

Ketokonazol (Ketoconazole HRA[®])
w leczeniu endogennego zespołu
Cushinga u dorosłych oraz młodzieży
w wieku powyżej 12 lat

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2017

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED].

Zamawiający

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	8
2 Problem zdrowotny	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.1.1 Etiologia i patogenezę	9
2.1.2 Rozpoznawanie.....	11
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	18
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	19
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	21
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zespołu Cushinga.....	24
2.2 Wybór populacji docelowej	31
3 Interwencja	32
3.1 Charakterystyka interwencji	32
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	34
3.1.2 Przeciwwskazania	34
3.1.3 Przedawkowanie	36
3.1.4 Działania niepożądane	36
3.2 Status refundacyjny w Polsce	38
3.2.1 Warunki refundacji dla ketokonazolu	39
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla ketokonazolu	39
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOT/NT	42
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	49
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	50
3.3 Komparatory	51
3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	51
3.3.2 Charakterystyka komparatorów – metyrapon	55
3.3.2.1 Status rejestracyjny komparatora	56
3.3.2.2 Przeciwwskazania	56
3.3.2.3 Przedawkowanie	57
3.3.2.4 Działania niepożądane	57
3.3.3 Charakterystyka komparatorów – pasyreotyd	58
3.3.3.1 Status rejestracyjny komparatora	58
3.3.3.2 Przeciwwskazania	59
3.3.3.3 Przedawkowanie	59
3.3.3.4 Działania niepożądane	59
3.4 Efekty zdrowotne	61

3.5	Rodzaj i jakość dowodów	62
4	Podsumowanie	63
	Spis rysunków.....	64
	Spis tabel	65
	Bibliografia	67

Wykaz skrótów i akronimów

AACE	<i>The American Association of Clinical Endocrinologists</i>
AAES	<i>The American Association of Endocrine Surgeons</i>
ACTH	hormon adrenokortykotropowy (ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSH	<i>British Society for Haematology</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CRH	kortykoliberyna (ang. <i>corticotropin releasing hormone</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ES	międzynarodowe Towarzystwo Endokrynologiczne (<i>Endocrine Society</i>)
ESE	Europejskie Towarzystwo Endokrynologiczne <i>European Society of Endocrinology</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
KET	ketokonazol
MET	metyrapon
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PAS	pasyreotyd
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PTE	Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
TK	tomografia komputerowa
UFC	stężenie wolnego kortyzolu w moczu (ang. <i>urinary free cortisol</i>)
ZC	zespół Cushinga
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych ketokonazolu (Ketoconazole HRA®, KET) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga (ZC; ICD-10 E24) u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Zespół Cushinga stanowi zespół różnorodnych objawów chorobowych związanych z występowaniem podwyższonego poziomu kortyzolu lub innych steroidów nadnerczowych (glikokortykosteroidów, GKS) w surowicy krwi. Najczęściej zespół Cushinga ma podłoże egzogenne i wynika z długotrwałego podawania GKS w leczeniu innych chorób jako leku przeciwzapalnego (Bednarczuk 2012).

Pozostałe przypadki, będące efektem nadmiernej syntezy kortyzolu przez nadnercza, określa się mianem **endogennego** (niejatrogennego) zespołu Cushinga. Określenie endogenny (niejatrogenny) zespół Cushinga obejmuje wszystkie przypadki nadmiernego wydzielania GKS przez korę nadnerczy, niezależnie od przyczyny tego zaburzenia. Endogenny zespół Cushinga dzieli się na:

- zespół Cushinga zależny od ACTH (hormon adrenokortykotropowy, ang. *adrenocorticotropic hormone*), który może być spowodowany przez:
 - guza przysadki wydzielającego w nadmiarze ACTH (choroba Cushinga) - najczęstsza przyczyna endogennego zespołu Cushinga (70% wszystkich przypadków);
 - guza ektopowego (czyli pozaprzysadkowego) wydzielający ACTH;
- zespół Cushinga niezależny od ACTH, który może być spowodowany przez:
 - guza nadnercza (gruczolak, rak) wydzielającego kortyzol (Bednarczuk 2012, Szewczyk 2016).

Według danych Orphanet z 2012 r. rozpowszechnienie endogennego zespołu Cushinga wynosi 1/26 000, a roczna zapadalność 1/1 400 000 - 1/400 000, ze szczytem zapadalności w 25-40 roku życia (Metyrapon APD). Zgodnie z najnowszymi danymi Orphanet Report Series z 2017 r. rozpowszechnienie zespołu Cushinga wynosi 5,9 przypadków na 100 000, a zapadalność 0,15 przypadków na 100 000. W oparciu o rozpowszechnienie zespołu Cushinga i wielkość polskiej populacji, która w 2016 r. wynosiła 38,4 mln (GUS 2017), można szacować, że **w Polsce jest około 1500-2500 chorych z zespołem Cushinga**.

Szacunki te potwierdzają dane NFZ opublikowane w Analizie weryfikacyjnej dla metyraponu, zgodnie z którymi główne rozpoznania E24, E24.0, E24.3, E24.8 i E24.9 zidentyfikowano u 1 919 chorych w 2013 r., 1 842 w 2014 r. i 1 502 pacjentów w 2015 r. (dane niepełne z pisma z listopada 2015 r.).

Podwyższony poziom kortyzolu prowadzi do zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych łącznie z nadciśnieniem tętniczym, upośledzoną tolerancją glukozy lub cukrzycą typu 2, częstszym występowaniem blaszek miażdżycowych i nieprawidłowościami w parametrach hemostatycznych (Graversen 2012). Z powodu tych powikłań nieadekwatnie leczony zespół Cushinga może stanowić stan zagrażający życiu (Neary 2012, Dekkers 2013).

Zespół Cushinga ma wpływ na cechy fizyczne oraz psychiczne pacjentów i wiąże się z pogorszeniem funkcjonowania społecznego w porównaniu z populacją ogólną (Feelders 2012, Aulinas 2014) oraz wyższą śmiertelnością niż w populacji ogólnej (Graversen 2012).

Postępowaniem z wyboru jest leczenie operacyjne, którego zakres zależy od przyczyny ZC. Większość typów ZC jest leczona chirurgicznie z 70-90% skutecznością leczenia (Newell-Price 2006). Jednakże, **farmakoterapia jest stosowana w celu kontrolowania choroby w trzech następujących przypadkach:**

- przed leczeniem ostatecznym, jak np. operacja przysadki mózgowej lub nadnerczy;
- w czasie oczekiwania na efekt radioterapii u pacjentów z chorobą Cushinga;
- u pacjentów, u których leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane.

Objawowa farmakoterapia jest stosowana również w przypadkach nieskuteczności leczenia chirurgicznego, w celu zapobiegania powikłaniom związanym z ekspozycją na podwyższone stężenie kortyzolu, takim jak zakażenia i opóźnienie gojenia ran (Metyrapon APD).

Spośród leków hamujących wydzielanie kortyzolu w farmakoterapii ZC najczęściej stosuje się ketokonazol lub metyrapon z uwagi na szybkość ich działania. Mitotan jest lekiem skutecznym w raku nadnerczy, a etomidat stanowi jedyny lek i.v. (Szczeklik 2016). Do leków stosowanych w obniżaniu poziomu ACTH należą kabergolina i pasyreotyd. Powyższe leki różnią się od siebie mechanizmem i szybkością działania oraz profilem bezpieczeństwa. Należy pamiętać o możliwych skutkach ubocznych leków.

W zebranych rekomendacjach klinicznych zwraca się uwagę na to, iż wybór schematu zależy od wielu czynników i przedstawia różnorodność możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych. Zaleca się zmianę typu leku, o ile nie ma przeciwwskazań. Ketokonazol został wymieniony we wszystkich siedmiu zidentyfikowanych wytycznych/rekomendacjach, w których znajdują się zalecenia/wyszczególnienie opcji farmakoterapeutycznych.

Ketokonazol działa jako inhibitor syntezy kortyzolu poprzez supresję kilku enzymów cytochromu P450 w nadnerczach. Jest także inhibitorem wytwarzania androgenów i aldosteronu. Ketokonazol jest powszechnie uznanym lekiem w leczeniu endogennego zespołu Cushinga. Jest on stosowany pozarejestacyjnie („off label”) od ponad trzech dekad w leczeniu tego schorzenia m.in. w postaci preparatu Hetoconazole Hasco[®]. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ketokonazol stanowi skuteczny lek w długotrwałym lub krótkotrwałym leczeniu chorych z zespołem Cushinga, gdy wskazana jest terapia.

Mechanizm działania ketokonazolu, który różni się od innych terapii zespołu Cushinga, pozwala na stosowanie tego leku w ramach terapii pomostowej przed operacją lub jako alternatywnej terapii, kiedy operacja nie jest możliwa do wykonania (lub zakończy się niepowodzeniem). Ketokonazol wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 1 do 2 godzin od przyjęcia leku, a także obniża poziom kortyzolu w ciągu kilku dni u pacjentów z ZC, co jest kluczowe w przypadkach ciężkiego ZC oraz w przypadkach, w których konieczne jest leczenie ostrych powikłań.

Niedawno dostępność ketokonazolu została ograniczona z powodu europejskiej procedury arbitrażowej, która zakończyła się w lipcu 2013 r. zawieszeniem pozwolenia do obrotu ketokonazolu w terapii przeciwgrzybiczej (ze względu na ujemny stosunek korzyści do ryzyka w tym wskazaniu).

W następstwie europejskiej procedury arbitrażowej 18 października 2013 r. na wniosek Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Główny Inspektor Farmaceutyczny wydał dwie decyzje wstrzymujące w obrocie odpowiednio lek Ketokonazol Polfarmex i Ketoconazole Hasco (decyzja nr 19/WS/2013 i nr 20/WS/2013). Następnie GIF wydał w dniu 28.11.2013 kolejne decyzje nr 6/D/2013 i 7/D/2013 dopuszczające do obrotu ww. leki, ale tylko we wskazaniu „off label”, tzn. w leczeniu pacjentów cierpiących na chorobę lub zespół Cushinga. Mimo wydania ww. decyzji lek ketokonazol w tabletkach nadal znajduje się na liście leków refundowanych z dnia 1 marca 2015 roku i podlega refundacji we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz w zespole Cushinga.

Jako komparatory dla ketokonazolu włączono oceniane już przez AOTMiT leki, pomimo, że aktualnie nie są refundowane, tj. **metyrapon** oraz w niewielkiej subpopulacji chorych z chorobą Cushinga, po operacji lub w przypadku nieskuteczności operacji **pasyreotyd**. Komparatorem dla ketokonazolu jest również **standardowa opieka wspomagająca (brak leczenia)**.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ketokonazolu w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli oraz młodzież w wieku powyżej 12 lat z endogennym zespołem Cushinga
Interwencja (I)	Ketokonazol (Ketoconazole HRA®)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • metyrapon • pasyreotyd • standardowe leczenie wspomagające • brak komparatora dla badań bez grupy kontrolnej
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, • jakość życia, • kontrola choroby, • poprawa objawów klinicznych, • poprawa ciśnienia krwi, • poprawa cukrzycy, • poprawa hipokalemii, • poprawa miopatii, • redukcja nadwagi/otyłości, • cholesterol całkowity, • stężenie ACTH i kortyzolu, • zmiana 24h UFC, • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną • badania bez grupy kontrolnej • opracowania wtórne • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych ketokonazolu (Ketoconazole HRA®, KET) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga (ZC; ICD-10 E24) u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania ketokonazolu w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Zespół Cushinga (ZC) stanowi zespół różnorodnych objawów chorobowych związanych z występowaniem podwyższonego poziomu kortyzolu lub innych steroidów nadnerczowych (glikokortykosteroidów, GKS) w surowicy krwi. Najczęściej zespół Cushinga ma podłoże egzogenne i wynika z długotrwałego podawania GKS w leczeniu innych chorób jako leku przeciwzapalnego (Bednarczuk 2012).

Pozostałe przypadki, będące efektem nadmiernej syntezy kortyzolu przez nadnercza, określa się mianem endogennego (niejatrogennego) zespołu Cushinga. Określenie „endogeny (niejatrogeny) zespół Cushinga” obejmuje wszystkie przypadki nadmiernego wydzielania GKS przez korę nadnerczy, niezależnie od przyczyny tego zaburzenia. Endogeny zespół Cushinga dzieli się na:

- zespół Cushinga **zależny od ACTH**, który może być powodowany przez:
 - **guza przysadki** wydzielającego w nadmiarze ACTH (choroba Cushinga) - najczęstsza przyczyna endogennego zespołu Cushinga (70% wszystkich przypadków);
 - **guza ektopowego** (czyli pozaprzysadkowego) wydzielającego ACTH;
- zespół Cushinga **niezależny od ACTH**, który może być spowodowany przez:
 - **guza nadnercza** (gruczolak, rak) wydzielającego kortyzol (Bednarczuk 2012, Szewczyk 2016).

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Zespół Cushinga klasyfikuje się na podstawie etiologii. Endogeny zespół Cushinga najczęściej zależy od kortykotropiny (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*). Rozwija się on zazwyczaj w wyniku nadmiernej produkcji ACTH przez gruczolaki przysadki (choroba Cushinga). Aktualnie przeważa opinia, że gruczolaki przysadki powstają *de novo*. Jednak należy wziąć pod uwagę także możliwy wpływ podwzgórza i wyższych ośrodków nerwowych na nadmierną stymulację komórek kortykotropowych, za pośrednictwem kortykoliberyny (CRH, ang. *corticotropin releasing hormone*). Ocenia się, że choroba Cushinga stanowi około 70% przypadków endogennego zespołu Cushinga. Pozaprzysadkowe guzy, na przykład drobnokomórkowy rak płuca, mogą także wydzielać ACTH (zespół Cushinga związany z ektopowym wydzielaniem ACTH). Rzadko ACTH-zależny zespół Cushinga jest wywołany przez guzy wydzielające CRH (Metyrapon APD).

Przewlekła nadmierna sekrecja ACTH w tych przypadkach prowadzi do prostego lub guzkowego przerostu warstwy pasmowej kory nadnerczy i, co za tym idzie, do zwiększonego wydzielania kortyzolu przez korę nadnerczy. Z mniejszą częstością występuje ACTH-niezależny zespół Cushinga. Najczęściej jest on wynikiem nadmiernej produkcji kortyzolu przez guzy kory nadnerczy: gruczolaki (10-15% endogennego zespołu Cushinga) i raki (< 5%). Wiele gruczolaków kory nadnerczy są znacznie rzadsze niż pojedyncze i zazwyczaj występują obustronnie (Metyrapon APD).

Bardzo rzadką przyczyną pierwotnego zespołu Cushinga jest pierwotny pigmentowany drobnoguzkowy przerost kory nadnerczy (PPNAD, *primary pigmented nodular adrenocortical disease*), inaczej „mikroguzkowa dysplazja nadnerczy”. Jest to choroba występująca sporadycznie lub rodzinnie. Postać rodzinna jest skojarzona z innymi rzadko spotykanymi zaburzeniami, takimi jak: śluzaki (serca, skóry, sutka), nerwiaki, punktowa pigmentacja skóry i guzy gruczołów wydzielania wewnętrznego (zespół Carneya). Choroba ta wiąże się z nieznanym genem na chromosomie 2 lub z mutacją genu kodującego podjednostkę regulacyjną typu 1 a kinazy białkowej A zlokalizowanego na chromosomie 17. U pacjentów z tym zaburzeniem nadnercza nie są powiększone, a bywają zmniejszone i charakteryzują się obecnością licznych czarnych lub brązowych guzków o średnicy 2-4 mm, otoczonych atroficzną korą. Niezależne od ACTH wydzielanie kortyzolu występuje także w niezwykle rzadko spotykanym zespole McCune’a i Albrighta. W przypadku tego zespołu w trakcie wczesnej embriogenezy dochodzi do powstania aktywnej mutacji genu kodującego podjednostkę a białka G. Prowadzi to do uformowania guzków, w których następuje aktywacja cykazy adenyłowej i uruchomienie kaskady steroidogenezy z następczą supresją ACTH. Rzadką przyczyną ACTH-niezależnego zespołu Cushinga jest obustronny wielkoguzkowy (makroguzkowy) przerost nadnerczy (AIMAH, ACTH independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia). W przypadku tego schorzenia nadnercza czasami są powiększone, nawet znacznie, i obecne są guzki o średnicy większej niż 5 mm (Metyrapon APD).

Należy także pamiętać o stanach czynnościowej hiperkortyzolemii z towarzyszącymi czasami cechami klinicznymi zespołu Cushinga określanymi mianem „pseudozespołu Cushinga” (rzekomego zespołu Cushinga). Należą do nich: otyłość, depresja, zaburzenia lękowe, alkoholizm, jadłowstręt psychiczny, bulimia, źle wyrównana metabolicznie cukrzyca, każda ostro przebiegająca choroba, a także choroby przewlekłe. Hiperkortyzolemię w rzekomym zespole Cushinga tłumaczy się nadmiernym pobudzeniem komórek podwzgórza wydzielających CRH (Metyrapon APD).

Tab. 2. Klasyfikacja endogennego zespołu Cushinga ze względu na etiologię (Metyrapon APD).

<p>ACTH-zależny zespół Cushinga (80-85%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zespół Cushinga zależny od przysadki (choroba Cushinga) • zespół ektopowego wydzielania ACTH • zespół ektopowego wydzielania CRH • obustronny wielkoguzkowy przerost kory nadnerczy (związany z długotrwałą stymulacją ACTH)
<p>ACTH-niezależny zespół Cushinga (15-20%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • gruczołak(i) nadnercza(y) • rak nadnercza • obustronny wielkoguzkowy przerost kory nadnerczy (związany z ektopią receptorów) • pierwotny pigmentowany drobnoguzkowy przerost kory nadnerczy (rodzinny - zespół Carneya i sporadyczny) • zespół McCune’a i Albrighta

2.1.2 Rozpoznawanie

W wykryciu nieprawidłowości związanych z nadmiernym wpływem GKS na organizm bardzo pomocne są podstawowe badania laboratoryjne, w których można stwierdzić:

- podwyższone stężenie hemoglobiny, liczby erytrocytów, płytek krwi, leukocytozę obojętnochłonną z eozynopenią i obniżeniem liczby limfocytów;
- podwyższone stężenia cholesterolu i trójglicerydów w surowicy;
- obniżone stężenie fosforanów w surowicy;
- hiperkalcurię (związaną ze wzmożoną resorpcją kostną), której jednak nie towarzyszy zazwyczaj hiperkalcemia;
- hiperglikemię na czczo, upośledzoną tolerancję glukozy w teście z doustnym obciążeniem glukozą lub jawną cukrzycę;
- alkalozę hipokaliemiczną (Metyrapon APD).

Testy służące potwierdzeniu hiperkortyzolemii

Kliniczne podejrzenie zespołu Cushinga należy potwierdzić za pomocą badań biochemicznych. Na początku należy ustalić ewentualną obecność innych chorób, alkoholizmu, zaburzeń afektywnych oraz wpływ przyjmowanych leków, ponieważ czynniki te mogą utrudniać ocenę biochemiczną (Metyrapon APD).

Wybór określonych badań przesiewowych zależy najczęściej od sytuacji klinicznej oraz możliwości diagnostycznych danego ośrodka. Należy także podkreślić, że żadne z obecnie dostępnych badań nie ma dostatecznie dużej czułości i swoistości, by mogło stanowić uniwersalny test przesiewowy. Dlatego też ujemny wynik jednego z testów nie zwalnia z przeprowadzenia innych badań mających na celu wykrycie hiperkortyzolemii. Z jednej strony, biochemiczne potwierdzenie zespołu Cushinga u części chorych może być utrudnione z uwagi na to, że często nadmierne wydzielanie kortyzolu ma charakter epizodyczny, zwłaszcza w przypadku guzów nadnerczy wydzielających kortyzol bądź guzów ektopowo wydzielających ACTH. Z drugiej strony, trudności w wykrywaniu hiperkortyzolemii, mogą wiązać się z cyklicznym wydzielaniem kortyzolu występującym w chorobie Cushinga (Metyrapon APD).

Oznaczanie wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu

Szczególnie użytecznym badaniem przesiewowym pierwszego rzutu w diagnostyce zespołu Cushinga jest oznaczenie stężenia kortyzolu w dobowej zbiórce moczu (24-hUFC). W warunkach prawidłowych 10% kortyzolu występuje w surowicy w stanie wolnym, niezwiązanym z białkami surowicy. Frakcja ta odpowiada za efekt biologiczny. Wolny kortyzol jest filtrowany przez nerki, większość ulega ponownej resorpcji w kanalikach nerkowych i tylko około 1% wydzielanego kortyzolu jest wydalany w postaci niezmienionej przez nerki. W stanach hipersekrecji kortyzolu pojemność wiążąca globuliny wiążącej GKS (CBG, *corticosteroid-binding globulin*) jest przekroczona i stężenie wolnego kortyzolu w osoczu wzrasta, tak jak i wydalanie tego hormonu z moczem. Dobowe wydalanie wolnego kortyzolu z moczem odzwierciedla stężenie wolnego w surowicy w tym przedziale czasu i koreluje z klinicznymi objawami hiperkortyzolemii (Metyrapon APD).

