniu ciąży urodziło się zdrowe dziecko płci męskiej o masie ciała 2270 g, bez objawów wirylizacji.

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

Tylko w jednym badaniu opisano działanie niepożądane metyraponu, stosowanego w celu kontroli hiperkortyzolemii spowodowanej ektopowym wydzielaniem ACTH u pacjenta z zaawansowanym rakiem płuca [Ohara 2016]. Kontrola kortyzolemii przyczyniła się prawdopodobnie do zaostrzenia idiopatycznego zwłóknienia płuc i pacjent zmarł z powodu niewydolności oddechowej. Przypadek ten sugeruje, że idiopatyczne zwłóknienie płuc współistniejące z zespołem Cushinga może być zaostrzone po skorygowaniu stężenia kortyzolu we krwi, dlatego jeśli konieczne jest skorygowanie kortyzolemii, zaleca się jednoczesne monitorowanie stężenia kortyzolu i klinicznego przebiegu idiopatycznego zwłóknienia płuc.

## 6. 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 hiperglikemia występuje u większości przyjmujących ten lek chorych).

W ramach uzupełnienia przeglądu systematycznego medycznych baz danych odnaleziono łącznie 8 publikacji dotyczących terapii ACTH-zależnego i ACTH-niezależnego zespołu Cushinga za pomocą metyraponu: 1 wytyczne oparte na systematycznym przeglądzie literatury i 7 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.

Populację badaną należy uznać za reprezentatywną, ponieważ obejmuje ona pacjentów w różnym wieku (dzieci i dorosłych), u których występuje zespół Cushinga o różnej etiologii. Metyrapon był stosowany jako monoterapia, powodując normalizację poziomu kortyzolu u 5 z 7 opisanych chorych (71%). Biochemicznej i hormonalnej poprawie towarzyszyła poprawa w zakresie objawów klinicznych. 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 (od 5 dni do 30 miesięcy), co jest odzwierciedleniem różnych strategii terapeutycznych stosowanych w zespole Cushinga. Należy jednak podkreślić, że u 1 jednego z pacjentów długotrwale przyjmującego metyrapon (30 mies.) przez 12 lat obserwacji utrzymuje się stan bezobjawowy.

Metyrapon był również bezpiecznie stosowany u kobiety w ciąży: okazał się nieskuteczny w obniżaniu hiperkortyzolemii spowodowanej guzem nadnerczy, ale nie spowodował też działań niepożądanych. Jedyne raportowane we włączonych do analizy badaniach działanie niepożądane było zaostrzeniem idiopatycznego zwłóknienia płuc w wyniku normalizacji kortyzolemii w przebiegu zespołu Cushinga spowodowanego ektopowym wydzielniem ACTH przez raka płuca. Przypadek ten sugeruje, że idiopatyczne zwłóknienie płuc współistniejące z zespołem Cushinga może być zaostrzone po skorygowaniu stężenia kortyzolu we krwi, dlatego jeśli konieczne jest skorygowanie kortyzolemii, zaleca się jednoczesne monitorowanie stężenia kortyzolu i klinicznego przebiegu idiopatycznego zwłóknienia płuc.

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). 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 71% leczonych.