Oznaczenie stężenia wolnego kortyzolu w moczu stało się klinicznie dostępne w 1968 roku. Metoda ta zastąpiła pomiar dobowego wydalania z moczem metabolitów kortyzolu – 17-hydroksykortykosteroidów (17-OHCS). Oznaczenie stężenia wolnego kortyzolu w moczu pozwala zazwyczaj na rozgraniczenie pacjentów z hiperkortyzolemią i otyłych osób bez zespołu Cushinga. Niestety metoda oznaczania stężenia wolnego kortyzolu w moczu jest zawodna w różnicowaniu zespołu Cushinga z innymi niż otyłość, stanami określanymi mianem rzekomego zespołu Cushinga, w których może występować zwiększone wydalanie wolnego kortyzolu z moczem. Ponadto wadą tej metody jest możliwość nieodpowiedniego wykonania 24-h UFC. Wpływ tego czynnika można jednak ograniczyć, udzielając choremu dokładnej instrukcji. Ponadto należy jednocześnie oznaczyć wydalanie kreatyniny, która jest pomocnym wskaźnikiem oceniającym, czy 24-h UFC jest zebrana w całości, ponieważ wydalanie kreatyniny jest względnie stałe i powinno w przybliżeniu równać się 1 g kreatyniny na 24 godziny w przypadku pacjenta o masie ciała 70 kg (wartość zależy od masy mięśniowej). Wydalanie kreatyniny nie powinno zmienić się o więcej niż 10% między kolejnymi zbiórkami u tego samego pacjenta. Należy także podkreślić, że jeżeli filtracja kłębuszkowa jest mniejsza niż 30 ml/min, wydalanie wolnego kortyzolu w moczu jest zmniejszone i może być przyczyną fałszywie ujemnego wyniku. Stężenie wolnego kortyzolu w moczu można oznaczać metodą radioimmunologiczną (RIA, *radioimmunoassay*), metodą wysokowydajnej chromatografii cieczowej (HPLC, *high performance liquid chromatography*) lub metodami immunochemicznymi. Na pomiar stężenia wolnego kortyzolu w moczu metodą RIA wpływają różne metabolity GKS oraz syntetyczne steroidy, dlatego tej metody lekarze nie zalecają. Natomiast HPLC jest metodą wysoce swoistą, która pozwala odizolować od pomiaru inne steroidy i ich metabolity. Większość stosowanych leków nie interferuje z tym oznaczeniem. Wyjątkami są karbamazepina i digoksyna, które mogą fałszywie zawyżać wyniki. Ten problem może rozwiązać spektrometria kombinowana z HPLC – jest ona jednak mało dostępna i droga. Metody immunochemiczne w porównaniu z HPLC są mniej dokładne. Uważa się, że oznaczanie wydalania wolnego kortyzolu w 24-h UFC należy powtórzyć 3 razy, ponieważ nawet najlepiej poinformowany i zmotywowany pacjent popełnia błędy oraz dlatego, że sekrecja hormonu może różnić się między poszczególnymi dniami, zwłaszcza w przypadkach epizodycznego i cyklicznego charakteru wydzielania kortyzolu (Metyrapon APD).

Zawartość wolnego kortyzolu w 24-h UFC 4-krotnie przekraczającą górną granicę normy jednoznacznie potwierdza rozpoznanie zespołu Cushinga (Araldi 2003). Mniejsze przekroczenie górnej granicy normy wymaga wykonania dodatkowych testów. Wynik prawidłowy nie wyklucza subklinicznego zespołu Cushinga, dlatego też nie może być on uniwersalnym pojedynczym testem przesiewowym potwierdzającym zespół Cushinga (Metyrapon APD).

Test hamowania 1 mg deksametazonu

Wartościowym badaniem przesiewowym pierwszego rzutu służącym do wykrycia hiperkortyzolemii jest test hamowania 1 mg deksametazonu (inaczej test nocnego hamowania deksametazonem lub krótki test hamowania deksametazonem). Test ten został zaproponowany przez Nugenta i wsp. w 1965 roku. W badaniu tym podaje się 1 mg deksametazonu p.o. przed snem (między godziną 23.00 a 24.00) i oznacza się stężenie kortyzolu w surowicy na czczo (między 8.00 a 9.00) następnego dnia. Optymalną metodą oznaczania stężenia kortyzolu (całkowitego) w surowicy jest metoda chemiluminometryczna. Zmniejszenie stężenia kortyzolu poniżej 1,8 mg/dl (50 nmol/l)

wyklucza rozpoznanie zespołu Cushinga. Do niedawna za prawidłową wartość uznawano obniżenie kortyzolemii poniżej 5 mg/dl (138 nmol/l), jednak zmniejszenie tej wartości znacznie zwiększyło czułość testu (Wood 1997). Znaczny odsetek wyników fałszywie ujemnych przy wartości progowej 5 mg/dl może się wiązać z łagodną hiperkortyzolemią lub spowolnionym metabolizmem deksametazonu. Od czasu wprowadzenia testu sugerowano stosowanie zróżnicowanych dawek deksametazonu (0,5-2 mg), jednak większość autorów uważa, że użycie innej dawki deksametazonu niż 1 mg nie przynosi dodatkowych korzyści, a jej zwiększenie znacząco zmniejsza czułość testu. Ocenia się, że przy obecnych kryteriach test ma wysoką czułość (98%), ale stosunkowo niską swoistość (88%) (Wood 1997). Wyniki fałszywie dodatnie mogą być spowodowane zwiększonym stężeniem globuliny wiążącej kortykosteroidy (stany hiperestrogenizmu) lub rzekomym zespołem Cushinga. Przyczyną fałszywie dodatnich wyników może być także upośledzone wchłanianie deksametazonu (Metyrapon APD).

Oznaczenie stężenia wolnego kortyzolu w ślinie późnym wieczorem

Innym testem proponowanym jako badanie przesiewowe pierwszego rzutu jest oznaczenie stężenia wolnego kortyzolu w ślinie późnym wieczorem. Testy do oznaczania wolnej frakcji kortyzolu w osoczu nie są powszechnie dostępne, zasugerowano więc zastosowanie oznaczenia kortyzolu w ślinie metodą RIA lub metodą kompetycyjnego wiązania przez białka, jako metody alternatywnej. Wolny kortyzol dyfunduje z osocza do śliny niezależnie od szybkości wydzielania, dlatego też stężenie kortyzolu w ślinie lepiej odzwierciedla stężenie wolnego kortyzolu w osoczu niż stężenie całkowitego kortyzolu w osoczu. Test jest prosty w wykonaniu, a próbkę można przechowywać w temperaturze pokojowej. Normy referencyjne powinny być ustalane przez każde laboratorium na dostatecznie dużej grupie kontrolnej. Stwierdzono, że czułość testu wynosi 93%, a jego specyficzność jest bliska 100% (Araldi 2003, Metyrapon APD).

Test hamowania 2 mg deksametazonu

Badaniem przesiewowym 2. rzutu jest test hamowania 2 mg deksametazonu, który stanowi I fazę klasycznego testu Liddle'a (Liddle 1960). Po wykonaniu dwóch 24-h UFC w celu określenia podstawowego wydalania kortyzolu, podaje się 0,5 mg deksametazonu doustnie co 6 godzin przez 2 doby. W 2. Dobie aplikowania deksametazonu dokonuje się kolejnej 24-h UFC w celu oznaczenia wydalania wolnego kortyzolu (klasyczny wariant testu). Alternatywny wariant testu polega na oznaczeniu stężenia kortyzolu w surowicy o godzinie 9.00 rano przed podaniem deksametazonu i 48 godzin później (czyli po ostatniej dawce deksametazonu), zamiast oznaczeń stężenia kortyzolu w 24-h UFC. O prawidłowej odpowiedzi świadczy zmniejszenie dobowego wydalania wolnego kortyzolu z moczem poniżej 10 mg/d (27 nmol/24 h) lub zmniejszenie stężenia kortyzolu poniżej 1,8 mg/dl (50 nmol/l) w próbce krwi pobranej rano po przyjęciu ostatniej dawki deksametazonu (Araldi 2003). Czułość i swoistość tego testu, w przypadku oznaczania stężenia kortyzolu w surowicy, ocenia się na ponad 95%. Wykazano, że zarówno test hamowania 2 mg deksametazonu oraz test nocnego hamowania deksametazonu wydają się mieć porównywalną czułość (98-100%). Natomiast test hamowania 2 mg deksametazonu ma większą swoistość (97-100%) niż test hamowania 1 mg deksametazonu (88%). Dlatego też w niektórych ośrodkach test hamowania 2 mg deksametazonu stosuje się jako badanie 1. rzutu. Należy zaznaczyć, że w obu wariantach testu zaburzone wchłanianie i metabolizm deksametazonu może wpływać na wyniki testu (Metyrapon APD).

Rytm dobowy kortyzolu

Oznaczenie stężenia kortyzolu w surowicy o północy (w ramach rytmu dobowego) jest badaniem przesiewowym 2. rzutu używanym w celu wykrycia hiperkortyzolemii. Zniesienie rytmu dobowego uważa się za zespół Cushinga. W warunkach prawidłowych kortyzol jest wydzielany pulsacyjnie, a rytm jego wydzielania w ciągu doby jest równoległy do rytmu wydzielania ACTH. Ich stężenie jest zwykle najwyższe w ciągu dnia, osiągając minimum późnym wieczorem. U osób z zespołem Cushinga stężenie kortyzolu w osoczu może pozostawać w granicach normy ze względu na to, że prawidłowe wartości stężenia kortyzolu w surowicy mają szeroki zakres. Natomiast cechą charakterystyczną zespołu Cushinga jest brak redukcji kortyzolemii w godzinach popołudniowych, z nadirem około północy. Wykazano, że kortyzolemia o północy u hospitalizowanych pacjentów z zespołem Cushinga w czasie spoczynku nocnego ma wartość powyżej 1,8 µg/dl (50 nmol/l). Przy ustaleniu, że wartością prawidłową jest kortyzolemia niższa od 1,8 µg/dl, test osiąga 100% czułość. Pomiar stężenia kortyzolu o innych porach dnia wydają się mniej użyteczne. Testy stosowane w diagnostyce różnicowej zespołu Cushinga. Po wykryciu hiperkortyzolemii i rozpoznaniu zespołu Cushinga należy zastosować bardziej swoiste badania, pozwalające określić przyczynę pojawienia się zespołu Cushinga. Na wstępnym etapie różnicowania zespołu Cushinga należy ocenić zależność hiperkortyzolemii od ACTH (Metyrapon APD).

Oznaczenie ACTH w osoczu

Referencyjną metodą oznaczania kortykotropinemii jest metoda immunoradiometryczna (IRMA, ang. *immunoradiometric assay*). Krew do oznaczenia stężenia ACTH należy pobrać o godz. 9.00 rano. W ACTH-niezależnym zespole Cushinga wartości stężenia ACTH mogą być nieoznaczalne, poniżej lub w dolnej granicy normy. Wydzielanie ACTH może nie być całkowicie zablokowane mimo autonomicznej nadnerczowej produkcji kortyzolu, zwłaszcza gdy jego wydzielanie jest przerywane lub stosunkowo niewielkie. W chorobie Cushinga stężenie ACTH jest zwykle podwyższone lub pozostaje w normie. W zespole ektopowego wydzielania ACTH ACTH zwykle znacznie przekracza normę, jednak prawidłowe stężenie ACTH nie wyklucza tego zespołu. Zazwyczaj stężenie ACTH niższe niż 10 pg/ml (2 pmol/l) u osoby z hiperkortyzolemią wskazuje na ACTH-niezależny zespół Cushinga, zaś stężenie powyżej 20 pg/ml (4 pmol/l) sugeruje ACTH-zależny zespół Cushinga. Stężenia w przedziale 10-20 pg/ml (2-4 pmol/l) wymagają wykonania testu stymulującego z CRH. Oznaczenie jedynie stężenia ACTH rzadko pozwala na różnicowanie między chorobą Cushinga a zespołem ektopowego wydzielania ACTH (Metyrapon APD).

Test hamowania 8 mg deksametazonu

Użytecznym testem w różnicowaniu zespołu Cushinga jest test hamowania 8 mg deksametazonu. Uzasadnieniem dla tej procedury jest to, że u pacjentów z chorobą Cushinga oś podwzgórze-przysadka-nadnercza można zahamować ponad fizjologicznymi dawkami deksametazonu, natomiast u pacjentów z nadnerczowym zespołem Cushinga (gruczolaki nadnerczy, drobno- lub wielkoguzkowy przerost nadnerczy) i u pacjentów z ektopowym wydzielaniem ACTH nie uzyskuje się zmniejszenia kortyzolemii, ze względu na autonomiczny charakter wydzielania kortyzolu. Obecnie istnieje kilka modyfikacji testu hamowania dużą dawką (8 mg) deksametazonu. Standardowo deksametazon podaje się doustnie w dawce 2 mg co 6 godzin przez 2 doby. Wówczas ocenia się wydalenie wolnego kortyzolu w 24-h UFC wyjściowo (przez 2 doby) i w 2. dobie podawania deksametazonu. Rzadziej, po oznaczeniu podstawowej, porannej kortyzolemii, podaje się jednorazowo 8 mg

deksametazonu doustnie albo 4-7 mg (1 mg deksametazonu/h) dożylnie o godzinie 23.00 i określa stężenie kortyzolu w osoczu o godzinie 8.00 następnego dnia. Zmniejszenie wydalania kortyzolu z moczem lub stężenia kortyzolu w surowicy do wartości mniejszej niż 50% wartości wyjściowej wskazuje na chorobę Cushinga. Natomiast brak hamowania wydzielania kortyzolu świadczy o ektopowej produkcji ACTH lub nadnerczowym zespole Cushinga (Metyrapon APD).

Test stymulacyjny z CRH

Zaleca się, aby test wykonywano rano, u pacjentów będących na czczo i leżących. Zwiększenie stężenia ACTH i kortyzolu w osoczu pod wpływem CRH występuje u większości chorych z chorobą Cushinga i jest wyższe niż u osób zdrowych. Odpowiedź na CRH występuje także w niewielu przypadkach ektopowego wydzielania ACTH, natomiast nie występuje lub jest nieznaczna w ACTH-niezależnym zespole Cushinga. Do kryteriów diagnostycznych choroby Cushinga w teście z CRH należą wzrost stężenia ACTH powyżej 50% i wzrost stężenia kortyzolu powyżej 20% po podaniu CRH. Przy takiej wartości progowej wzrostu stężenia ACTH wykazano 86% czułość i 95% swoistość testu (Metyrapon APD).

Test z metyraponem

Metyrapon blokuje przemianę 11-deoksykortyzolu (11DOCS) do kortyzolu i dezoksykortykosteronu (DOC) do kortykosteronu przez hamowanie 11 β -hydroksylazy. W ten sposób obniża stężenie kortyzolu i poprzez sprzężenie zwrotne zwiększa wydzielenie ACTH. To z kolei pobudza wydzielenie steroidów nadnerczowych syntetyzowanych przed blokiem. Metyrapon podawany w dawce 750 mg co 4 godziny w ciągu doby u pacjentów z chorobą Cushinga powoduje wyolbrzymiony wzrost stężenia ACTH i 11-DOCS w surowicy – w 24. godzinie testu stężenia przewyższają 1000 nmol/l (35 μ g/dl). U większości pacjentów z nadnerczowym zespole Cushinga brakuje odpowiedzi na metyrapon. Podobnych wyników stymulacji metyraponem można się spodziewać zespole ektopowego wydzielania ACTH. Jednak u niektórych z nich występuje wzrost stężenia 11-DOCS, podobnie jak u pacjentów z chorobą Cushinga, co może się wiązać z wydzieleniem zarówno ACTH, jak i CRH. Obecnie test z metyraponem nie jest rekomendowany w diagnostyce różnicowej zespołu Cushinga, ze względu na małą wiarygodność. Jednak może być pomocny w przypadku pacjentów, u których wyniki innych testów są dwuznaczne (Metyrapon APD).

Test z wazopresyną

Wazopresyna zwiększa wydzielenie ACTH poprzez receptor V3 (V1b) występujący w komórkach korykotropowych. Próbowano ją wykorzystać w różnicowaniu ACTH-zależnego zespołu Cushinga, ale u 27% pacjentów z chorobą Cushinga stwierdzono fałszywie ujemną odpowiedź. Dożylnie podanie analogu wazopresyny – desmopresyny (agonisty receptorów V2 i V3) w dawce 10 μ g zwiększa wydzielenie ACTH u 80-90% pacjentów z chorobą Cushinga, u 20-50% chorych z zespole ektopowego wydzielania ACTH. Wzrost stężenia kortyzolu po podaniu egzogennej wazopresyny lub desmopresyny może się wiązać z występowaniem ektopowych receptorów dla tego hormonu w guzach nadnerczy i ACTH-niezależnym przeroście nadnerczy, co może znaleźć zastosowanie w diagnostyce ACTH-niezależnego zespołu Cushinga (Metyrapon APD).

Inne potencjalnie użyteczne testy różnicujące przyczynę zespołu Cushinga

Hormon wzrostu (GH) zwiększa wydzielenie ACTH w większym stopniu niż CRH i wazopresyna u pacjentów z chorobą Cushinga, przy czym mikrogruczolakom przysadki zwykle towarzyszy

wyższy wzrost ACTH niż makrogruczolakom. Loperamid może hamować wydzielanie ACTH u osób zdrowych, nie wykazując takiego działania w przypadku pacjentów z zespołem Cushinga. Nalokson z kolei pobudza wydzielanie ACTH u pacjentów z zespołem Cushinga, ale w mniejszym stopniu niż u osób zdrowych. Testy z użyciem tych substancji nie mają ustalonej wartości diagnostycznej (Metyrapon APD).

Badania obrazowe

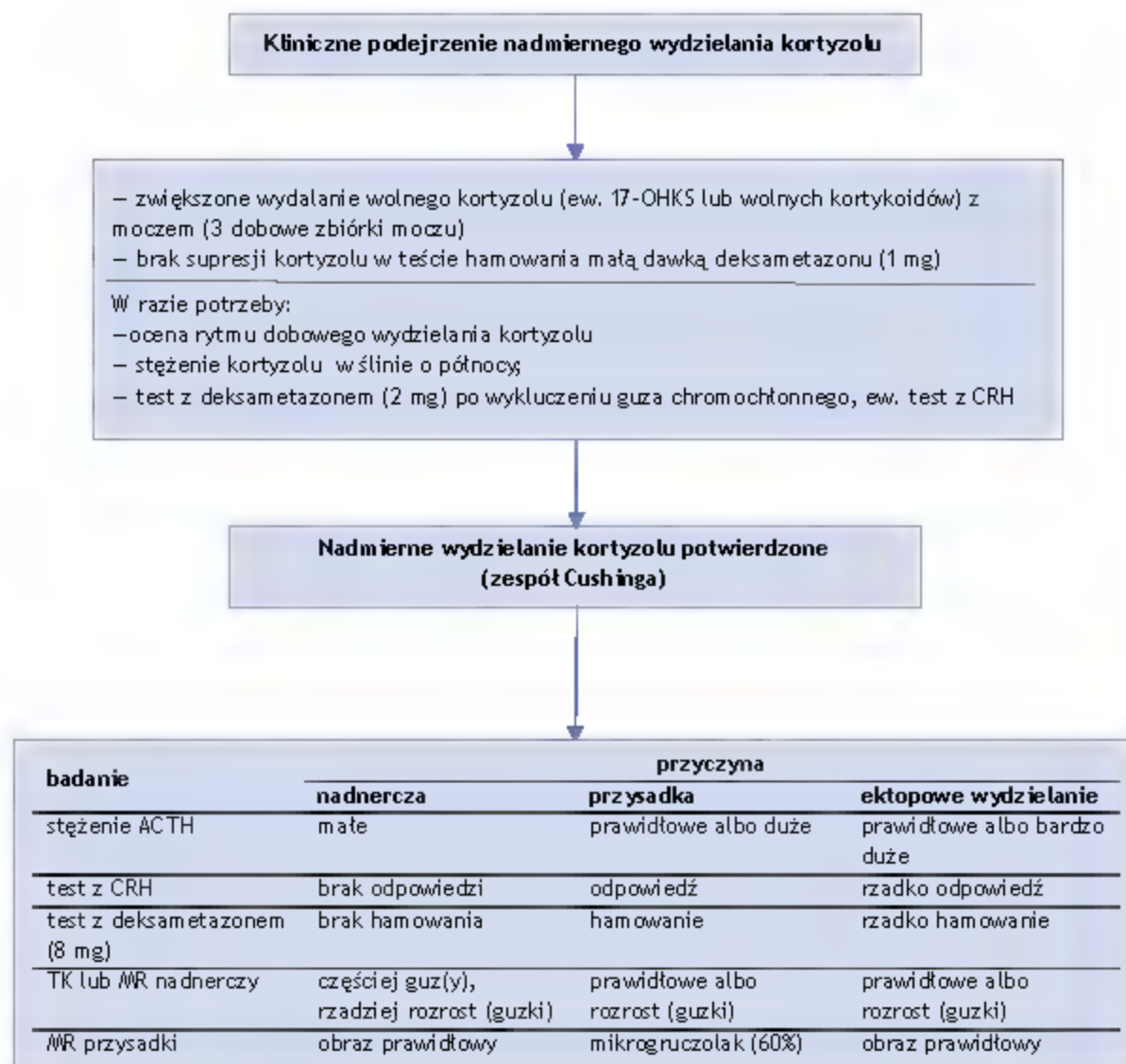
1. Badania obrazowe przysadki i nadnerczy - zmiany zależnie od przyczyny ZC (patrz Rys. 1);
2. RTG klatki piersiowej - może ujawnić powiększenie lewej komory serca u chorych z długotrwałym nadciśnieniem tętniczym lub cechy niewydolności serca;
3. RTG kości - cechy osteoporozy, złamania patologiczne; u dzieci i młodzieży często opóźnienie wieku kostnego;
4. Densytometria - cechy osteopenii we wczesnej fazie ZC, częściej osteoporozy, szczególnie w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i w bliższym odcinku kości udowej;
5. Scyntygrafia receptorowa z zastosowaniem analogów somatostatyny – w celu wykrycia nowotworów neuroendokrynnych wydzielających ektopowo ACTH albo wykrycia asymetrii wydzielniczej w obu stronach nadnerczy (Szczeklik 2016).

Pełnoobjawowy ZC stwierdza się dopiero w zaawansowanym stadium długotrwałej choroby. Znacznie częściej występują tylko niektóre objawy, np. nieprawidłowa tolerancja glukozy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie masy ciała w krótkim czasie (otyłość), składające się na obraz zespołu metabolicznego. Dlatego przesiewowe badania hormonalne w kierunku ZC należy rozważyć u osób, zwłaszcza młodych, które są nieskutecznie leczone z powodu zespołu metabolicznego. U dzieci zwraca uwagę jednoczesne opóźnienie wzrastania i zwiększanie się masy ciała (Szczeklik 2016).

W **subklinicznym ZC** może nie dochodzić do rozwoju charakterystycznego zespołu objawów nawet w długotrwałej chorobie, jednak zwiększa się ryzyko nadciśnienia tętniczego, otyłości, dyslipidemii, insulinooporności i osteoporozy; ryzyko progresji do jawnego ZC nie jest duże, dlatego subklinicznego ZC nie można traktować z reguły jako fazy wstępnej ZC.

Algorytm rozpoznawania ZC przedstawiono na diagramie poniżej. W przypadku istotnego klinicznego podejrzenia ZC pojedynczy prawidłowy wynik któregośkolwiek testu przesiewowego nie wystarcza do wykluczenia choroby (Szczeklik 2016).

Rys. 1 Algorytm postępowania diagnostycznego w zespole Cushinga (Szczeklik 2016).



2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Objawy zespołu Cushinga wraz z danymi na temat częstości ich występowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 3. Objawy zespołu Cushinga (w nawiasach częstość występowania w %) (Metyrapon APD).

1. Otyłość centralna (79-97%) z nagromadzeniem tkanki tłuszczowej na twarzy (zaokrąglenie twarzy, twarz jak „księżyc w pełni”), tułowi - szczególnie w okolicy karku („kark bawoli”), brzucha oraz poduszeczki tłuszczowe nad obojczykami.
2. Zaniki mięśni kończyn dolnych i górnych (szczupłość kończyn)
3. Ścienienie skóry, rumień (zaczerwienienie) twarzy - plethora (50-94%), szerokie, żywo czerwone rozstępy na brzuchu (51-71%), udach, pośladkach, pierśiach i niekiedy ramionach, trądzik (26-80%), nadmierne owłosienie typu męskiego u kobiet (hirsutyzm) (64-81%), łatwe tworzenie się siniaków (23-84%), obrzęki (28-60%)
4. Nadmierny apetyt
5. Łatwe męczenie się (29-90%)
6. Podwyższone ciśnienie tętnicze (74-87%) z bólami głowy (0-47%)
7. Zaburzenia psychiczne: depresja, psychozy, zaburzenia snu, chwiejność emocjonalna, zaburzenia funkcji poznawczych (31-86%)
8. Bóle kostne w następstwie złamań w przebiegu zaawansowanej osteoporozy (40-50%)
9. Nawracające infekcje
10. Zaburzenia miesiączkowania u kobiet (55-80%), osłabienie lub zanik popędu płciowego, impotencja u mężczyzn (55-80%)
11. Zaburzenia widzenia
12. Objawy choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy – zgaga, ból brzucha (0-21%)
13. U dzieci: opóźnienie lub zahamowanie wzrostu, wczesne pojawienie się owłosienia płciowego, androgenizacja w formie przerostu łechtaczki, makrognitiosomii bez powiększenia objętości jąder, opóźnienie rozwoju gruczołów pierśowych, opóźnianie menarche

Większość objawów opisanych w tabeli powyżej występuje u chorych z późno rozpoznanyim zespołem Cushinga. Na początku choroby można stwierdzić pojedyncze objawy zespołu. Utrzymująca się hiperkortyzolemia bezpośrednio lub pośrednio sprzyja rozwojowi zaburzeń typowych dla zespołu metabolicznego, co zwiększa ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. Wykrycie łagodnej hiperkortyzolemii w okresie poprzedzającym pełnoobjawowy zespół może więc zapobiec rozwojowi niebezpiecznych powikłań. Dlatego też zespół Cushinga należy podejrzewać, gdy występują tylko niektóre, nawet nieswoiste objawy kliniczne, takie jak: nadciśnienie tętnicze, upośledzona tolerancja glukozy, zwiększenie masy trzewnej tkanki tłuszczowej, szczególnie u osób młodych, opornych na stosowane leczenie. Silniej na zespół Cushinga wskazują następujące objawy: żywo czerwone rozstępy, zaniki mięśniowe, łatwe siniaczenie, zaczerwienienie skóry twarzy (*plethora*) oraz hirsutyzm. Są to objawy bardzo pomocne w różnicowaniu nadczynności kory nadnerczy z otyłością prostą, cechujące się wysokim „wskaźnikiem różnicowania”. Do najbardziej charakterystycznych objawów klinicznych zespołu Cushinga należą zaniki mięśni proksymalnych kończyn dolnych i obręczy barkowej oraz nadmierna skłonność do siniaczenia i wylewów podskórnych w wyniku niewielkiego urazu lub nawet samoistnie. Typowe, patognomoniczne rozstępy skórne są czerwone lub nawet purpurowe, zagłębione poniżej powierzchni skóry w następstwie zaniku leżącej pod nimi tkanki łącznej, o szerokości większej niż 1 cm. Najczęściej występują na powłokach brzusznych, ale mogą również być zlokalizowane na pierśiach, biodrach, pośladkach, udach i w okolicy pachowej. Rozstępy mogą nie występować u osób po 40. roku życia (Metyrapon APD).

Najbardziej typowe objawy są rzadko spotykane w przypadku łagodnej hiperkortyzolemii. Należy także pamiętać, że wystąpienie typowych objawów zespołu Cushinga może nie być obecne mimo znacznej hiperkortyzolemii. Taka sytuacja ma miejsce w przypadku nagłego pojawienia się hiperkortyzolemii, na przykład u pacjentów z rakiem drobnokomórkowym płuc wydzielającym ACTH. Przy takim rozpoznaniu pełnoobjawowy zespół Cushinga zwykle nie rozwija się ze względu na brak łaknienia oraz inne objawy towarzyszące postępującej chorobie nowotworowej (Metyrapon APD).

Już na wstępnym etapie diagnostyki pewne objawy kliniczne mogą sugerować przyczynę hiperkortyzolemii. Gruczolaki nadnerczy powodujące zespół Cushinga zazwyczaj objawiają się wyłącznie poprzez kliniczne cechy nadmiaru kortyzolu, ze względu na to, że wywodzą się zwykle z komórek warstwy pasmowatej. Natomiast stwierdzenie hirsutyzmu, trądziku oraz braku miesiączki może sugerować rozpoznanie choroby Cushinga, na co wskazuje wzrost wydzielania androgenów nadnerczowych współmiemy z nadmiarem ACTH i kortyzolu. Należy jednak pamiętać, że znacznie nasilone i szybko pogłębiające się objawy hiperkortyzolemii oraz wyraźne cechy nadmiaru androgenów, z wirylizacją włącznie, mogą być spowodowane rakiem nadnerczy. Nasiloną pigmentacja skóry w zespole Cushinga świadczy zazwyczaj o obecności makrogruczolaka przysadki lub pozanadnerczowego guza, zlokalizowanego ektopowo, które wydzielają duże ilości ACTH i/lub prekursorów ACTH (Metyrapon APD).

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zespół Cushinga jest chorobą rzadko występującą. Brak jest wiarygodnych i aktualnych danych epidemiologicznych oraz badań populacyjnych z wyjątkiem przeprowadzonych w Danii (Lindholm 2001). W badaniu tym częstość występowania choroby Cushinga wynosiła 1,2-1,7/milion/rok, częstość występowania gruczolaka nadnerczy 0,6/milion/rok, a raka nadnerczy 0,2/ milion/rok. Gdy uwzględniono niezłośliwe przyczyny zespołu Cushinga, częstość występowania wynosiła 2,3/milion/rok.

Według danych Orphanet z 2012 r. rozpowszechnienie endogennego zespołu Cushinga wynosi 1/26 000, a roczna zapadalność 1/1 400 000 - 1/400 000, ze szczytem zapadalności w 25-40 roku życia (Metyrapon APD). Zgodnie z najnowszymi danymi Orphanet z 2017 r. rozpowszechnienie zespołu Cushinga wynosi 5,9 przypadków na 100 000, a zapadalność 0,15 przypadków na 100 000. W oparciu o rozpowszechnienie zespołu Cushinga i wielkość polskiej populacji, która w 2016 r. wynosiła 38,4 mln (GUS 2017), można szacować, że w Polsce jest około 1500-2500 chorych z zespołem Cushinga.

W poniższej tabeli przedstawiono w podziale na lata dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z następującymi nazwami głównego rozpoznania wg ICD-10:

- E24 - Zespół Cushinga;
- E24.0 - Choroba Cushinga pochodzenia przysadkowego;
- E24.3 - Zespół zależny od ektopowego wydzielania ACTH;
- E24.8 - Zespół Cushinga, inny;
- E24.9 - Zespół Cushinga, nie określony (Metyrapon AWA).

Tab. 4 Całkowita liczba pacjentów w latach 2013-2015 z rozpoznaniem wg ICD-10: E24, E24.0, E24.3, E24.8, E24.9 na podstawie danych NFZ (za Metyrapon AWA).

Rok realizacji	Liczba pacjentów łącznie
2013	1 919
2014	1 842
2015	1 502*

* Dane udostępnione przez NFZ przedstawione zostały w piśmie z listopada 2015 r., a więc nie obejmują całego roku.

Choroba częściej występuje u kobiet (80%), najczęściej 30- i 40-letnich, średni wiek pacjentów wynosi 40-45 lat (Orphanet 2013, Valassi 2011). Częstość występowania poszczególnych postaci endogennego zespołu Cushinga przedstawiono w tabeli poniżej (Metyrapon APD).

Tab. 5. Częstość występowania poszczególnych postaci endogennego zespołu Cushinga (Orphanet 2013).

Postać endogennego zespołu Cushinga	Częstość występowania
ACTH-założny zespół Cushinga w tym:	80-85% przypadków
• gruczolak przysadki	około 80%
• zespół ektopowego wydzielania ACTH	około 20%
• zespół ektopowego wydzielania CRH	rzadko
ACTH-niezależny w tym:	15-20% przypadków
• gruczolak kory nadnerczy	około 55-60%
• rak kory nadnerczy	około 35-40%
• obustronny przerost nadnerczy	rzadko

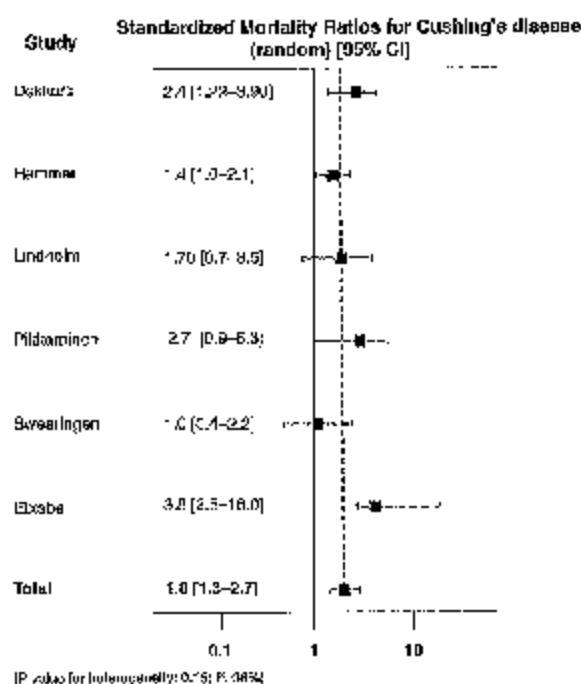
Kliniczne konsekwencje nadmiernego wydzielania glikokortykoidów są generalnie poważne. Przegląd Graversen 2012 potwierdza, że podwyższony poziom kortyzolu prowadzi do zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych łącznie z nadciśnieniem tętniczym, upośledzoną tolerancją glukozy lub cukrzycą typu 2, częstszym występowaniem blaszek miażdżycowych i nieprawidłowościami w parametrach hemostatycznych. Z powodu tych powikłań **nieadekwatnie leczony zespół Cushinga może stanowić stan zagrażający życiu** (Neary, 2013, Dekkers, 2013).

W przeglądzie literatury Feelders 2012, w którym oceniano obciążenie chorobą Cushinga, wskazano, że w momencie diagnozy 58-85% pacjentów ma nadciśnienie, 32-41% otyłość, 20-47% cukrzycę, 50-81% ciężką depresję, 31-50% osteoporozę, a 38-71% dyslipidemię.

Zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego w Danii (Lindholm 2001, Clayton 2011) śmiertelność związana z niezdolnym syndromem Cushinga była 3,7 razy wyższa niż w normalnej populacji i jeszcze wyższa w populacji pacjentów z chorobą Cushinga nie wyleczonych operacją przysadki, u których śmiertelność była 11,5 razy wyższa niż w normalnej populacji.

Przegląd systematyczny i metaanaliza badań dotycząca śmiertelności wśród pacjentów z chorobą Cushinga w wyniku łagodnego gruczolaka nadnercza z 2012 r. (Graverson 2012) potwierdza wyższą śmiertelność wśród pacjentów z chorobą Cushinga, szczególnie u osób, które nie osiągnęły remisji po początkowym zabiegu chirurgicznym. Łącznie śmiertelność była wyższa o 80% (95% CI: 30-170%) w stosunku do normalnej populacji - patrz wykres poniżej.

Rys. 2 Standaryzowane współczynniki umieralności na chorobę Cushinga (Graverson 2012).



W analizie obejmującej 509 pacjentów wyjściową jakość życia oceniane za pomocą kwestionariuszy generycznych (EuroQoL) i związanych z chorobą (CushingQoL) były dostępne dla 27% pacjentów. Odnotowano istotnie statystycznie niższe wyniki w zakresie wizualnego wyniku analogowego (VAS) dla EuroQoL (w porównaniu z wartościami referencyjnymi dla Francji i Hiszpanii), a także pogorszenie jakości życia ocenianej przez CushingQoL (Webb 2012).

Zgodnie z wynikami dwóch przeglądów oceniających wpływ przewlekłej ekspozycji na kortyzol na jakość życia pacjentów (Feelders 2012, Aulinas 2014) zespół Cushinga ma wpływ na cechy fizyczne oraz psychiczne pacjentów i wiąże się z pogorszeniem funkcjonowania społecznego w porównaniu z populacją ogólną.

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie ZC zależy od etiologii schorzenia. Leczenie jest konieczne w jawnym ZC i w razie powikłań hiperkortyzolemii, natomiast należy powstrzymać się od działań terapeutycznych, jeżeli rozpoznanie ZC nie jest pewne. Zalecenia The *Endocrine Society* (ES 2015) sugerują, by nie podejmować leczenia w przypadku granicznych wartości wyników badań układu HPA, jeśli nie ma typowych objawów klinicznych ZC (Szewczyk 2016).

Postępowaniem z wyboru jest leczenie operacyjne, którego zakres zależy od przyczyny ZC. Większość typów ZC jest leczona chirurgicznie z 70-90% skutecznością leczenia (Newell-Price 2006). Za pierwsze kryterium po leczeniu operacyjnym uważa się poranne stężenie kortyzolu <138 nmol/l (5 µg/dl) albo wydalanie wolnego kortyzolu z moczem $<28-56$ nmol/d ($10-12$ µg/d) w ciągu 7 dni po selektywnym usunięciu guza. W tym czasie wydzielanie ACTH jest zmniejszone z powodu wcześniejszej hiperkortylozemii. W okresie pooperacyjnym mogą wystąpić objawy niedoczynności kory nadnerczy wymagające okresowej substytucji GKS (Szczeklik 2016).

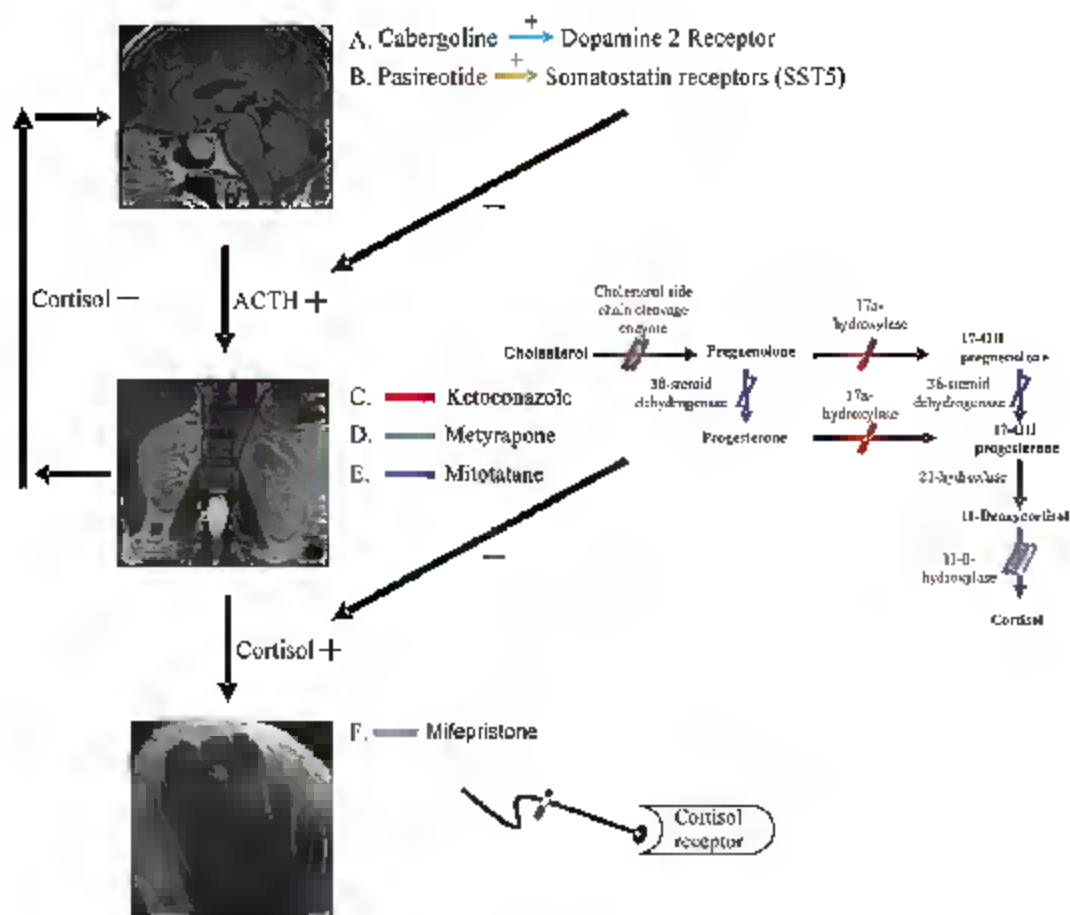
Jednakże, farmakoterapia jest stosowana w celu kontrolowania choroby w trzech następujących przypadkach:

- przed leczeniem ostatecznym, jak np. operacja przysadki mózgowej lub nadnerczy;
- w czasie oczekiwania na efekt radioterapii u pacjentów z chorobą Cushinga;
- u pacjentów, u których leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane.