## Załącznik 1

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

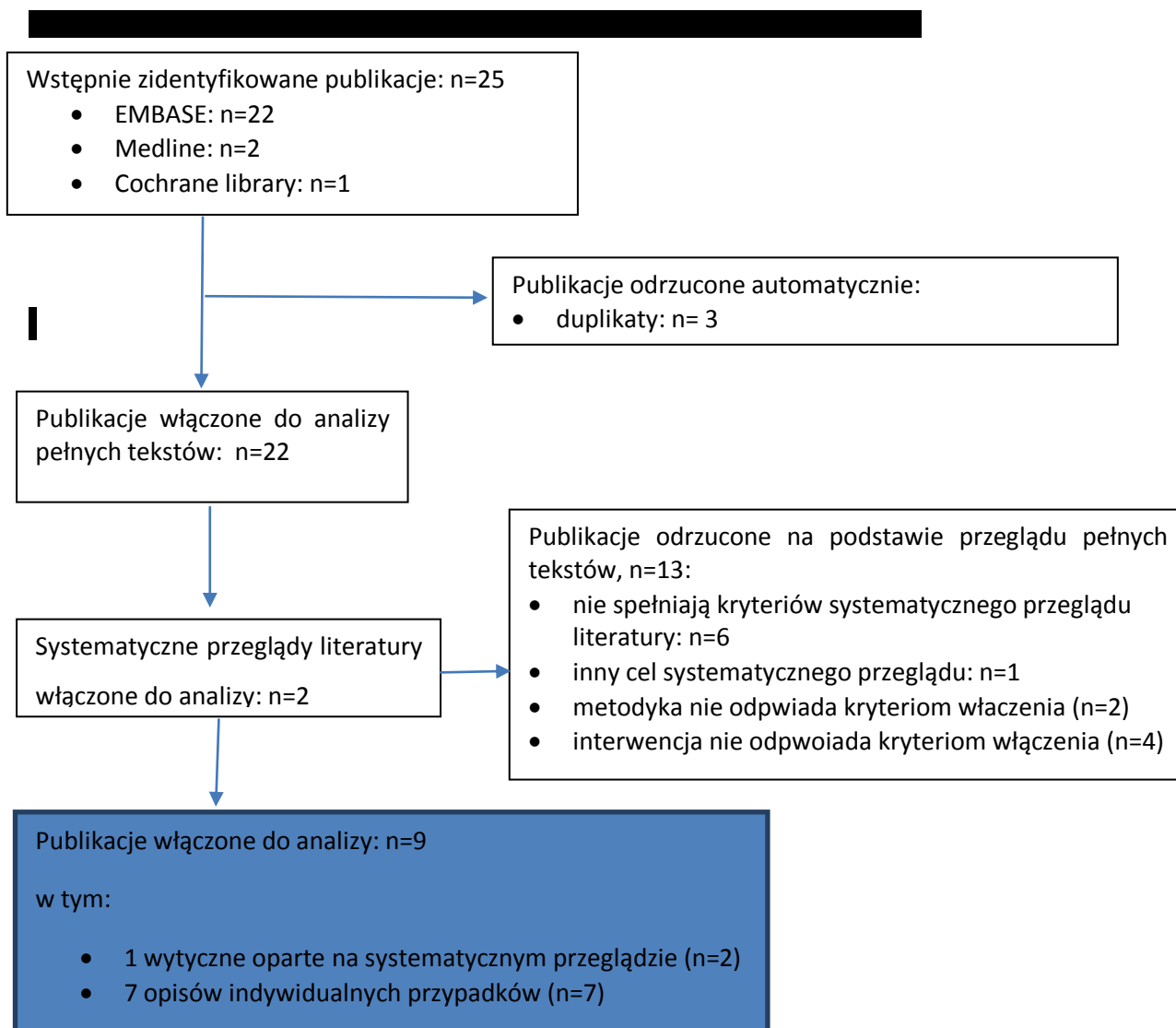
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

--	--	--





[Redacted text block]



## Załącznik 2.

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

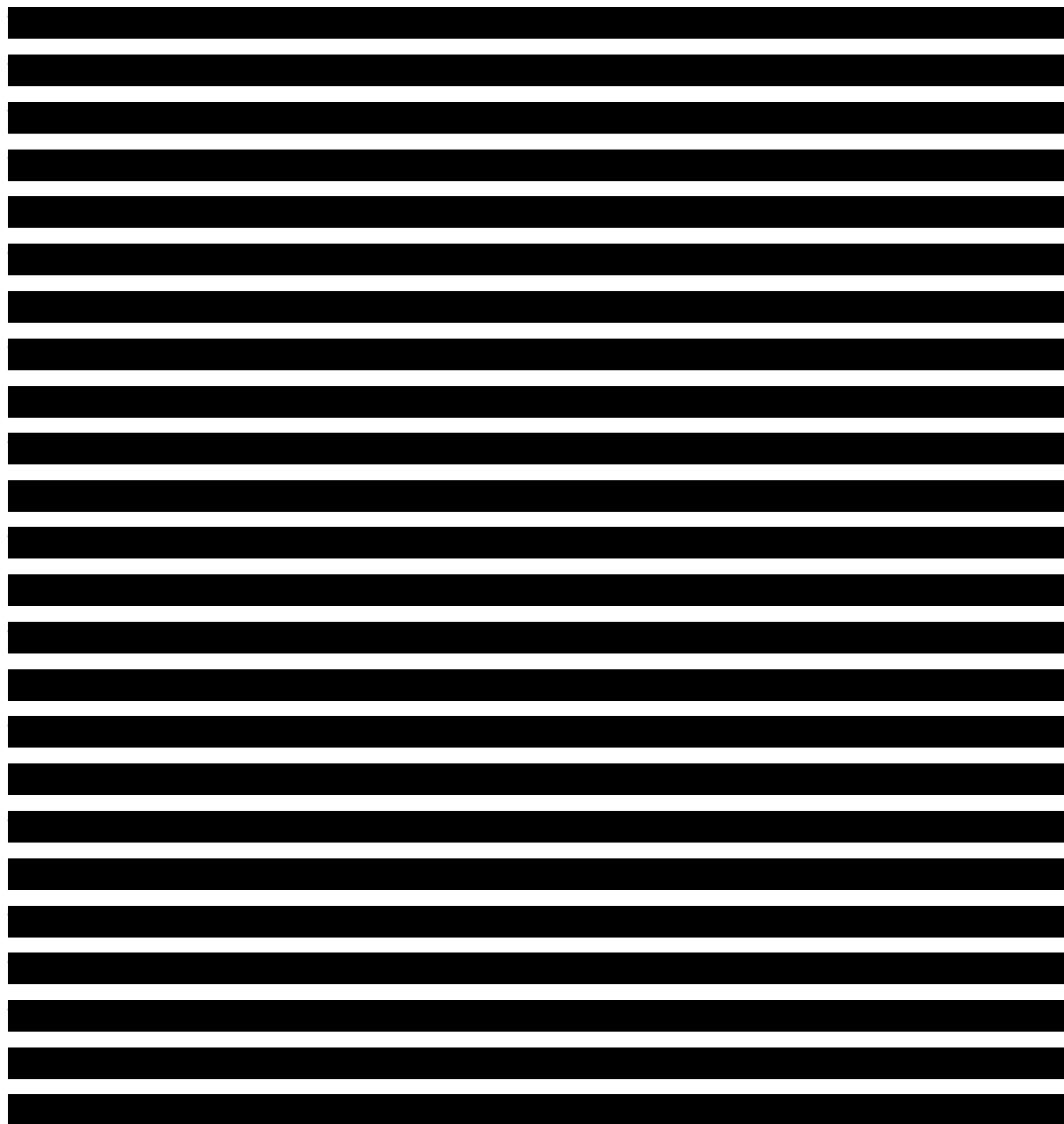
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]