Objawowa farmakoterapia jest stosowana również w przypadkach nieskuteczności leczenia chirurgicznego, w celu zapobiegania powikłaniom związanym z ekspozycją na podwyższone stężenie kortyzolu, takim jak zakażenia i opóźnienie gojenia ran (Metyrapon APD).

Spośród leków hamujących wydzielanie kortyzolu najczęściej stosuje się ketokonazol lub metyrapon z uwagi na szybkość ich działania. Należy pamiętać o możliwych skutkach ubocznych leków. Mitotan jest lekiem skutecznym w raku nadnerczy, a etomidat jest jedynym lekiem i.v. (Szczeklik 2016). Do leków stosowanych w obniżaniu poziomu ACTH należą kabergolina i pasyreotyd - patrz rysunek poniżej.

Rys. 3 Miejsce działań i mechanizmów terapii medycznych stosowanych w chorobie Cushinga (Lau 2016).



ACTH – kortykotropina (ang. *adrenocorticotropic hormone*); *cabergoline* - kabergolina; *cholesterol side chain cleavage receptor* – enzym rozszczepiający łańcuch boczny cholesterolu; *cortisol* - kortyza; *cortisol receptor* - receptor kortyzolu; *dopamine 2 receptor* - receptor dopaminy D-2; *ketoconazole* - ketokonazol; *metyrapone* - metyrapon; *mifepristone* - mifepriston; *mitotane* - mitotan; *pasireotide* – pasyreotyd; *somatostatin receptors* - receptory somatostatyny.

Kabergolina (A) jest silnie działającą długo działającą agonistą receptora dopaminy D-2, który powoduje hamowanie wydzielania ACTH. Pasyreotyd (B) jest unikalnym analogiem somatostatyny, który ma szczególnie wysokie powinowactwo do receptora SST5 i powoduje hamowanie wydzielania ACTH. Ketokonazol (C) jest szeroko stosowanym środkiem przeciwgrzybiczym które hamują enzymy cytochromu P450 związane ze steroidogenezą, w tym 17,20-lizazy, 11b-hydroksylazy i 17 a-hydroksylazy i rozszczepienia łańcucha bocznego. Powoduje to zmniejszenie syntezy i wydzielania kortyzolu. Metyrapon (D) jest czynnikiem syntetycznym który hamuje aktywność 11b-hydroksylazy i zapobiega konwersji 11-deoksykortyzolu do kortyzolu. Mitotan (E) jest antyneoplastycznym lekiem, który zakłóca steroidogenezę poprzez hamowanie enzymu rozszczepiającego łańcuch boczny, dehydrogenazy steroidowej 3b i 11b-hydroksylazy. Mifepriston (F) jest antagonistą receptora glukokortykoidowego, który blokuje interakcje z receptorem kortyzolu.

+ = aktywacja, - = hamowanie. Strzałkowy obraz MR mózgu (góry) pokazuje masę przysadki u pacjenta z CD. Koronowy obraz MR (w środku) jest z nadnerczy. Strzałkowy obraz MR (na dole) jest mięśnia naramiennego (narządu docelowego).

W leczeniu nadciśnienia tętniczego w przebiegu ZC za leki z wyboru uważa się diuretyki tiazydowe, ACEI i blokery kanału wapniowego. Po skutecznym leczeniu przyczynowym ZC nadciśnienie tętnicze zwykle ustępuje lub maleje. Odpowiedniego leczenia wymagają także

pozostałe powikłania ZC takie jak zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej, osteoporoza oraz zaburzenia psychiczne (Szczeklik 2016).

Jeśli farmakoterapia jest niemożliwa lub nieskuteczna, niezbędna może być obustronna adrenalectomia (zabieg operacyjny polegający na chirurgicznym usunięciu nadnerczy). Jest to procedura nieodwracalna, która wiąże się z koniecznością przewlekłego stosowania terapii zastępczej hydrokortyzonem. Krótkoterminowe powikłania obejmują zwiększoną chorobowość u około 18% chorych i śmiertelność u 3% pacjentów. Ponadto w przypadku choroby Cushinga obustronna adrenalectomia może prowadzić do rozwoju miejscowo agresywnego guza przysadki, który u 20% pacjentów może upośledzać widzenie (zespół Nelsona). Poważnym problemem jest również ryzyko przetłomu nadnerczowego, występującego u 28% chorych (Metyrapon APD, Ritzel 2013, Sverige 2013/2014, Schteingart 2009).

Według danych z europejskiego rejestru obejmującego 1006 pacjentów z zespołem Cushinga, 62% było leczonych chirurgicznie, a 28% otrzymało farmakoterapię jako leczenie 1.rzutu. Obustronną adrenalectomię wykonano u 6% pacjentów. Wśród chorych, u których wykonano operację przysadki, 15% nie zostało wyleczonych w wyniku zastosowanej procedury. Po średnio 3,5-letniej obserwacji w stanie remisji pozostawało ponad 80% pacjentów, ale tylko 50% pacjentów z chorobą Cushinga (Metyrapon APD, Valassi 2014).

2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zespołu Cushinga

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej (06.11.2017 r.):

- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego – <http://www.ptendo.org.pl/> (PTE);
- stronę internetową międzynarodowego Towarzystwa Endokrynologicznego (*Endocrine Society*) – <https://www.endocrine.org/about-us> (ES 2015);
- stronę internetową europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego *European Society of Endocrinology* – <http://www.ese-hormones.org> (ESE);
- stronę internetową Guidelines International Network – <http://www.g-i-n.net> (GIN);
- stronę internetową *National Institute for Health and Care Excellence* – <https://www.nice.org.uk/> (NICE);
- stronę internetową Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytycznych – <http://www.sign.ac.uk/index.html> (SIGN);
- stronę internetową *The American Association of Clinical Endocrinologists* – <https://www.aace.com/> (AACE);
- stronę internetową Haute Autorité de Santé – <https://www.has-sante.fr/> (HAS);

Korzystano również z wyszukiwarki internetowej oraz opublikowanych analiz weryfikacyjnych oraz analiz problemu decyzyjnego we wskazaniu: zespół Cushinga lub choroba Cushinga (Metyrapon APD, Metyrapon AWA, Pasyreotyd APD, Pasyreotyd AWA).

Zebrane wytyczne wskazują na zabieg operacyjny jako pierwszy rzut terapii endogennego zespołu Cushinga.

W rekomendacjach klinicznych zwraca się uwagę na to, iż wybór schematu zależy od wielu czynników i przedstawia różnorodność możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych. Zaleca się zmianę typu leku, o ile nie ma przeciwwskazań. Ketokonazol został wymieniony we wszystkich siedmiu wytycznych/rekomendacjach, w których znajdują się zalecenia/wyszczególnienie opcji farmakoterapeutycznych.

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Tab. 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie 2008 (Zgliczyński 2008); dokument charakterze rekomendacji	<p>Postępowaniem z wyboru jest operacyjne, selektywne usunięcie gruczolaka przysadki z dojścia przez zatokę klinową. Ze względu na zwiększone ryzyko powikłań związanych z hiperkortyzolemia chorego należy przygotować do zabiegu blokerami steroidogenezy nadnerczowej. Prowadzi to do zmniejszenia kruchości naczyń i ograniczenia krwawienia śródoperacyjnego, maleje odsetek zakażeń i powikłań zakrzepowo-zatorowych, łatwiej poddaje się leczeniu cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. Leki blokujące syntezę steroidów nadnerczowych to: ketokonazol w dobowej dawce od 600 do 1600mg, aminoglutetimid od 750 mg do 2 g/dobę, metyrapon w dawce od 750 mg do 2 g/dobę albo mitotan od 1,5 do 4 g/dobę. Pewne nadzieje w leczeniu zachowawczym gruczolaków kortykotropowych przysadki przebiegających z objawami choroby Cushinga należy wiązać z zastosowaniem nowego analogu somatostatyny - SOM-230 (pasyreotyd), który wykazuje duże powinowactwo do obecnego w tych guzach podtypu 5-tego receptora somatostatynowego.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>konsensus międzynarodowej grupy roboczej dotyczący leczenia zespołu Cushinga, opublikowany w lipcu 2008 r. [Biller 2008]</p>	<p>Konsensus międzynarodowej grupy roboczej, składającej się z 32 ekspertów, mających doświadczenie w leczeniu ACTH-zależnego zespołu Cushinga, pochodzący z 9 krajów odnosi się do następujących zagadnień:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kryteriów wyleczenia i remisji ACTH-zależnego zespołu Cushinga, • leczenia chirurgicznego choroby Cushinga, • opcji terapeutycznych w przypadku przetrwałej choroby po zabiegu chirurgicznym z dojrą przez klinowego, • farmakoterapii choroby Cushinga, • leczenia zespołu ektopowego wydzielania ACTH, zespołu Nelsona i specjalnych populacji pacjentów. <p>Celem leczenia ACTH-zależnego zespołu Cushinga jest zlikwidowanie objawów klinicznych, normalizacja biochemiczna z minimalną chorobowością i długotrwałą kontrolą bez nawrotów. Zalecana ocena remisji polega na wykonaniu testu hamowania 1 mg deksametazonu. Remisję stwierdza się, gdy po operacji stężenie kortyzolu w surowicy rano jest $< 2 \mu\text{g/dl}$ ($< 50 \text{ nmol/l}$), wtedy wskaźnik nawrotów wynosi około 10% w ciągu 10 lat. Wartości UFC $< 20 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ ($55 \text{ nmol}/24 \text{ h}$) sugerują remisję, podczas gdy wartości w zakresie normalnym ($20\text{--}100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$; $55\text{--}276 \text{ nmol}/24 \text{ h}$) są niejednoznaczne. Wartości powyżej normy wskazują, że guz przetrwał.</p> <p>Jeśli guz można zidentyfikować, optymalnym leczeniem jest jego chirurgiczna resekcja, najczęściej z dojrą przez klinowego, wykonana przez doświadczonego chirurga. Wskaźnik remisji u pacjentów z mikrogruczłakiem wynosi 65-90%, wskaźnik nawrotów wynosi 5-10% w ciągu 5 lat i 10-20% w ciągu 10 lat. Skuteczność leczenia jest mniejsza w przypadku makrogruczłaków: wskaźnik remisji 65%, wskaźnik nawrotów 12-45% i występują wcześniej niż u chorych z mikrogruczłakiem, średnio po 16 vs 49 miesiącach.</p> <p>Po niepowodzeniu operacji przysadki zalecane są następujące opcje terapeutyczne (wybór należy przedyskutować z pacjentem): powtórnie leczenie chirurgiczne, radioterapia, obustronna adrenalectomia. Leki stosowane w ACTH-zależnym zespole Cushinga dzieli się na leki ukierunkowane na nadnercza (inhibitory steroidogenezy) oraz leki ukierunkowane na guza. Inhibitory steroidogenezy mogą być wysoce efektywne, ale nie leczą guza i nie przywracają normalnej dynamiki wydzielania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.</p> <p>W grupie leków ukierunkowanych na nadnercza najwięcej doświadczenia zdobyto ze stosowaniem metyraponu i ketokonazolu, które wydają się bardziej skuteczne i lepiej tolerowane od aminoglutetymidu. Możliwość wystąpienia hipogonadyzmu u mężczyzn w czasie stosowania ketokonazolu powoduje, że w tej populacji lepszą opcją wydaje się być metyrapon. Natomiast ryzyko hirsutyzmu w czasie stosowania metyraponu u kobiet może wskazywać na to, że ketokonazol jest lepszym wyborem w tej grupie chorych. Mitotan, wykazujący specyficzną aktywność adrenolityczną może być bardzo skuteczny w długotrwałej supresji hiperkortyzolizmu, ale początek działania tego leku występuje z opóźnieniem (tygodnie, miesiące), a działania niepożądane zmuszają do monitorowania stężenia leku we krwi. W sytuacjach wymagających szybkiego obniżenia stężenia kortyzolu można rozważyć podanie dożylnie etomidatu. Leczenia mifepristonem nie uznano jeszcze za postępowanie rutynowe. Ocena leczenia polega na badaniu objawów klinicznych i pomiarze 24-h UFC. Należy podkreślić, że wartości prawidłowe są różne w zależności od zastosowanej metody pomiaru.</p> <p>Farmakoterapia ukierunkowana na nadnercza jest skuteczna u większości chorych. Wskazania obejmują przygotowanie przed operacją w celu szybkiego skorygowania powikłań choroby. Leki kontrolujące hiperkortyzolemię są również wskazane u pacjentów oczekujących na efekt radioterapii oraz we wszystkich przypadkach wymagających leczenia paliatywnego. Ogólnie, ostateczną metodą leczenia, czyli leczenie chirurgiczne lub radioterapia, powinny być brane pod uwagę u wszystkich chorych, a stosowanie przewlekłe tylko farmakoterapii jest rzadko wskazane.</p> <p>Wytyczne, które powstały w 2008, opisują leki ukierunkowane na guza, jako leki stosowane eksperymentalnie: rozydgitazon, pioglitazon, analogi somatostatyny (pasyreotyd), kabergolina.</p> <p>Wybór metody leczenia zespołu ektopowego wydzielania ACTH zależy od identyfikacji, lokalizacji i klasyfikacji guza. Najbardziej skuteczne jest chirurgiczne usunięcie, a jeśli jest ono niemożliwe, należy zastosować leczenie ukierunkowane na guza (np. leczenie cytostatyczne, analogi somatostatyny, chemoembolizacja, ablacja, radioterapia).</p> <p>U pacjentów pediatrycznych preferowane jest leczenie chirurgiczne, a jeśli okaże się ono nieskuteczne - radioterapia. U kobiet w ciąży leczeniem z wyboru jest operacja przysadki, którą należy wykonać jak najszybciej lub przed późnym 3. trymestrem. Chociaż obustronna adrenalectomia jest możliwa w czasie ciąży u pacjentek z niecałkowitym usunięciem guza przysadki, zazwyczaj wykonuje się ją po porodzie. Leczeniem 2. linii są inhibitory steroidogenezy, które jednak niosą ze sobą potencjalne ryzyko dla płodu, z powodu działań niepożądanych. W wyniku tego urzędy rejestracyjne w Stanach Zjednoczonych i Europie uznają ketokonazol, metyrapon i mitotan albo za przeciwwskazane w ciąży lub wskazane tylko wtedy, gdy ryzyko wynikające z nieleczenia jest większe niż ryzyko dla płodu. Jeśli farmakoterapia jest konieczna rekomendowany jest raczej metyrapon, a nie ketokonazol (ze względu na efekt hamowania androgenów). Nie jest również rekomendowany mitotan, ze względu na potencjalną teratogenność.</p>

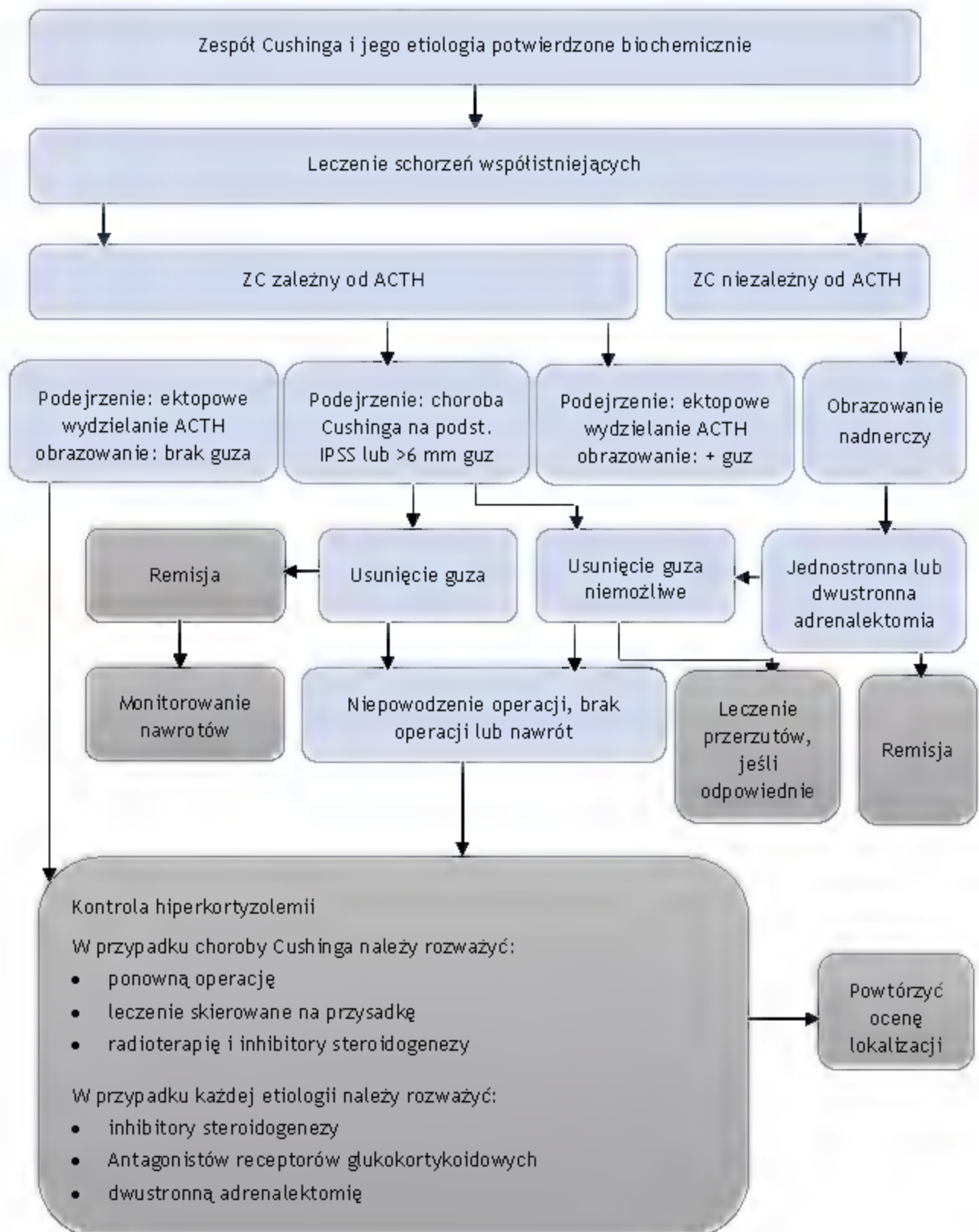
Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
HAS 2008	<p>Leki działające na nadnercza zalecane w wytycznych są następujące:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. metyrapon - w przypadku ciężkiego zespołu Cushinga w przygotowaniu do operacji, jeśli leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane lub nieskuteczne, jako dodatkowe leczenie u chorych poddanych radioterapii (w czasie oczekiwania na efekt radioterapii), 2. ketokonazol - w przypadku ciężkiego zespołu Cushinga w przygotowaniu do operacji, jeśli leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane lub nieskuteczne, jako dodatkowe leczenie u chorych poddanych radioterapii (w czasie oczekiwania na efekt radioterapii), 3. mitotan - przygotowanie do operacji (operacja przysadki, resekcja guza ektopowo wydzielającego ACTH, adrenalectomia), w przypadku przeciwwskazań do operacji i niepowodzenia operacji jako leczenie dodatkowe u chorych poddanych radioterapii lub jako leczenie adjuwantowe, 4. etomidat - ciężki zespół Cushinga z zagrażającymi życiu powikłaniami (sepsa, ostre zaburzenia psychiczne), u których podanie innych inhibitorów steroidogenezy doustnie jest niemożliwe, w przygotowaniu do operacji. <p>Inne leki wymienione w wytycznych, to: mifepriston, analogi somatostatyny, agoniści receptorów dopaminowych. Poza mitotaniem w leczeniu objawowym raka nadnerczy i metyraponem w leczeniu hiperkortyzolemii niezależnej od ACTH - wymienione w wytycznych leki stosowane są poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label). Mitotan jest lekiem do stosowania w leczeniu zamkniętym, przez specjalistów (endokrynologów, onkologów, pediatrów i internistów).</p>
American Association of Clinical Endocrinologists / American Association of Endocrine Surgeons 2009 (AAACE/AAES 2009)	<p>Po adrenalectomii, w przypadku gruczolaków produkujących kortyzol, pacjenci powinni być leczeni egzogennymi glikokortykosteroidami do momentu aż oś przysadka podwzgórze nadnercza ulegnie wystarczającej poprawie. Proces ten może trwać od 6-18 miesięcy po jednostronnej adrenalectomii (stopień rekomendacji C, BEL^{***} 3)</p> <p>Okołoperacyjna terapia glikokortykosteroidami i oraz pooperacyjna ocena efektów leczenia osi przysadka-podwzgórze- nadnercza są wskazane u pacjentów z subklinicznym zespołem Cushinga (stopień rekomendacji C, BEL 3)</p> <p>Metodyka oceny stopnia rekomendacji i poziomu dowodów oparta na wytycznych AAACE 2004.</p> <p>1 - zalecenia rekomendowane; 2 - zalecenia sugerowane. Jakość dowodów: + - bardzo niska; ++ - niska; +++ - średnia; ++++ - wysoka.</p> <p>BEL -"best evidence" rating level</p>
European Neuroendocrine Association (ENA)/ The Pituitary Society (PS), 2013 Europa (ENA/PS 2013)	<p>Terapia z zastosowaniem inhibitorów steroidogenezy może być wysoce efektywna, lecz dawki nie leczą guza czy też nie przywracają normalnej dynamiki wydzielania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Większość doświadczeń z inhibitorami steroidogenezy wskazało, że metyrapon i ketokonazol są bardziej skuteczne i lepiej tolerowane niż aminoglutetimid. W sytuacjach, kiedy wymagana jest szybka kontrola poziomu kortyzolu, a doustna terapia może być problematyczna, można rozważyć terapię etomidatem.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
ES 2015	<p>U pacjentów z zespołem Cushinga (ZC) zaleca się normalizację poziomu kortyzolu lub aktywności jego receptorów, aby wyeliminować objawy i powikłania związane z hiperkortyzolizmem (1I @@@).</p> <p>Rekomenduje się brak leczenia obniżającego poziom kortyzolu lub oddziaływania z jego receptorami w przypadku braku ustalonej diagnozy ZC (1I @@@).</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia chirurgicznego i radioterapii</p> <p>Chirurgiczna resekcja zmian nowotworowych będących przyczyną zespołu Cushinga jest zazwyczaj pierwszą linią leczenia. Wybór leczenia drugiej linii, w tym leków, powtórzenia operacji przezskłowej, obustronnego usunięcia nadnerczy oraz radioterapii powinien być dokonany indywidualnie u każdego pacjenta (1I @@@).</p> <p>Obustronne usunięcie nadnerczy zalecane jest w przypadku utajonego lub przerzutowego ektopowego wydzielania ACTH (ang. <i>ectopic ACTH secretion</i>, EAS) lub jako leczenie ratujące życie u pacjentów z bardzo ciężką zależną od ACTH postacią choroby, u których niemożliwa jest natychmiastowa kontrola choroby z zastosowaniem farmakoterapii (2I @@@).</p> <p>Radioterapię/leczenie radiochirurgiczne zaleca się po niepowodzeniu transfenoidalnej selektywnej adenomektomii lub w przypadku nawracającej choroby Cushinga. Zaleca się potwierdzenie skuteczności farmakoterapii w normalizacji poziomu kortyzolu przed rozpoczęciem radioterapii/leczeniem radiochirurgicznym, ponieważ będzie to niezbędne podczas czekania na efekty radioterapii (1I @@@).</p> <p>Zaleca się stosowanie radioterapii w przypadku wystąpienia wątpliwości dotyczących efektu masy lub inwazji komórek nowotworowych związanych z gruczołakami kortykotropowymi (2I @@@).</p> <p>Zalecenia dotyczące farmakoterapii</p> <p>Inhibitory steroidogenezy są rekomendowane pod następującymi warunkami: jako druga linia leczenia po przezskłowej selektywnej adenomektomii (ang. <i>transsphenoidal selective adenomectomy</i>, TSS) u pacjentów z chorobą Cushinga z lub bez radioterapii/leczenia radiochirurgicznego; jako leczenie podstawowe ektopowego wydzielania ACTH u pacjentów z utajonym lub przerzutowym ektopowym wydzielaniu ACTH oraz jako dodatkowe leczenie obniżające poziom kortyzolu w raku kory nadnerczy (1I @@@).</p> <p>Inhibitory steroidogenezy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ketokonazol: szybkie działanie; raportowane zdarzenia niepożądane - związane z układem pokarmowym, dyskrazja wątroby (śmierć), hipogonadyzm męski; wymaga kwasów do aktywności biologicznej, interakcje z innymi lekami (dawkowanie: 400-1600 mg/d, co 6-8 godzin). • Mitotan: szybkie działanie; raportowane zdarzenia niepożądane - związane z układem pokarmowym, hirsutyzm, nadciśnienie, hipokalemia; różna dostępność leku w zależności od państwa. • Etomidat: podawany dożylnie, szybkie działanie, wymaga monitorowania na OICM. <p>Proponuje się stosowanie leków skierowanych na przysadkę mózgową u pacjentów z chorobą Cushinga, którzy nie są kandydatami do leczenia chirurgicznego lub którzy doświadczają trwałej choroby po TSS (2I @@@).</p> <p>Leki stosowane w terapii ukierunkowanej na przysadkę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kabergolina: zdarzenia niepożądane - związane z układem pokarmowym, osłabienie, zawroty głowy • Pasyreotyd: poziom wolnego kortyzolu w moczu dwukrotnie poniżej poziomu normalnego; zdarzenia niepożądane - biegunka, nudności, kamica żółciowa, hiperglukemia, przejściowe podwyższenie poziomu wolnego kortyzolu w moczu i parametrów w ramach testów wątrobowych. <p>Proponuje się stosowanie antagonistów glukokortykoidów u pacjentów z okrzyką lub nietolerancją glukozy, którzy nie są kandydatami do leczenia chirurgicznego lub doświadczają trwałej choroby po TSS (2I @@@).</p> <p>Antagoniści glukokortykosteroidów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mifepryston: trudny do miareczkowania; właściwości poronne; zdarzenia niepożądane - zmęczenie, nudności, wymioty, bóle stawów i głowy, nadciśnienie, hipokalemia, obrzęk, zgrubienie śluzówki <p>Sugeruje się stosowanie terapii celowanych w leczeniu ektopowego ACTH-zależnego zespołu Cushinga (2I @@@).</p> <p>Skuteczność monoterapii ketokonazolem w normalizacji poziomu kortyzolu, potwierdza się u 25-93% osób z zespołem Cushinga.</p> <p>Ponadto w ciężkich przypadkach hiperkortyzolemii, metyrapron i ketokonazol mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym.</p> <p>Przy wyborze określonego preparatu należy kierować się skutecznością, indywidualnymi czynnikami pacjenta oraz ceną.</p> <p>Poziom dowodów w rekomendacji określono następująco:</p> <p>W przypadku silnej rekomendacji użyto sformułowań „rekomenduje/zaleca się” oraz nadano nr 1, w przypadku słabej rekomendacji użyto zwrotu „sugeruje się” oraz nadano nr 2. Ponadto jakość dowodów zobrazowano w postaci wypełnionych okręgów, przy czym: @@@@ - bardzo niska jakość dowodów, @@@@ - niska jakość dowodów, @@@@ - średnia jakość dowodów oraz @@@@ - wysoka jakość dowodów.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																					
Hur 2015 (Wytyczne Koreańskiego Towarzystwa Endokrynologicznego)	<p>W wytycznych Koreańskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (Hur 2015) odniesiono się do diagnostyki i leczenia choroby Cushinga.</p> <p>Leczeniem pierwszego rzutu w chorobie Cushinga jest usunięcie guza przysadki z dościa przez zatokę klinową. Radiochirurgia z zastosowaniem noża cybemetycznego jest leczeniem uzupełniającym w przypadku guzów pozostałych po leczeniu chirurgicznym lub guzów nawracających. Wspomagająca farmakoterapia ma na celu blokowanie wydzielania ACTH na poziomie przysadki mózgowej (pasyreotyd, agonści dopaminy) lub nadnerczy (mitotan, ketokonazol, metyrapon, LC1699), podczas gdy antagonisty receptorów glukokortykoidowych (mifepriston) jest wymagany w celu korygowania hiperpigmentacji po zabiegu chirurgicznym. Etomidat zalecany jest w ostrych, ciężkich stadiach choroby Cushinga. Obustronna adrenalectomia może być leczeniem ostatecznym u chorych z oporną na leczenie chorobą Cushinga.</p> <p>Według wytycznych pasyreotyd nie jest dostępny w Korei Południowej, mitotan może być finansowany przez Koreańskie Centrum Chorób Rzadkich, ketokonazol nie jest zarejestrowany we wskazaniu „choroba Cushinga”, ale może być finansowany przez Koreańskie Centrum Chorób Rzadkich, metyrapon nie jest zarejestrowany we wskazaniu „choroba Cushinga”.</p>																					
Italian Society of Endocrinology 2016 (Baroni 2015)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia hiperpigmentacji współwystępującej z zespołem Cushinga i akromegalią.</p> <p>Podsumowanie dostępnych dowodów wykazało, że ketokonazol w dawce 200-12000 mg/d wpływa na poprawę metabolizmu glukozy u chorych z zespołem Cushinga (rekomendacja klasy I, poziom C). Korzystnie na poprawę metabolizmu lub tolerancji glukozy wpłynąć mogą również: metyrapon w dawce 250-4500 mg/d (rekomendacja klasy I, poziom C), mifepriston w dawce 300-2000 mg/d (rekomendacja klasy I, poziom B) i kabergolina. Wykazano, że pasyreotyd wpływa na pogorszenie tolerancji glukozy u pacjentów z ZC (rekomendacja klasy I, poziom B).</p> <p>Klasyfikacja rekomendacji:</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna</td> <td>Jest rekomendowana, wskazana</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>Sprzeczne dowody i/lub różnica poglądów na temat użyteczności/skuteczności danej interwencji (leczenia lub procedury)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ila</td> <td>Dowody przemawiają bardziej na korzyść danej interwencji</td> <td>Powinna być brana pod uwagę</td> </tr> <tr> <td>Ib</td> <td>Dowody przemawiają raczej na niekorzyść danej interwencji</td> <td>Może być brana pod uwagę</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) nie przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna</td> <td>Nie jest rekomendowana</td> </tr> </tbody> </table> <p>Klasyfikacja dowodów:</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Dane pochodzą z jednego randomizowanego badania lub dużych nierandomizowanych badań</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Zgodna opinia ekspertów lub dowody z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</td> </tr> </tbody> </table>	I	Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna	Jest rekomendowana, wskazana	II	Sprzeczne dowody i/lub różnica poglądów na temat użyteczności/skuteczności danej interwencji (leczenia lub procedury)		Ila	Dowody przemawiają bardziej na korzyść danej interwencji	Powinna być brana pod uwagę	Ib	Dowody przemawiają raczej na niekorzyść danej interwencji	Może być brana pod uwagę	III	Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) nie przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna	Nie jest rekomendowana	A	Dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz	B	Dane pochodzą z jednego randomizowanego badania lub dużych nierandomizowanych badań	C	Zgodna opinia ekspertów lub dowody z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów
I	Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna	Jest rekomendowana, wskazana																				
II	Sprzeczne dowody i/lub różnica poglądów na temat użyteczności/skuteczności danej interwencji (leczenia lub procedury)																					
Ila	Dowody przemawiają bardziej na korzyść danej interwencji	Powinna być brana pod uwagę																				
Ib	Dowody przemawiają raczej na niekorzyść danej interwencji	Może być brana pod uwagę																				
III	Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) nie przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna	Nie jest rekomendowana																				
A	Dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz																					
B	Dane pochodzą z jednego randomizowanego badania lub dużych nierandomizowanych badań																					
C	Zgodna opinia ekspertów lub dowody z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów																					

Na rysunku poniżej znajduje się schemat leczenia zespołu Cushinga na podstawie wytycznych *Endocrine Society* 2015. Zgodnie z nim farmakoterapię należy rozważyć w przypadku podejrzenia ektopowego wydzielania ACTH i braku guza w obrazowaniu, a także w przypadku braku operacji, niepowodzenia operacji lub nawrotu choroby. Dodatkowo w wytycznych zawarto informację o niezbędnym stosowaniu farmakoterapii o potwierdzonej skuteczności podczas czekania na efekty radioterapii (patrz Tab. 6).

Rys. 4 Schemat leczenia zespołu Cushinga (ES 2015).



2.2 Wybór populacji docelowej

Wnioskowe wskazanie refundacyjne dla ketokonazolu jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym: leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat (KET ChPL).

Szczegółowe oszacowanie populacji docelowej przedstawiono w Analizie wpływu na budżet.

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Ketoconazole HRA® (ketokonazol) w leczeniu chorych na zespół Cushinga została wydana w dniu 19 listopada 2014 (KET ChPL).

3.1 Charakterystyka interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ketokonazolu (leczniczego Ketoconazole HRA®).

Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla leczniczego Ketoconazole HRA® (KET ChPL).

Tab. 7. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu (KET ChPL).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Ketoconazole HRA® 200 mg, tabletki. Każde opakowanie zawiera 6 blistrów po 10 tabletek. Nr pozwolenia w UE/kod EAN UCC nadany przez Urząd Rejestracji (dawka i wielkość opak.): EU/1/14/965/001
Kod ATC i nazwa grupy	pochodne imidazolu, kod ATC: J02AB02
Substancja czynna	ketokonazol
Wnioskowane wskazanie	Leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat
Dawkowanie*	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem z zakresu endokrynologii lub chorób wewnętrznych i dysponujących odpowiednimi środkami do monitorowania odpowiedzi biochemicznej, ponieważ w celu spełnienia potrzeby leczniczej pacjenta, konieczne jest dostosowanie dawki na podstawie normalizacji stężeń kortyzolu.</p> <p><i>Rozpoczynanie leczenia</i></p> <p>Zalecana dawka podczas rozpoczynania leczenia u osób dorosłych i młodzieży to 400-600 mg na dobę przyjmowane doustnie w dwóch lub trzech podzielonych dawkach. Dawkę tę można szybko zwiększyć do 800 mg - 1200 mg na dobę, podawanych w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.</p> <p>Podczas rozpoczynania leczenia należy co kilka dni i (lub) tygodni kontrolować stężenie wolnego kortyzolu w 24-godzinnej (dobowej) zbiorce moczu.</p> <p><i>Dostosowanie dawkowania</i></p> <p>Dawkę dobową produktu leczniczego Ketoconazole HRA należy okresowo dostosowywać na podstawie indywidualnej oceny w celu normalizacji stężeń wolnego kortyzolu w moczu i (lub) kortyzolu w osoczu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli stężenia wolnego kortyzolu w moczu i (lub) kortyzolu w osoczu są większe niż stężenia z zakresu wartości prawidłowych, można rozważyć zwiększanie dawki o 200 mg na dobę co 7-28 dni tak długo, jak pacjent będzie tolerował taką dawkę. • W celu przywrócenia prawidłowych stężeń kortyzolu konieczne może być zastosowanie dawki podtrzymującej od 400 mg/dobę do maksymalnie 1200 mg/dobę, podawanej doustnie w 2 lub 3 dawkach podzielonych. W większości publikacji dawka podtrzymująca wynosiła 600-800 mg/dobę.

	<ul style="list-style-type: none"> Po ustaleniu skutecznej dawki produktu leczniczego Ketoconazole HRA, monitorowanie stężenia wolnego kortyzolu w moczu i (lub) kortyzolu w osoczu można prowadzić co 3-6 miesięcy. W przypadku wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy, w zależności od ciężkości tego zdarzenia, dawkę produktu leczniczego Ketoconazole HRA należy zmniejszyć o co najmniej 200 mg/dobę lub tymczasowo przerwać leczenie i (lub) zastosować terapię kortykosteroidami, aż do ustąpienia niedoczynności kory nadnerczy. Następnie można wznowić leczenie produktem leczniczym Ketoconazole HRA w mniejszej dawce. Leczenie produktem leczniczym Ketoconazole HRA można przerwać gwałtownie, bez konieczności stopniowego zmniejszania dawki, jeśli jest to konieczne ze względu na zmianę strategii leczenia (np. z powodu zabiegu chirurgicznego). <p><i>Monitorowanie czynności wątroby</i></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia należy obowiązkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> określić aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, gamma-glutamylotranspeptydazy i fosfatazy zasadowej) oraz stężenie bilirubiny; poinformować pacjentów o ryzyku hepatotoksyczności, w tym o konieczności przerywania leczenia i natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia złego samopoczucia lub objawów, takich jak jadłowstręt, nudności, wymioty, zmęczenie, żółtaczka, ból w jamie brzusznej oraz ciemne zabarwienie moczu. W takiej sytuacji należy natychmiast przerwać leczenie i wykonać badania czynnościowe wątroby. <p>Ze względu na stwierdzone hepatotoksyczne działanie ketokonazolu, leczenia nie należy rozpoczynać u pacjentów, u których aktywność enzymów wątrobowych jest ponad dwukrotnie większa od górnej granicy zakresu wartości prawidłowych (patrz punkt 4.3).</p> <p><i>W trakcie leczenia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną; należy dokonywać pomiaru aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, gamma-glutamylotranspeptydazy i fosfatazy zasadowej) oraz stężenia bilirubiny w krótkich odstępach czasu: <ul style="list-style-type: none"> cotygodniowo przez jeden miesiąc po rozpoczęciu leczenia; następnie co miesiąc przez 6 miesięcy; co tydzień przez okres jednego miesiąca po każdorazowym zwiększeniu dawki. <p>W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych do wartości nie większych niż trzykrotne wartości górnej granicy zakresu wartości prawidłowych, należy częściej wykonywać badania czynnościowe wątroby, a dawkę dobową należy zmniejszyć o co najmniej 200 mg.</p> <p>Jeśli aktywność enzymów wątrobowych osiągnie co najmniej trzykrotną wartość górnej granicy zakresu wartości prawidłowych, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Ketoconazole HRA i nie wznowiać leczenia z jego użyciem w powodu ryzyka ciężkiej hepatotoksyczności. W przypadku wystąpienia klinicznych objawów zapalenia wątroby, należy niezwłocznie przerwać podawanie produktu leczniczego Ketoconazole HRA.</p> <p>W przypadku leczenia długotrwałego (trwającego ponad 6 miesięcy):</p> <p>Mimo że hepatotoksyczność obserwuje się zwykle podczas rozpoczynania leczenia i w okresie pierwszych sześciu miesięcy jego trwania, należy prowadzić monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych zgodnie z kryteriami medycznymi. W sytuacji zwiększenia dawki po pierwszych sześciu miesiącach leczenia należy w ramach środków ostrożności powtarzać monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych co tydzień przez jeden miesiąc.</p> <p><i>Schematy dawkowania w leczeniu podtrzymującym</i></p> <p>Leczenie podtrzymujące można prowadzić na jeden z dwóch następujących sposobów:</p> <ul style="list-style-type: none"> schemat polegający jedynie na blokowaniu syntezy: można kontynuować podawanie dawki podtrzymującej produktu leczniczego Ketoconazole HRA w sposób opisany powyżej; schemat polegający na blokowaniu syntezy i suplementacji: dawkę podtrzymującą produktu leczniczego Ketoconazole HRA należy dalej zwiększyć o 200 mg i równocześnie zastosować leczenie uzupełniające niedobór kortykosteroidów.
Droga podania	Podanie doustne.

Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Ketokonazol jest inhibitorem steroidogenezy. Jest to pochodna imidazolu, która jest silnym inhibitorem syntezy kortyzolu dzięki zdolności hamowania aktywności kilku enzymów cytochromu P450 w nadnerczach. Ketokonazol jest przede wszystkim inhibitorem 17α-hydroksylazy, jednak również hamuje etapy 11-hydroksylacji, a w większych dawkach także aktywność enzymu odcinającego łańcuchy boczne cholesterolu. Z tego powodu ketokonazol jest inhibitorem syntezy kortyzolu i aldosteronu. Ketokonazol jest również silnym inhibitorem syntezy androgenów, w wyniku hamowania aktywności lizy C17-20 w nadnerczach oraz komórkach Leydiga.</p> <p>Oprócz blokującego działania na nadnercza, ketokonazol może również wywierać bezpośredni wpływ na kortykotropowe komórki nowotworowe u pacjentów z zespołem Cushinga.</p>
--	---

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze pozwolenie: 19 listopada 2014, Decyzja Komisji Europejskiej
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Ketoconazole HRA® jest wskazany do stosowania w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.
Status leku sierocego	Przyznany przez Komisję Europejską 23 kwietnia 2012 r. w leczeniu zespołu Cushinga (EU/3/12/965).
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
Monitorowanie stosowania technologii	Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.
Warunki dostępności	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
Kompetencje personelu	Nie dotyczy. Produkt podawany doustnie.