\*badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim; \*\*badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

## Spis Tabel



## Spis rycin



## Piśmiennictwo

### 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

### Baroni 2016

Baroni M.G. Giorgino F. Pezzino V. Scaroni C. Avogaro A. Italian Society for the Study of Diabetes (SID)/Italian Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly. *Journal of Endocrinological Investigation* (2016) 39:2 (235-255).

### Baroni 2016 a

Baroni M.G. Giorgino F. Pezzino V. Scaroni C. Avogaro A. Italian Society for the Study of Diabetes (SID)/Italian Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly. *Journal of Endocrinological Investigation* (2016) 39:2 (235-255).

### Halioui-Louhaichi 2016

Halioui-Louhaichi S. Dridi Y. Azzabi O. Selmi I. Fetni I. Siala N. Maherzi A. Recovery of Cushing syndrome revealing McCune-Albright syndrome. *Archives de Pediatrie* 2016; 23 (1): 61-65.

### GRADE 2004



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

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.

Lois 2016

Lois K.B. Santhakumar A. Vaikkakara S. Mathew S. Long A. Johnson S.J. Peaston R. Neely R.D.G. Richardson D.L. Graham J. Lennard T.W.J. Bliss R. Miller M. Ball S.G. Pearce S.H.S. Woods D.R. Quinton R. Pheochromocytoma and ACTH-dependent Cushing's syndrome: Tumour CRF secretion can mimic pituitary Cushing's disease Clinical Endocrinology (2016) 84:2 (177-184).

Martínez García 2016

Martínez García R. Martínez Pérez A. Domingo Del Pozo C. Sospedra Ferrer R. Cushing's syndrome in pregnancy. Laparoscopic adrenalectomy during pregnancy: The mainstay treatment. Journal of Endocrinological Investigation 2016; 39(3): 273-276.

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)

#### Ohara 2016

Ohara N. Kaneko M. Sato K. Usuda H. Tanaka J. Maekawa T. Sasano H. Katakami H. Kaneko K. Kamoi K. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis following treatment for Cushing's syndrome. Internal Medicine 2016; 55(4): 389-394.

#### 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

#### Sakuma 2016

Sakuma I. Higuchi S. Fujimoto M. Takiguchi T. Nakayama A. Tamura A. Kohno T. Komai E. Shiga A. Nagano H. Hashimoto N. Suzuki S. Mayama T. Koide H. Ono K. Sasano H. Tatsuno I. Yokote K. Tanaka T. Cushing syndrome due to ACTH-secreting pheochromocytoma, aggravated by glucocorticoid-driven positive-feedback loop Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2016; 101(3): 841-846

#### Scatola 2016

Scatola A.P. Volpe V.O. Kost A. Metastatic neuroendocrine tumor masquerading as Cushing's syndrome. Journal of General Internal Medicine 2016; 31:2 SUPPL. 1 (S675).

Shiraishi 2016

Shiraishi J. Koyama H. Shirakawa M. Ishikura R. Okazaki H. Kurajoh M. Shoji T. Moriwaki Y. Yamamoto T. Namba M. Concomitant Cushing's disease and marked hyperprolactinemia: Response to a dopamine receptor agonist. Internal Medicine 2016; 55(8): 935-941.