CHMP – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

* Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych – Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

3.1.2 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na ketokonazol i (lub) jakikolwiek lek przeciwgrzybiczy z grupy pochodnych imidazolu bądź na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ostra lub przewlekła choroba wątroby i (lub) aktywność enzymów wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia większa niż dwukrotna wartość górnej granicy zakresu wartości prawidłowych;

- kobiety w ciąży;
- kobiety karmiące piersią;
- wrodzone lub udokumentowane nabyte wydłużenie odstępu QTc.
- leczenie skojarzone z użyciem któregośkolwiek z wymienionych poniżej produktów leczniczych, które mogą powodować interakcje i prowadzić do potencjalnie zagrażających życiu reakcji niepożądanych: o inhibitory reduktazy HMG-CoA metabolizowane przez enzym CYP3A4 (np. symwastatyna, atorwastatyna i lowastatyna) ze względu na zwiększone ryzyko toksyczności względem mięśni szkieletowych, w tym rhabdomyolizy;
 - o eplerenon ze względu na zwiększone ryzyko hiperkaliemii i niedociśnienia;
 - o substancje, w przypadku których jest możliwe zwiększenie ich stężenia w osoczu i które potencjalnie wydłużają odstęp QT: metadon, dyzopiramid, chinidyna, dronedaron, pimozyd, sertyndol, sakwinawir (sakwinawir/ rytonawir 1000 mg/100 mg dwa razy na dobę), ranolazyna, mizolastyna, halofantryna;
 - o dabigatran ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia;
 - o triazolam, podawany doustnie midazolam oraz alprazolam ze względu na możliwość przedłużonej lub nasilonej sedacji oraz depresji układu oddechowego;
 - o alkaloidy sporyszu [np. dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina oraz metyloergometryna (metyloergonowina)], ze względu na zwiększone ryzyko ergotyzmu oraz innych ciężkich naczynioskurczowych zdarzeń niepożądanych;
 - o lurazydon;
 - o kwetiapina, ze względu na zwiększone ryzyko toksyczności;
 - o telitromycyna i klarytromycyna w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ze względu na zwiększone ryzyko hepatotoksyczności oraz wydłużenia odstępu QT;
 - o felodypina, nisoldypina ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku oraz zastoinowej niewydolności serca;
 - o kolchicyna w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich działań niepożądanych;
 - o irynotekan, ze względu na zmianę metabolizmu tego produktu leczniczego;
 - o ewerolimus, syrolimus (występujący również pod nazwą rapamycyna), ze względu na zwiększenie ich stężenia w osoczu;
 - o wardenafil w przypadku mężczyzn w wieku powyżej 75 lat, ze względu na zwiększone ryzyko zdarzeń niepożądanych;
 - o parytaprewir/ombitaswir (rytonawir), ze względu na zwiększone ryzyko zdarzeń niepożądanych;
 - o fezoterodyna oraz solifenacyna w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Powyższy wykaz nie obejmuje wszystkich substancji, które mogą wchodzić w interakcje z ketokonazolem i skutkować reakcjami potencjalnie zagrażającymi życiu.

3.1.3 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Ketoconazole HRA. Maksymalna dawka stosowana w leczeniu zespołu Cushinga wynosiła 1600 mg na dobę.

W razie przypadkowego przedawkowania leczenie ma charakter podtrzymujący. W ciągu pierwszej godziny po zażyciu produktu leczniczego można wykonać płukanie żołądka. Jeśli zostanie to uznane za właściwe, można podać węgiel aktywowany.

W przypadku wystąpienia objawów sugerujących niedoczynność kory nadnerczy oprócz działań mających na celu eliminację leku oraz zmniejszenie jego wchłaniania, należy natychmiast podać jednorazową dawkę 100 mg hydrokortyzonu wraz z wlewem roztworu soli fizjologicznej i glukozy. Konieczna będzie ścisła obserwacja: należy monitorować przez kilka dni ciśnienie tętnicze, a także równowagę płynową i elektrolitową.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: niedoczynność kory nadnerczy, nudności, wymioty, ból w jamie brzusznej, biegunka, świąd, wysypka oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Najcięższym działaniem niepożądanym jest hepatotoksyczność, głównie ostra toksyczność wątrobowokomórkowa, ale może również przyjmować postać cholestatycznego uszkodzenia wątroby lub toksyczności mieszanej. W trakcie leczenia należy często monitorować aktywność AspAT, AlAT, gamma-glutamylotranspeptydazy i fosfatazy zasadowej oraz stężenie bilirubiny.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Ketoconazole HRA oceniono na podstawie opublikowanego piśmiennictwa i doświadczenia w stosowaniu ketokonazolu jako leku przeciwgrzybiczego.

Działania niepożądane wymienione w tabeli poniżej pogrupowano według klasyfikacji układów i narządów. Pogrupowano je według częstości występowania następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącym nasileniem.

Tab. 9. Częstość występowania działań niepożądanych oraz znaczących nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych na podstawie danych dostępnych w piśmiennictwie, dotyczących pacjentów dorosłych oraz młodzieży.

Klasyfikacja układów i narządów	Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje alergiczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktyczna oraz obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	Niedoczynność kory nadnerczy
Zaburzenia psychiczne	Nieznana	Bezsennać, nerwowość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Nietolerancja alkoholu, jadłowstręt, zwiększony apetyt
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często Nieznana	Ból głowy, zawroty głowy, sennać Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego (obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, wypuklenie ciemiaczka), parestezje
Zaburzenia oka	Nieznana	Światłowstręt
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często Nieznana	Nudności, ból brzucha, wymioty, biegunka Niestrawność, wzdęcia, przebarwienie języka, suchość w jamie ustnej, zaburzenia odczuwania smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często Rzadko	Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby Ciężka hepatotoksyczność, w tym żółtaczka, zapalenie wątroby, martwica wątroby, marskość wątroby, zaburzenia czynności wątroby wraz z przypadkami wymagającymi przeszczepu lub kończącymi się zgonem (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd, wysypka

Klasyfikacja układów i narządów	Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
	Niezbyt często	Pokrzywka, tęsknienie
	Nieznana	Nadwrażliwość na światło, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry, rumień, skóra pergaminowata
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Nieznana	Ból mięśni, ból stawów
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Zaburzenia miesiączkowania, azoospermia, zaburzenia erekcji, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Ostabienie
	Bardzo rzadko	Gorączka
	Nieznana	Obrzęk obwodowy, złe samopoczucie, uderzenia gorąca
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Niezbyt często	Zmniejszenie liczby płytek krwi
	Nieznana	Przemijające zmniejszenie stężenia testosteronu

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce leczenie zespołu Cushinga ketokonazolem (Ketokonazol Hasco[®]) jest refundowane zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ) poza wskazaniami rejestracyjnymi (w trybie „off label”).

26 lipca 2013 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków przedstawił zalecenie zawieszenia w całej Unii Europejskiej pozwoleń na dopuszczanie do obrotu doustnych leków zawierających ketokonazol, w związku z ustaleniem, że ryzyko uszkodzenia wątroby przy stosowaniu tych leków przeważa nad korzyściami leczenia infekcji grzybiczych. W ślad za powyższymi zaleceniami, 18 października 2013 r. na wniosek Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Główny Inspektor Farmaceutyczny wydał dwie decyzje wstrzymujące w obrocie odpowiednio lek Ketokonazol Polfarmex i Ketoconazole Hasco (decyzja nr 19/WS/2013 i nr 20/WS/2013). Następnie GIF wydał w dniu 28.11.2013 kolejne decyzje nr 6/D/2013 i 7/D/2013 dopuszczające do obrotu ww. leki, ale tylko we wskazaniu „off label”, tzn. w leczeniu pacjentów cierpiących na chorobę lub zespół Cushinga. Mimo wydania ww. decyzji lek ketokonazol w tabletkach nadal znajduje się na liście leków refundowanych z dnia 1 marca 2015 roku i podlega refundacji we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz w zespole Cushinga (Metyrapon AWA).

3.2.1 Warunki refundacji dla ketokonazolu

Oceniana technologia ma być dostępna w aptece przepisywana przez lekarza.

Tab. 11. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	dorośli oraz młodzież powyżej 12 lat z endogennym zespołem Cushinga
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla ketokonazolu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Ketoconazole HRA® ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych w leczeniu dorosłych oraz młodzieży powyżej 12 lat z endogennym zespołem Cushinga.

We wnioskowanym wskazaniu obecnie nie ma leków refundowanych o tej samej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do preparatu Ketoconazole HRA® (Ketokonazol Hasco® refundowany jest w trybie „off label”) - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Obwieszczenie MZ, Ustawa refundacyjna).

Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do ketokonazolu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Obwieszczenie MZ, Ustawa refundacyjna).

Na podstawie Analizy klinicznej można wnioskować, że ketokonazol stosowany w leczeniu endogennego zespołu Cushinga jest skuteczny. W związku z brakiem refundacji innych leków zarejestrowanych w tym wskazaniu stwierdza się spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej (Analiza kliniczna, Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we

wskazaniu określonym stanem klinicznym, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny detalicznej.

Wnioskowanie o umieszczenie leku Ketoconazole HRA® w ramach katalogu A1 wynika z:

- dotychczasowych warunków refundacji substancji czynnej ketokonazol;
- jednego wskazania refundacyjnego dla leku Ketoconazole HRA® (endogeny zespół Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat);
- wskazania uznanego za chorobę sierocą;
- braku ryzyka stosowania leku poza wskazaniem rejestracyjnym (brak ryzyka nadpreskrypcji i brak ryzyka utraty kontroli nad budżetem płatnika);
- podawania leku doustnie i w wielu przypadkach w sposób przewlekły.



Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
 - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;

- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3 (Ustawa refundacyjna).

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 9 września 2016 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2017 roku ustalono na 2 000 PLN (Rozporządzenie MZ).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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]

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Ketokonazol był już oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w podobnym wskazaniu do wnioskowanego.

Rada przejrzystości dwukrotnie uznała za zasadne finansowanie ketokonazolu we wskazaniu innym niż określone w ChPL – w chorobie Cushinga i zespole Cushinga.

Tab. 15. Wcześniejse uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii ketokonazolem.

Nr i data wy-dania	Uchwała/Sta nowisko/O pinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 27/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną ketoconazolum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną ketoconazolum, we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego - w zespole i chorobie Cushinga.</p> <p>Uzasadnienie: Zgodne z obowiązującą do niedawna Charakterystyką Produktu Leczniczego leki zawierające ketokonazol do podawania doustnego były do niedawna przeznaczone do leczenia infekcji grzybiczych, ale od ponad 30 lat były stosowane także do leczenia zespołu Cushinga. W czerwcu 2013 Europejska Agencja Leków (EMA) rekomendowała zawieszenie stosowania doustnych preparatów ketokonazolu do leczenia grzybic, ze względu na niekorzystny stosunek korzyści do ryzyka związany z możliwością jatrogennego uszkodzenia wątroby. We wrześniu 2014, na wniosek firmy Laboratoire HRA Pharma (Francja), EMA przyjęła jednak rekomendację stosowania doustnego leku Ketokonazol HRA w terapii zespołu Cushinga, gdyż w tym zastosowaniu, ze względu na zagrożenie życia pacjenta, stosunek korzyści do ryzyka oceniony został jako korzystny. Ze względu na tę drugą rekomendację stosowanie formy ketokonazolu do podawania doustnego w zespole Cushinga jest obecnie (jedyne) zastosowaniem zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	-

Nr i data wy-dania	Uchwała/Sta nowisko /O pinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości z dnia 28 stycznia 2014 r.	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: diazepam we wskazaniu odmiennym niż określone w CHPL - drgawki inne niż określone w CHPL, ketokonazol we wskazaniu odmiennym niż określone w CHPL - choroba Cushinga i zespół Cushinga, fendksymetylopenicylina we wskazaniu odmiennym niż określone w CHPL - zakażenia u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku - profilaktyka, zakażenia u pacjentów z zaburzeniami odporności -profilaktyka, zakażenia u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego - profilaktyka, walgancyklowir zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie i zakażenie wirusem Epsteina i Barr po transplantacji narządu lub szpiku - leczenie.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Za zasadnością stosowania w.w. produktów leczniczych w podanych wskazaniach przemawiają dowody naukowe zawarte w przeglądach systematycznych, wytyczne i rekomendacje międzynarodowych i polskich organizacji medycznych i towarzystw naukowych oraz wieloletnia praktyka kliniczna.</p>	-

Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące innych terapii stosowanych w leczeniu zespołu Cushinga przedstawiono poniżej. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia odpowiednich zleceń (dostęp 10.11.2017 r.):

- stronę internetową AOTMiT ze zleceniami MZ – <http://bipold.aotm.gov.pl/>;
- stronę internetową GetMedi ze zleceniami MZ – <https://getmedi.pl/medi.pro/procesy-refundacyjne-zlecenia-MZ/>;
- dodatkowo wyszukiwanie prowadzono w wyszukiwarce google – <https://www.google.pl/>.

Tab. 16. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii w ZC.

Nr i data wydania	Uchwała/Sta nowisko/O pinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Metopirone (metyraponum) kod EAN: 5909991185473, we wskazaniu: leczenie pacjentów z endogennym zespołem Cushinga;</p> <p>Rekomendacja nr 55/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Metopirone (metyraponum) 250 mg, kapsułki miękkie, 50 sztuk, we wskazaniu: endogenny zespół Cushinga</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Metopirone (metyraponum) 250 mg, kapsułki miękkie, 50 sztuk, kod EAN: 5909991185473, we wskazaniu: leczenie pacjentów z endogennym zespołem Cushinga, w ramach programu lekowego „Leczenie metyraponem pacjentów z hiperkortyzolemią (ICD-10 E24.0, E24.3, E24.8, E24.9)”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Na negatywną opinię Rady wpływa brak analiz klinicznej i ekonomicznej w porównaniu z ketokonazolem; brak tego porównania jest rażący, gdyż wnioskodawca jest producentem obydwu leków. Endogenny zespół Cushinga jest schorzeniem o ciężkim przebiegu i złym rokowaniu. Podstawowym sposobem terapii jest leczenie chirurgiczne, które jednak nie zawsze jest możliwe, a niekiedy okazuje się nieskuteczne. Celem leczenia farmakologicznego, stosowanego w przygotowaniu do zabiegu chirurgicznego oraz w przypadkach niemożliwości lub nieskuteczności jego wykonania, jest obniżenie podwyższonego poziomu kortyzolu w krwi. Stosuje się w tym celu inhibitory steroidogenezy, do których przede wszystkim należy ketokonazol.</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Metopirone (metyraponum), 250 mg, kapsułki miękkie, 50 sztuk, we wskazaniu: endogenny zespół Cushinga.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne obejmowanie refundacją produktu leczniczego Metopirone.</p> <p>Przedstawione w załączonych analizach dowody nie są wystarczające, by móc wydać pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania metyraponu u pacjentów z zespołem Cushinga, gdyż analizy nie odpowiadają ocenianemu zagadnieniu w zakresie wyboru komparatora. Nie przedstawiono porównania skuteczności i bezpieczeństwa metyraponu względem ketokonazolu, który jest właściwym komparatorem leku Metopirone w ocenianym wskazaniu.</p> <p>Nie przedstawiono dowodów na kosztową efektywność metyraponu względem ketokonazolu. Należy podkreślić, że wyniki obliczeń wnioskodawcy, które dotyczą porównania z najlepszą opieką wspomagającą wskazują na wartość ICUR ok. 788 tys. zł/QALY, co wskazuje na brak efektywności kosztowej leku Metopirone.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Sta nowisko/O pinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 158-160/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Signifor (pasyreotyd), kod EAN 5909990958238 we wskazaniu leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem</p> <p>Rekomendacja nr 99/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Signifor (pasyreotyd) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem (ICD-10 E 24.0)”</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada uważa za zasadne objęcie refundacją leku Signifor (pasyreotyd), we wskazaniu leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia. Rada proponuje wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Produkt leczniczy Signifor (pasyreotyd) jest to lek sierocy, skuteczny w leczeniu choroby Cushinga spowodowanej guzem przysadki. Ten nowy cykloheksapeptyd, blokuje receptory somatostatyny w komórkach gruczolaków wytwarzających ACTH, co prowadzi do zahamowania wydzielania ACTH. Lek, przy proponowanej cenie, nie spełnia kryteriów efektywności kosztowej, ma poważne działania uboczne, ale u niewielkiej i wyselekcjonowanej grupy pacjentów, u których dotychczasowe leczenie neurochirurgiczne jest niemożliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, jest skuteczny.</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Signifor (pasyreotyd), 0,3 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958238; Signifor (pasyreotyd), 0,6 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958276; Signifor (pasyreotyd), 0,9 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958337, w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem (ICD-10 E 24.0)” .</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że na podstawie dostępnych dowodów naukowych można wnioskować o skuteczności pasyreotydu, będącego lekiem sierocym nowej generacji. Dostępne badanie RCT wykazuje skuteczność wnioskowanej technologii w zakresie obniżania poziomu kortyzolu. Szczególną korzyść z jego stosowania mogą odnieść pacjenci, u których leczenie chirurgiczne jest niemożliwe lub dotychczasowe leczenie zakończyło się niepowodzeniem. Mimo dużego ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych, pasyreotyd stanowi dla tych pacjentów jedyną opcję terapeutyczną. Lek, przy proponowanej cenie, nie spełnia kryteriów efektywności kosztowej, jednakże mając na względzie konieczność zapewnienia pacjentom dostępu do nowoczesnych metod leczenia, a także bardzo niekorzystne rokowanie dla tej grupy pacjentów w przypadku braku włączenia leczenia, zasadne jest finansowanie leku ze środków publicznych.</p> <p>Warunkiem powyższego jest wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka zmierzające do obniżenia kosztu terapii.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Sta nowisko/O pinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 149/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Metopirone (metyraponum) tabletki á 250 mg we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga</p> <p>Rekomendacja nr 95/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Metopirone (metyraponum) tabletki á 250 mg we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu Metopirone (metyraponum) tabletki á 250 mg we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Metopirone jest rzadko stosowany, ale skutecznie obniża poziom kortyzolu u pacjentów z ACTH-zależnym i ACTH-niezależnym zespołem Cushinga. Lek także jest przydatny w celach diagnostycznych (testy czynnościowe przysadki). Lek powinien być refundowany w razie wystąpienia konieczności importu docelowego.</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Metopirone (metyraponum), tabletki á 250 mg, we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację Metopirone (metyraponum), tabletki á 250 mg, we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga.</p> <p>Metopirone jest produktem leczniczym, skutecznie obniżającym poziom kortyzolu u pacjentów w przedmiotowych wskazaniach oraz lekiem przydatnym w celach diagnostycznych. Na temat finansowania preparatu Metopirone (metyraponum), tabletki á 250 mg, we wnioskowanych wskazaniach, wypowiedzieli się pozytywnie wszyscy eksperci.</p>

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla ketokonazolu w leczeniu ZC. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 16.11.2017 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <http://www.kunnskapsenteret.no/en/publications/>.

Tab. 17. Rekomendacje refundacyjne dla ketokonazolu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SMC 2015	Ketokonazol w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych i młodzieży powyżej 12 r.ż.	Ketokonazol (Ketoconazole HRA®) 200 mg tabl. nie jest rekomendowany w ramach <i>National Health Service</i> w Szkocji. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie złożył do SMC wniosku dotyczącego ketokonazolu w tym wskazaniu. W rezultacie SMC nie może rekomendować tego leku w ramach <i>National Health Service</i> w Szkocji.
AWMSG 2015	Ketokonazol w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych i młodzieży powyżej 12 r.ż.	Z powodu braku wniosku złożonego przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ketokonazol (Ketoconazole HRA®) nie może być zatwierdzony do użytku w ramach <i>National Health Service</i> w Walii w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych i młodzieży powyżej 12 r.ż.
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
HAS 2015	Ketokonazol w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych i młodzieży powyżej 12 r.ż.	Zaleca się włączenie leku do wykazu produktów refundowanych sprzedawanych w aptece i dostępnych w użytku szpitalnym.
NHCI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
KUNNSKAPSENTERET	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Ketokonazol (Ketoconazole Hasco[®]) jest obecnie refundowany w Polsce w ramach katalogu A1. (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Dodatkowo lek ten jest refundowany w leczeniu zespołu Cushinga i choroby Cushinga w ramach refundacji „off label”. Brak jest innych leków refundowanych w analizowanym wskazaniu.

Zarejestrowanymi wskazaniami dla preparatu Ketoconazole Hasco[®] są:

- Zakażenia skóry, włosów i paznokci wywołane przez dermatofity oraz zapalenia mieszków włosowych wywołane przez *Malassezia* (poprzednia nazwa *Pityrosporum*), jeżeli leczenie miejscowe jest niemożliwe z powodu usytuowania miejsca zakażenia, albo, jeśli leczenie miejscowe jest niewystarczające. Ketokonazol jest wskazany u pacjentów, u których nie można zastosować flukonazolu, terbinafiny ani itraconazolu lub u których stosowanie tych substancji jest nieskuteczne,
- Przewlekłe zakażenia drożdżakowe skóry i błon śluzowych, pochwy, jamy ustnej i gardła, przewodu pokarmowego, które nie mogą być leczone miejscowo z powodu lokalizacji, rozległości lub głębokości penetracji w skórze. Ketokonazol jest wskazany u pacjentów, u których nie można zastosować flukonazolu, ani itraconazolu lub u których stosowanie tych substancji jest nieskuteczne (Ketoconazole Hasco[®] ChPL).

Obecnie nie ma leków refundowanych w leczeniu zespołu Cushinga poza preparatem Ketoconazole Hasco[®], który nie jest zarejestrowany w leczeniu zespołu Cushinga (refundacja poza wskazaniem refundacyjnym „of-label”; Obwieszczenie MZ). Dodatkowo w wąskiej populacji chorych refundowany jest mitotan (Mitotan ChPL). Zarejestrowanym wskazaniem dla mitotanu jest leczenie objawowe zaawansowanego raka kory nadnerczy z przerzutami lub wznową nowotworową.

Leki oceniane przez AOTMiT w leczeniu endogennego zespołu Cushinga lub zespołu Cushinga (metyrapon i pasyreotyd – patrz rozdz. 3.2.3) nie są objęte refundacją.

3.3 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2012).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (AOTMiT 2016).

3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Na podstawie wytycznych oraz rekomendacji międzynarodowych, szczegółowo opisanych w rozdz. 2.1.6 stwierdzono, że:

1. leczenie zespołu Cushinga zależy od przyczyny zespołu i obejmuje leczenie chirurgiczne, radioterapię lub chemoterapię.
2. leczenie chirurgiczne jest zazwyczaj leczeniem 1. wyboru, ale u niektórych chorych konieczne jest przygotowanie do operacji, zabieg chirurgiczny jest nieskuteczny lub niemożliwy do wykonania; w tych przypadkach stosuje się farmakoterapię.
3. farmakoterapia zespołu Cushinga obejmuje kilka grup leków: inhibitory steroidogenezy, antagonistów receptorów glukokortykoidowych, antagonistów receptorów somatostatyny; niektóre z tych leków są w praktyce klinicznej rutynowo stosowane poza wskazaniami.
4. najczęściej stosowanymi lekami są inhibitory steroidogenezy (**ketokonazol, metyrapon**), które zmniejszają stężenie kortyzolu wskutek aktywności adrenolitycznej i/lub bezpośredniego hamowania enzymów w korze nadnerczy (Metyrapon APD).

W Polsce brak jest oficjalnych wytycznych leczenia zespołu Cushinga, ale kilka rekomendacji zostało opublikowanych (Zgliczyński 2007, Zgliczyński 2008, <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.ll.11.2.>, <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.ll.8.4.3.#74331>, Rekomendacja Prezesa AOTM 2013, Opinia RP nr 33/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.). W dokumentach tych wymienione są następujące leki do stosowania w zespole Cushinga: ketokonazol, metyrapon, mitotan, pasyreotyd, kabergolina, aminoglutetymid. Podsumowanie danych na temat ketokonazolu i potencjalnych alternatyw dla ketokonazolu w leczeniu zespołu Cushinga w Polsce przedstawiono w tabeli poniżej (Metyrapon APD).

Tab. 18 Podsumowanie danych na temat ketokonazolu i potencjalnych alternatyw dla ketokonazolu w leczeniu zespołu Cushinga w Polsce (na podstawie: Metyrapon APD i Gadelha 2014).

Substancja czynna, produkt	Użycie zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami	Miejsce działania/mechanizm działania	Uwagi
Ketokonazol (Ketoconazol HRA®)	Tak	Kora nadnercza Hamuje kilka enzymów steroidogennych	Zarejestrowane wskazanie w leczeniu zespołu Cushinga w 2014 r. (EMA, 19/11/14). Wykazano, że ketokonazol jest skuteczny u 53-88% pacjentów z zespołem Cushinga [Ceccato 2015, Gadelha 2014] i u 45% pacjentów z chorobą Cushinga. Ryzyko ciężkiej hepatotoksyczności – niezbędne monitorowanie enzymów wątrobowych. Działania niepożądane obejmują objawy żołądkowo-jelitowe, odwracalny wzrost aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowa, wysypka, sedacja. Ryzyko hipogonadyzmu u mężczyzn (ginekomastia, niskie libido, zaburzenia erekcji).
Ketokonazol (Ketokonazol Hasco®)	Nie	Kora nadnercza Hamuje kilka enzymów steroidogennych	Brak zarejestrowanego wskazania w leczeniu zespołu Cushinga Wykazano, że ketokonazol jest skuteczny u 53-88% pacjentów z zespołem Cushinga [Ceccato 2015] i u 45% pacjentów z chorobą Cushinga [Gadelha 2014]. Refundacja we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz poza zarejestrowanymi wskazaniami w chorobie Cushinga i zespole Cushinga, odpłatność 50%, w grupie limitowej 109.0, Leki przeciwwgrzybiczne do stosowania doustnego - pochodne imidazolu - ketokonazol. Ryzyko ciężkiej hepatotoksyczności – niezbędne monitorowanie enzymów wątrobowych. Działania niepożądane obejmują objawy żołądkowo-jelitowe, odwracalny wzrost aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowa, wysypka, sedacja. Ryzyko hipogonadyzmu u mężczyzn (ginekomastia, niskie libido, zaburzenia erekcji). Niedostępny w Polsce*
Metyrapon (Metopirone®)	Tak	Kora nadnercza Inhibitor 11b-hydroksylazy	Wcześniej wskazany w diagnostyce zespołu Cushinga, obecnie (w Polsce od 15.07.2014) również zarejestrowane wskazanie w leczeniu endogennego zespołu Cushinga. Przed rejestracją dostępny w Polsce i refundowany dla pacjentów z ACTH-zależnym i ACTH-niezależnym zespołem Cushinga w ramach importu docelowego. Efekty uboczne obejmują objawy żołądkowo-jelitowe, wysypkę, zawroty głowy, ataksję, hirsutyzm, trądzik, obrzęk, nadciśnienie i hipokaliemię.
Pasyreotyd (Signifor®)	Tak	Przysadka (analog somatostatyny; wiąże się z receptorami podtypów 1, 2, 3 i 5)	Wskazany w leczeniu choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem Wykazano, że pasyreotyd jest skuteczny u 17-29% pacjentów z chorobą Cushinga. Ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z hiperglikemią. Efekty uboczne obejmują: objawy żołądkowo-jelitowe, bradykardię zatokową, kamieć żółciową. Nie jest refundowany w Polsce.

Substancja czynna, produkt	Użycie zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami	Miejsce działania/mechanizm działania	Uwagi
Mitotan (Lysodren®)	Tak	Kora nadnercza Hamuje kilka enzymów steroidogennych	Wskazany w leczeniu objawowym zaawansowanego raka kory nadnerczy z przerzutami lub wznową nowotworową; nie ma zarejestrowanych wskazań w zespole Cushinga z innych przyczyn. Wykazano, że mitotan jest skuteczny u 70 % pacjentów z zespołem Cushinga. Działania niepożądane obejmują objawy żołądkowo-jelitowe, zdarzenia neurologiczne (zawroty głowy, ataksją, zawroty głowy, problemy z pamięcią, splątanie) oraz dyslipidemię. Utrzymuje się w obiegu długo po odstawieniu leku. Potencjalny teratogen i może powodować poronienie; nieodpowiedni dla kobiet rozważających zajście w ciążę w ciągu najbliższych 5 lat. Refundowany w ramach wykazu chemioterapii bezpłatnie; program chemioterapii C43, grupa limitowa 1030.
Kabergolina	Nie	Przysadka Agonista receptora dopaminy podtypu 2	Brak zarejestrowanego wskazania w leczeniu zespołu Cushinga. Działania niepożądane obejmują zawroty głowy, nudności i niedociśnienie ortostatyczne. Możliwość subklinicznych zastawkowych chorób serca, tj. zwężenie aorty, łagodna do umiarkowanej niedomykalności zastawki trójdzielnej po długotrwałej terapii. Nie jest refundowana w Polsce.
Mifepriston (Cyta dren®)	Nie	Receptor glukokortykoidowy Antagonista receptora glukokortykoidowego	Brak zarejestrowanego wskazania w leczeniu zespołu Cushinga. Działania niepożądane obejmują objawy żołądkowo-jelitowe, niedoczynność nadnerczy, hipokaliemię, nadciśnienie, nieregulame miesiączki, rozrost endometrium i wysypkę. Przeciwwskazane w czasie ciąży. Niedostępny w Polsce.

* 26 lipca 2013 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków przedstawił zalecenie zawieszenia w całej Unii Europejskiej pozwoleń na dopuszczanie do obrotu doustnych leków zawierających ketokonazol, w związku z ustaleniem, że ryzyko uszkodzenia wątroby przy stosowaniu tych leków przeważa nad korzyściami leczenia infekcji grzybiczych. W ślad za powyższymi zaleceniami, 18 października 2013 r. na wniosek Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Główny Inspektor Farmaceutyczny wydał dwie decyzje wstrzymujące w obrocie odpowiednio lek Ketokonazol Polfarmex i Ketoconazole Hasco (decyzja nr 19/WS/2013 i nr 20/WS/2013). Następnie GIF wydał w dniu 28.11.2013 kolejne decyzje nr 6/D/2013 i 7/D/2013 dopuszczające do obrotu ww. leki, ale tylko we wskazaniu „off label”, tzn. w leczeniu pacjentów cierpiących na chorobę lub zespół Cushinga. Mimo wydania ww. decyzji lek ketokonazol w tabletkach nadal znajduje się na liście leków refundowanych z dnia 1 marca 2015 roku i podlega refundacji we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz w zespole Cushinga.

Ketokonazol działa jako inhibitor syntezy kortyzolu poprzez supresję kilku enzymów cytochromu P450 w nadnerczach. Jest także inhibitorem wytwarzania androgenów i aldosteronu. Ketokonazol jest powszechnie uznanym lekiem w leczeniu endogennego zespołu Cushinga. Jest on stosowany pozarejestacyjnie („off label”) od ponad trzech dekad w leczeniu tego schorzenia m.in. w postaci preparatu Hetoconazole Hasco®. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ketokonazol stanowi skuteczny lek w długotrwałym lub krótkotrwałym leczeniu chorych z zespołem Cushinga, gdy wskazana jest terapia. Niedawno dostępność ketokonazolu została ograniczona z powodu europejskiej procedury arbitrażowej, która zakończyła się w lipcu 2013 r. zawieszeniem pozwolenia do obrotu ketokonazolu w terapii przeciwgrzybiczej (ze względu na ujemny stosunek korzyści do ryzyka w tym wskazaniu).

18 października 2013 r. na wniosek Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Główny Inspektor Farmaceutyczny wydał dwie decyzje wstrzymujące w obrocie odpowiednio lek Ketokonazol Polfarmex i Ketoconazole Hasco (decyzja nr 19/WS/2013 i nr 20/WS/2013). Następnie GIF wydał w dniu 28.11.2013 kolejne decyzje nr 6/D/2013 i 7/D/2013 dopuszczające do obrotu ww. leki, ale tylko we wskazaniu „off label”, tzn. w leczeniu pacjentów cierpiących na chorobę lub zespół Cushinga. Mimo wydania ww. decyzji lek ketokonazol w tabletkach nadal znajduje się na liście leków refundowanych z dnia 1 marca 2015 roku i podlega refundacji we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz w zespole Cushinga.

Mechanizm działania ketokonazolu, który różni się od innych terapii zespołu Cushinga, pozwala na stosowanie tego leku w ramach terapii pomostowej przed operacją lub jako alternatywnej terapii, kiedy operacja nie jest możliwa do wykonania (lub zakończy się niepowodzeniem). Ketokonazol wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 1 do 2 godzin od przyjęcia leku, a także obniża poziom kortyzolu w ciągu kilku dni u pacjentów z ZC, co jest kluczowe w przypadkach ciężkiego ZC oraz w przypadkach, w których konieczne jest leczenie ostrych powikłań.

Należy zwrócić uwagę, że Ketoconazol HRA® ma zarejestrowane wskazanie: endogenny zespół Cushinga u dorosłych i młodzieży > 12 r.ż. (KET ChPL). Spośród leków wymienionych jako potencjalna alternatywa tylko metyrapon ma zarejestrowane wskazanie: endogenny zespół Cushinga (MET ChPL). Mitotan i pasyreotyd są dostępne w Polsce, ale ich zarejestrowane wskazania są ograniczone do szczególnych postaci zespołu Cushinga: zarejestrowanym wskazaniem dla mitotanu jest leczenie objawowe zaawansowanego raka kory nadnerczy z przerzutami lub wznową nowotworową, a dla pasyreotydu - leczenie choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem (Mitotan ChPL, PAS ChPL). Aminoglutetymid i kabergolina nie mają zarejestrowanych wskazań do stosowania w jakiegokolwiek postaci zespołu Cushinga (Metyrapon APD).

Jako komparatory dla ketokonazolu włączono oceniane już przez AOTMiT leki, pomimo, że aktualnie nie są refundowane, tj. **metyrapon** oraz w niewielkiej subpopulacji chorych z chorobą Cushinga, po operacji lub w przypadku nieskuteczności operacji **pasyreotyd**.

Na podstawie przedstawionej powyżej analizy stwierdzono, że w leczeniu zespołu Cushinga komparatorem dla ketokonazolu jest również **standardowa opieka wspomagająca (brak leczenia)**, która może obejmować: środki farmakologiczne, wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje oraz leczenie w oddziałach ratunkowych (Björstad 2016). W zebranych wytycznych (patrz rozdz. 2.1.6) nie określono sposobu standardowego leczenia

wspomagającego w zespole Cushinga, co może wynikać z niskiej częstości występowania choroby i dużej niejednorodności leczenia pacjentów. W wytycznych ES 2015 rekomenduje się leczenie schorzeń i stanów współistniejących z zespołem Cushinga, tj. czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, osteoporoza oraz objawy psychiczne) u wszystkich pacjentów z zespołem Cushinga przez całe życie aż do wyleczenia. W leczeniu nadciśnienia tętniczego w przebiegu ZC za leki z wyboru uważa się diuretyki tiazydowe, ACEI i blokery kanału wapniowego (Szczeklik 2016).

Zestawienie wybranych komparatorów w zależności od wskazania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 19 Komparatory dla ketokonazolu (Ketocozazole HRA®) w leczeniu zespołu Cushinga.

Wskazanie	Komparator
Zespół Cushinga niezależny od ACTH	metyrapon standardowa opieka wspomagająca
Zespół Cushinga zależny od ACTH (w tym choroba Cushinga)	metyrapon pasyreotyd standardowa opieka wspomagająca

3.3.2 Charakterystyka komparatorów – metyrapon

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące metyraponu (MET) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (MET ChPL) dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych dla preparatu Metopirone (EAN 5909991185473).

Tab. 20. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu – metyrapon.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Metopirone ,250 mg, kapsułki, miękkie, EAN 5909991185473. Jedna kapsułka zawiera 250 mg metyraponu.
Kod ATC i nazwa grupy	Środek diagnostyczny, badanie czynności przysadki, kod ATC: V04CD01
Substancja czynna	metyrapon
Wskazanie dotyczące leczenia ZC	W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.

Dawkowanie	<p>Zastosowanie lecznicze:</p> <p>W leczeniu zespołu Cushinga, dawka początkowa metyraponu może wahać się od 250 do 1 000 mg/dobę zależnie od nasilenia hiperkortyzolizmu i przyczyny zespołu Cushinga. Można rozpocząć podawanie metyraponu od dawki 750 mg/dobę. U pacjentów z ciężkim zespołem Cushinga dawki początkowe mogą być większe, do 1500 mg/dobę. Mniejsze dawki początkowe można stosować w przypadku łagodnego zespołu Cushinga lub gruczolaka nadnerczy lub przerostu nadnerczy.</p> <p>Dawkę metyraponu należy dostosować indywidualnie do potrzeb danego pacjenta oraz zależnie od tolerancji produktu leczniczego.</p> <p>Zazwyczaj dawka podtrzymująca waha się od 500 do 6 000 mg/dobę. Dawkę należy podawać w trzech lub czterech dawkach podzielonych.</p> <p>Dawkę dobową należy zmodyfikować po kilku dniach mając na celu obniżenie średnich stężeń kortyzolu w osoczu lub surowicy i (lub) stężeń wolnego kortyzolu w zbiorce dobowej moczu, aż do uzyskania prawidłowej wartości lub do osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki metyraponu. Średnie stężenia kortyzolu w surowicy lub osoczu można obliczyć na podstawie średnich z 5 lub 6 próbek pobranych w ciągu dnia albo na podstawie stężenia kortyzolu oznaczonego przed podaniem porannej dawki. Cotygodniowe monitorowanie stężeń kortyzolu we krwi i (lub) stężeń wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu jest konieczne dla umożliwienia dalszej modyfikacji dawki. Okres dobierania dawki wynosi zwykle od 1 do 4 tygodni. Kiedy stężenia kortyzolu są bliskie optymalnym, do obserwacji wystarczą dłuższe odstępy czasowe (zwykle raz w miesiącu lub co 2 miesiące).</p>
Droga podania	Wyłącznie do podawania doustnego.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Metyrapon działa poprzez hamowanie syntezy adrenokortykosteroidu. Zmniejsza produkcję kortyzolu i kortykosteronu poprzez hamowanie reakcji 11b-hydroksylacji w korze nadnerczy. Usunięcie silnego hamującego sprzężenia zwrotnego wywieranego przez kortyzol powoduje zwiększenie produkcji hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) przez przysadkę. Ciągła blokada reakcji enzymatycznych prowadzących do produkcji kortyzolu i kortykosteronu powoduje znaczne zwiększenie wydzielania przez korę nadnerczy ich bezpośrednich prekursorów - 11-dezokykortyzolu i dezokykortykosteronu - które są słabymi inhibitorami uwalniania ACTH, oraz skorelowane zwiększenie stężeń tych steroidów w osoczu i ich metabolitów w moczu. Obecność tych metabolitów można w łatwy sposób stwierdzić poprzez wykonanie pomiaru 17-hydroksykortykosteroidów (17-OHCS) lub 17 ketosteroidów (17-KGS) w moczu.</p> <p>Produkt leczniczy Metopirone jest stosowany w badaniu diagnostycznym w oparciu o te właściwości, z pomiarami stężenia 11-dezokykortyzolu w osoczu i 17-OHCS w moczu jako wskaźnikiem odpowiedzi przysadkowego ACTH. Ponadto produkt leczniczy Metopirone może hamować biosyntezę aldosteronu powodując łagodną natriurezę.</p>

3.3.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny metyraponu.

Tab. 21. Status rejestracyjny metyraponu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.07.2014/ data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.07.2014; Procedura Wzajemnego Uznania
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Jako badanie diagnostyczne u pacjentów z niedoborem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i w diagnostyce różnicowej ACTH-zależnego zespołu Cushinga. W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

3.3.2.2 Przeciwwskazania

- Objawy pierwotnych zaburzeń czynności kory nadnerczy.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.3.2.3 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe: Kliniczny obraz ostrego zatrucia metyraponem charakteryzuje się objawami żołądkowo-jelitowymi i ostrymi zaburzeniami czynności kory nadnerczy.

Wyniki laboratoryjne: hiponatremia, hipochloremia i hiperkalemia. U pacjentów w trakcie insulinoterapii lub przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe, objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrego zatrucia metyraponem mogą ulec nasileniu lub zmianom.

Leczenie: Brak swoistego antidotum. Należy zastosować płukanie żołądka (wyłącznie w przypadku ciężkiego zatrucia oraz jeśli można je wykonać wkrótce po połyknięciu) i sprowokowanie wymiotów w celu ograniczenia wchłaniania leku. Oprócz ogólnego leczenia należy niezwłocznie podać dużą dawkę hydrokortyzonu wraz z dożylnym podaniem roztworu soli fizjologicznej i glukozy. Należy powtarzać te działania zależnie od stanu klinicznego pacjenta. Przez kilka dni należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi oraz równowagę płynów i elektrolitów.

3.3.2.4 Działania niepożądane

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą ze zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu i z opublikowanego piśmiennictwa. Działania niepożądane (Tabela 1) podano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz zalecanej terminologii MedDRA zgodnie z następującą konwencją dotyczącą częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 22 Działania niepożądane metyraponu (MET ChPL).

Częstość	Klasyfikacja układów i narządów/preferowane nazewnictwo
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana:	Zaburzenia czynności szpiku kostnego
Zaburzenia endokrynologiczne	
Rzadko:	Niewydolność nadnerczy
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Zawroty głowy, sedacja, ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Obniżenie ciśnienia tętniczego
Nieznana:	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Nudności, wymioty
Rzadko:	Ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Rzadko:	Hirsutyzm, uczuleniowe zapalenie skóry
Nieznana:	Łysienie

3.3.3 Charakterystyka komparatorów – pasyreotyd

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące pasyreotydu (PAS) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (PAS ChPL) dla preparatu Signifor (EAN 5909990958238 dla 0,3 mg roztwór do wstrzykiwań; EAN 5909990958276 dla 0,3 mg roztwór do wstrzykiwań i EAN 5909990958337 dla 0,3 mg roztwór do wstrzykiwań).

Tab. 23. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu – pasyreotyd.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Signifor 0,3 mg roztwór do wstrzykiwań, EAN 5909990958238 Jedna ampułka zawiera 0,3 mg pasyreotydu w 1 ml (w postaci diasparginianu pasyreotydu). Signifor 0,6 mg roztwór do wstrzykiwań, EAN 5909990958276 Jedna ampułka zawiera 0,6 mg pasyreotydu w 1 ml (w postaci diasparginianu pasyreotydu). Signifor 0,9 mg roztwór do wstrzykiwań, EAN 5909990958337 Jedna ampułka zawiera 0,9 mg pasyreotydu w 1 ml (w postaci diasparginianu pasyreotydu). Opakowania zawierają 6 ampułek, a opakowania zbiorcze zawierają 18 (3 x 6), 30 (5 x 6) lub 60 (10 x 6) ampułek.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony przysadki i podwzgórza oraz ich analogi, somatostatyna i analogi, kod ATC: H01CB05
Substancja czynna	Pasyreotyd
Wskazanie dotyczące ZC	Leczenie choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.
Dawkowanie	Zalecana początkowa dawka wynosi 0,6 mg pasyreotydu podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy na dobę. Po dwóch miesiącach od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Signifor należy ocenić korzyści kliniczne z leczenia pacjentów. Pacjenci, u których nastąpi istotne zmniejszenie stężenia wolnego kortyzolu w moczu (UFC, ang. <i>urinary free cortisol</i>), powinni przyjmować produkt leczniczy Signifor tak długo, dopóki uzyskują korzyści z leczenia. Można rozważyć zwiększenie dawki do 0,9 mg w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ile dawka 0,6 mg jest przez pacjenta dobrze tolerowana. U pacjentów, u których po dwóch miesiącach leczenia produktem Signifor nie obserwuje się odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć przerwanie leczenia.
Droga podania	Produkt Signifor jest podawany podskórnie w zastrzykach wykonywanych przez pacjenta. Lekarz lub personel medyczny powinien przeszkolić pacjenta w zakresie samodzielnego podskórnego wstrzykiwania produktu Signifor.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pasyreotyd jest nowym cykloheksapeptydem, czyli analogiem somatostatyny w postaci wstrzyknięć. Podobnie jak w przypadku naturalnych hormonów białkowych, somatostatyny-14 i somatostatyny-28 (nazywanej również czynnikiem hamującym uwalnianie somatotropiny, ang. SRIF) oraz innych analogów somatostatyny, działanie farmakologiczne pasyreotydu polega na wiązaniu się z receptorami somatostatyny. Znanych jest pięć podtypów receptorów somatostatyny u ludzi: hst1, 2, 3, 4 i 5. Podtypy receptorów występują w różnych tkankach w normalnych warunkach fizjologicznych. Analogi somatostatyny wiążą się z receptorami hst z różnym nasileniem. Pasyreotyd wiąże się z dużym powinowactwem z czterema z pięciu receptorów hst.

3.3.3.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny pasyreotydu.

Tab. 24. Status rejestracyjny pasyreotydu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 kwietnia 2012; data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 listopada 2016; decyzja Komisji Europejskiej.
---	--

Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.
Status leku sierocego	Przyznany przez Komisję Europejską 8 października 2009 r. w leczeniu choroby Cushinga (EU/ 3/09/671).
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

3.3.3.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

3.3.3.3 Przedawkowanie

Zdrowym ochotnikom podawano dwa razy na dobę dawki do 2,1 mg. Często obserwowanym działaniem niepożądanym była biegunka.

W przypadku przedawkowania zaleca się rozpoczęcie leczenia wspomagającego, zależnego od stanu klinicznego pacjenta i prowadzenie go aż do ustąpienia objawów.

3.3.3.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa pasyreotydu podawanego domięśniowo jest zgodny z profilem klasy analogów somatostatyny, poza większym nasileniem i częstotścią występowania hiperglikemii obserwowaną po domięśniowym podaniu pasyreotydu. Profil bezpieczeństwa pasyreotydu stosowanego domięśniowo był w dużym stopniu podobny we wskazaniach dotyczących akromegalii i choroby Cushinga.

Choroba Cushinga

W chorobie Cushinga oceny bezpieczeństwa postaci domięśniowej dokonano na podstawie danych od 150 pacjentów, którzy otrzymali pasyreotydu w badaniu III fazy G2304 (mediana czasu trwania ekspozycji: 57 tygodni). Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grup otrzymujących dawkę początkową wynoszącą 10 mg lub 30 mg pasyreotydu, z możliwością stopniowego zwiększenia jej do dawki maksymalnej wynoszącej 40 mg co 28 dni. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 1/10$) w badaniu III fazy G2304 były hiperglikemia, biegunka, kamica żółciowa i cukrzyca. Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych miały tendencję do zwiększania się przy większej dawce początkowej wynoszącej 30 mg, jednak obserwacja ta nie była spójna dla wszystkich działań niepożądanych.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 1 obejmują zdarzenia zgłaszane w badaniach osiowych z postacią domięśniową stosowaną u pacjentów z akromegalią i chorobą Cushinga. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej klasie narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z częstością występowania. W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane przedstawiono według zmniejszającej się ciężkości. Częstość określono według następującej

konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Tab. 25. Działania niepożądane według zalecanych terminów występujące po domięśniowym podaniu pasyreotydu (PAS ChPL).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość	
Zaburzenia endokrynologiczne		niewydolność nadnerczy*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperglikemia, cukrzyca	cukrzyca typu 2, zaburzenia tolerancji glukozy, zmniejszony apetyt	
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, zawroty głowy	
Zaburzenia serca		bradykardia zatokowa*, wydłużenie odstępu QT	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, ból brzucha*	wzdęcia, wymioty	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	kamica żółciowa	zapalenie pęcherzyka żółciowego*, cholestaza	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		łysienie, świąd	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia*	reakcje w miejscu wstrzyknięcia*	
Badania diagnostyczne		wzrost stężenia hemoglobiny glikowanej, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, wzrost stężenia glukozy we krwi, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności lipazy	wzrost aktywności amylazy, wydłużenie czasu protrombinowego

*Grupy terminów: Niewydolność nadnerczy obejmuje niewydolność nadnerczy i zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi. Bradykardia zatokowa obejmuje bradykardię i bradykardię zatokową. Ból brzucha obejmuje ból brzucha i ból w nadbrzuszu. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują ból w miejscu wstrzyknięcia, guzek w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, siniaki w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, reakcję w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia oraz obrzęk w miejscu

wstrzyknięcia. Zapalenie pęcherzyka żółciowego w tym ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego i przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego. Uczucie zmęczenia w tym uczucie zmęczenia i osłabienie.

3.4 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Z uwagi na niewielką częstość występowania zespołu Cushinga, nie odnaleziono doniesień dotyczących oceny punktów końcowych w tym wskazaniu. W niniejszej analizie uwzględniono istotne klinicznie punkty końcowe, tj.:

- przeżycie całkowite,
- jakość życia,
- kontrola choroby,
- poprawa objawów klinicznych,
- poprawa ciśnienia krwi,
- poprawa cukrzycy,
- poprawa hipokalemii,
- poprawa miopatii,
- redukcja nadwagi/otyłości,
- stężenie ACTH i kortyzolu,
- cholesterol całkowity,
- zmiana 24h UFC,
- zdarzenia niepożądane.

Podwyższony poziom kortyzolu prowadzi do zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, łącznie z nadciśnieniem tętniczym, upośledzoną tolerancją glukozy lub cukrzycą typu 2, częstszym występowaniem blaszek miażdżycowych i nieprawidłowościami w parametrach hemostatycznych (Graversen 2012). Z powodu tych powikłań nieadekwatnie

leczony zespół Cushinga może stanowić stan zagrażający życiu (Graversen 2012, Dekkers, 2013). W przeglądzie literatury Feelders 2012, w którym oceniano obciążenie chorobą Cushinga, wskazano, że w momencie diagnozy 58-85% pacjentów ma nadciśnienie, 32-41% otyłość, 20-47% cukrzycę, 50-81% ciężką depresję, 31-50% osteoporozę, a 38-71% dyslipidemię (Feelders 2012). Zgodnie z wynikami dwóch przeglądów oceniających wpływ przewlekłej ekspozycji na kortyzol na jakość życia pacjentów (Feelders 2012, Aulinas 2014) zespół Cushinga ma wpływ na cechy fizyczne oraz psychiczne pacjentów i wiąże się z pogorszeniem funkcjonowania społecznego w porównaniu z populacją ogólną. Tym samym redukcja poziom kortyzolu w związku z zastosowanym leczeniem stanowi pośredni punkt końcowy o istotnym znaczeniu dla chorego.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych leków.

3.5 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną wszystkie badania pierwotne (bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również bez grupy kontrolnej) z liczebnością pacjentów >20, opracowania wtórne (z cechami przeglądu systematycznego, patrz Analiza kliniczna) oraz badania pozwalające na ocenę efektywności praktycznej ketokonazolu (bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania). Badania pierwotne stanowią badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu oraz wybranych komparatorów: standardowej opieki medycznej, metyraponu i pasyreotydu (patrz rozdz. 3.3) w leczeniu zespołu Cushinga. W przypadku braku możliwości porównania bezpośredniego ketokonazolu i metyraponu oraz pasyreotydu, wyszukiwane będą badania pierwotne umożliwiające porównanie pośrednie.

4 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ketokonazolu (Ketoconazole HRA®) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 26. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(s).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli oraz młodzież powyżej 12 lat z endogennym zespołem Cushinga
Interwencja (I)	ketokonazol (Ketoconazole HRA®)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • metyrapon • pasyreotyd • standardowe leczenie wspomagające
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, • jakość życia, • kontrola choroby, • poprawa objawów klinicznych, • poprawa ciśnienia krwi, • poprawa cukrzycy, • poprawa hipokalemii, • poprawa miopatii, • redukcja nadwagi/otyłości, • cholesterol całkowity, • stężenie ACTH i kortyzolu, • zmiana 24h UFC, • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną • badania bez grupy kontrolnej • opracowania wtórne • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Spis rysunków

Rys. 1 Algorytm postępowania diagnostycznego w zespole Cushinga (Szczeklik 2016).....	17
Rys. 2 Standaryzowane współczynniki umieralności na chorobę Cushinga (Graversen 2012).	21
Rys. 3 Miejsce działań i mechanizmów terapii medycznych stosowanych w chorobie Cushinga (Lau 2016).....	23
Rys. 4 Schemat leczenia zespołu Cushinga (ES 2015).	30

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S)	7
Tab. 2. Klasyfikacja endogennego zespołu Cushinga ze względu na etiologię (Metyrapon APD).	10
Tab. 3. Objawy zespołu Cushinga (w nawiasach częstość występowania w %) (Metyrapon APD).	18
Tab. 4. Całkowita liczba pacjentów w latach 2013-2015 z rozpoznaniem wg ICD-10: E24, E24.0, E24.3, E24.8, E24.9 na podstawie danych NFZ (za Metyrapon AWA).	20
Tab. 5. Częstość występowania poszczególnych postaci endogennego zespołu Cushinga (Orphanet 2013)	20
Tab. 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	25
Tab. 7. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu (KET ChPL).	32
Tab. 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	34
Tab. 9. Częstość występowania działań niepożądanych oraz znaczących nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych na podstawie danych dostępnych w piśmiennictwie, dotyczących pacjentów dorosłych oraz młodzieży.	37
.....	39
Tab. 11. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	39
.....	41
.....	41
.....	42
Tab. 15. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii ketokonazolem.	43
Tab. 16. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii w ZC.	46
Tab. 17. Rekomendacje refundacyjne dla ketokonazolu.	49
Tab. 18. Podsumowanie danych na temat ketokonazolu i potencjalnych alternatyw dla ketokonazolu w leczeniu zespołu Cushinga w Polsce (na podstawie: Metyrapon APD i Gadelha 2014).	52
Tab. 19. Komparatory dla ketokonazolu (Ketoconazole HRA®) w leczeniu zespołu Cushinga.	55
Tab. 20. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu – metyrapon.	55
Tab. 21. Status rejestracyjny metyraponu.	56
Tab. 22. Działania niepożądane metyraponu (MET ChPL).	57
Tab. 23. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu – pasyreotyd.	58
Tab. 24. Status rejestracyjny pasyreotydu.	58

Tab. 25. Działania niepożądane według zalecanych terminów występujące po domięśniowym podaniu pasyreotydu (PAS ChPL).	60
Tab. 26. Kontekst kliniczny wg schematu PICO (s)	63

Bibliografia

- AACE 2015** Hamrahian AH, Yuen KC, Hoffman AR, For The AACE Neuroendocrine And Pituitary Scientific Committee. AACE/ACE Disease State Clinical Review: Medical Management of Cushing Disease. *Endocr Pract.* 2014 Jul;20(7):746-57.
- AACE/AAES 2009** Mechanick JI, Bergman DA, Braithwaite SS, Palumbo PJ (AACE Ad Hoc Task Force for Standardized Production of Clinical Practice Guidelines). American Association of Clinical Endocrinologists protocol for standardized production of clinical practice guidelines. *Endocr Pract.* 2004;10:353-361. <https://www.aace.com/files/gl-standards.pdf>, dostęp: 08.11.2017 r.
- Analiza ekonomiczna** ██████████ Ketokonazol (Ketoconazole HRA®) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2017.
- Analiza kliniczna** ██████████ Ketokonazol (Ketoconazole HRA®) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. Analiza kliniczna. Warszawa, 2017.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Ketokonazol (Ketoconazole HRA®) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. Analiza ekonomiczna. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2017.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- Araldi 2003** Araldi G, Angeli A, Atkison AB i wsp. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5593-5602
- Aulinas 2014** Aulinas A, Valassi E, Webb SM. "Prognosis of patients treated for Cushing syndrome." *Endocrinol. Nut.* (2014): 52-61.
- AWMSG 2015** All Wales Medicines Strategy Group. Ketoconazole (Ketoconazole HRA®) tablet HRA Pharma UK & Ireland Ltd. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2743>, dostęp: 16.11.2017 r.
- Baroni 2015** Baroni MG, 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. *J Endocrinol Invest.* 2016 Feb;39(2):235-55.
- Bednarczuk 2012** *Medycyna Praktyczna.* Bednarczuk T, Guranowska A. Zespół Cushinga. 2012. <http://www.mp.pl/pacjent/choroby/78125,zespol-cushinga>, dostęp: 31.10.2017 r.
- Biller 2008** Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Buchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hofland LJ, Klibanski A, Lacroix A, Lindsay JR, Newell-Price J, Nieman LK, Petersenn S, Sonino N, Stalla GK, Swearingen B, Vance ML, Wass JA, Boscaro M. Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2008. 93(7): 2454-2462
- Björstad 2016** Björstad Å1, Schmid R2, Roser B. The cost-effectiveness of ketoconazole versus metyrapone for the treatment of Cushing's syndrome in a swedish setting. https://www.ispor.org/research_pdfs/54/pdf/files/PDB45.pdf, dostęp: 21.11.2017 r.
- Clayton 2011** Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. "Mortality and Morbidity in Cushing's Disease over 50 Years in Stoke-on-Trent, UK: Audit and Meta-Analysis of Literature." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (2011): 96(3): 632-642.

Dekkers 2013	Dekkers. "Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study." <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2013.
ES 2015	Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A; Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2015 Aug;100(8):2807-31.
Feelders 2012	Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM. "The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects." <i>Eur J Endocrinol</i> September 2012; 167(3):311-26.
Gadelha 2014	Gadelha MR, Vieira Neto L. Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 2014 Jan;80(1):1-12.
Graversen 2012	Graversen. "Mortality in Cushing's Syndrome: A systematic review and meta-analysis." <i>European Journal of Internal Medicine</i> 2012.
GUS 2017	Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny 2017. http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2017,3,11.html , dostęp: 21.11.2017 r.
HAS 2008	Haute Autorité de Santé. Syndrome Cushing. 2008, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_722917/fr/ald-hors-liste-syndrome-de-cushing , dostęp: 16.11.2017 r.
HAS 2015	Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/ketoconazole_sapub_ct14104.pdf , dostęp: 16.11.2017 r.
Hur 2015	Hur KY, Kim JH, Kim BJ, Kim MS, Lee EJ, Kim SW. Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cushing's Disease in Korea. <i>Endocrinol Metab (Seoul)</i> . 2015 Mar 27;30(1):7-18. doi: 10.3803/EnM.2015.30.1.7
KET ChPL	European Medicines Agency. Ketokonazol (Ketoconazole HRA). Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003906/WC500181492.pdf , dostęp: 31.10.2017 r.
Ketoconazole Hasco® ChPL	Ketoconazole Hasco®. Charakterystyka produktu leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Ketoconazole_Hasco_tab.pdf , dostęp: 16.11.2017 r.
Lau 2016	Lau D, Rutledge C, Aghi MK. Cushing's disease: current medical therapies and molecular insights guiding future therapies. <i>Neurosurg Focus</i> . 2015 Feb;38(2):E11.
Liddle 1960	Liddle GW. Tests of pituitary-adrenal suppressability in the diagnosis of Cushing's syndrome. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 1960; 20: 1539-1560
Lindholm 2001	Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jørgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. "Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study." <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . (2001); 86(1): 117-123.
MET ChPL	URPL. Metyrapon. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results , dostęp: 16.11.2017 r.
Metyrapon APD	Centrum Farmakoekonomiki. Metopirone® (Metyrapon) w leczeniu zespołu Cushinga. Analiza problemu decyzyjnego. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/126/AW/126_AW_OT_4351_41_Metopirone_%20APD_2016.08.12.pdf , dostęp: 06.11.2017 r.
Metyrapon AWA	Wniosek o objęcie i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku Metopirone (metyraponum) we wskazaniu: endogenny zespół Cushinga. Analiza weryfikacyjna. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/126/AWA/15_OT_4351_41_METOPIRONE_metyraponum_BIP.pdf , dostęp: 06.11.2017 r.

Mitotan ChPL	Mitotan. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000521/WC500047235.pdf , dostęp: 16.11.2017 r.
Neiman 2005	Neiman. "Evaluation and treatment of Cushing's Syndrome." <i>The American Journal of Medicine</i> 2005.
Neary 2012	Neary NM, Abel BS, Boyce AM Lopez-Chavez A and Nieman LK. "Neuroendocrine ACTH-producing tumor of the thymus--experience with 12 patients over 25 years." <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 97.7 (2012): 2223-30.
Newell-Price 2006	Newell-Price J., Bertagna X., Grossman A. B, Nieman L. K. "Cushing's syndrome." <i>The Lancet</i> (2006): Vol 367.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105).
Orphanet 2012	Orphanet. Prévalence des maladies rares. November 2012. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf , dostęp: 16.11.2017 r.
Orphanet 2013	Orphanet Report Series. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Orphanet Report Series 2013 http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf , dostęp: 16.11.2017 r.
Orphanet Report Series 2017	Orphanet Report Series. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf , dostęp: 28.11.2017 r.
PAS ChPL	EMA. Pasyreotyd. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002052/WC500128056.pdf , dostęp: 16.11.2017 r.
Pasyreotyd APD	AOTMiT. Signifor®. (pasyreotyd) w leczeniu choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem. Analiza problemu decyzyjnego. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/148/AW/148_AW_RK-4351-8_APD_Signifor_chCushinga_2013.07.25_REPR.pdf , dostęp: 06.11.2017 r.
Pasyreotyd AWA	AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu: leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem. Analiza weryfikacyjna. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/148/AWA/148_AW_A_RK-4351-8_Signifor_chCushinga_2013.07.25_REPR.pdf , dostęp: 06.11.2017 r.
Ritzel 2013	Ritzel K, et al., Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> , 2013. 98(10): p. 3939-48.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 9 września 2016 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r. http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20160001456&min=1 , dostęp: 08.12.2017 r.
Schteingart 2009	Schteingart DE Drugs in the medical treatment of Cushing's syndrome .Expert Opin Emerg Drugs. 2009. 14(4): 661-671.
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium. ketoconazole (Ketoconazole HRA®) 200mg tablets SMC No. (1100/15) HRA Pharma.

- http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ketoconazole__Ketoconazole_HRA__Non_Submission_FINAL_August_2015_for_website.pdf, dostęp: 16.11.2017 r.
- Sverige 2013/2014** Sverige. Läkemedelsverket, Läkemedelsboken. [Elektronisk resurs] 2013/2014. 2013, Stockholm: Läkemedelsverket. PDF-fil (1269 s.).
- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- Ustawa refundacyjna** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- 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.
- Webb 2012** Webb. "The Value for a European Registry for Pituitary Adomas: The example of Cushing's Syndrome Registry." Annales d'Endocrinologie 2012.
- Wood 1997** Wood PJ, Barth JH, Freedman DB i wsp. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome – recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. Ann Clin Biochem 1997; 34: 222-229.