



IGNORANTIA NOCET

Signifor[®] (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Novartis Poland Sp. z o.o.

Warszawa, 03.10.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 03.10.2019 r. Analiza problemu decyzyjnego została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.47.2019.AKP.4

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Koncepcja analizy ⊕ Kontrola jakości ⊕ Kontrola merytoryczna
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Opis leczenia ⊕ Wyszukiwanie wytycznych ⊕ Opis wyboru komparatorów ⊕ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych ⊕ Opis rodzajów i jakości dowodów ⊕ Opis kierunków analiz
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Opis problemu zdrowotnego ⊕ Opis leczenia ⊕ Wyszukiwanie oraz opis wytycznych i rekomendacji ⊕ Opis interwencji ⊕ Wybór populacji docelowej ⊕ Opis komparatorów
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Opis problemu zdrowotnego ⊕ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych ⊕ Opis komparatorów ⊕ Opis społeczno-ekonomicznego obciążenia chorobą

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Novartis Poland Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy	11
2. Metodyka analizy	11
3. Problem zdrowotny – choroba Cushinga	12
3.1. Wybór populacji docelowej	12
3.2. Definicja	12
3.3. Etiologia i patogenezę	13
3.4. Rozpoznanie	13
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	15
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	15
3.5.2. Rokowanie i powikłania	16
3.5.3. Monitorowanie postępu choroby.....	17
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	19
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	22
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce.....	22
3.7.2. Rekomendacje AOTMiT	32
3.7.3. Rekomendacje zagraniczne	41
3.7.4. Aktualna praktyka kliniczna	43
4. Interwencja – pasyreotyd	43

5. Komparatory	48
5.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	48
5.2. Charakterystyka komparatorów.....	52
6. Efekty zdrowotne	62
7. Kierunki analiz	64
7.1. Analiza kliniczna.....	64
7.2. Analiza ekonomiczna	65
7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	67
8. Załączniki	69
8.1. Wyniki ankiety	69
8.1.1. Ekspert nr 1.....	69
8.1.2. Ekspert nr 2.....	75
8.1.3. Ekspert nr 3.....	80
8.1.4. Ekspert nr 4.....	87
8.2. Projekt programu lekowego.....	93
8.3. Spis tabel	98
9. Bibliografia	99

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
17-KGS	17 ketosteroidów
17-OHCS	17-hydroksykortykosteroidow
AACE	ang. <i>American Association of Clinical Endocrinologists</i> – Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych
AAES	ang. <i>American Association of Endocrine Surgeons</i> – Amerykańskie. Towarzystwo Chirurgów Endokrynologów
ACTH	ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i> – kortykotropina, hormon peptydowy przysadki mózgowej
AD	adrenalektomia
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna agencji
b/d	brak danych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska agencja ds. leków i technologii medycznych
CD	ang. <i>Cushing Disease</i> – choroba Cushinga
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CRH	ang. <i>corticotropin-releasing hormone</i> – kortykoliberyna, hormon uwalniający kortykotropinę
CS	ang. <i>Cushing Syndrome</i> – zespół Chushinga
EKG	elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ES	ang. <i>Endocrine Society</i> – Towarzystwo Endokrynologiczne
ESE	ang. <i>European Society of Endocrinology</i> – Europejskie Towarzystwo Endokrynologiczne
FPG	ang. <i>fasting plasma glucose</i> – glukoza w osoczu na czczo
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> – współczynnik przesączania kłębuszkowego
GGN	górną granicę normy
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja HTA
HbA1c	hemoglobina glikowana
HPA	ang. <i>hypothalamic-pituitary-adrenal</i> – oś podwzgórze-przysadka-nadnercza
hsst	ang. <i>human somatostatin receptor</i> – ludzki receptor somatostatyny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych

Skrót	Rozwinięcie
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
i.m.	podanie domięśniowe
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LNSC	ang. <i>late-night salivary cortisol</i> – kortyzol w ślinie w późnych godzinach wieczornych
MEN1	ang. <i>multiple endocrine neoplasia</i> - gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 1.
MR	ang. <i>magnetic resonance</i> – rezonans magnetyczny
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – narodowa służba zdrowia w Wielkiej Brytanii
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
PAS	pasyreotyd
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PT	ang. <i>prothrombin time</i> – czas protrombinowy
PTT	ang. <i>partial thromboplastin time</i> – czas częściowej tromboplastyny
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – wskaźnik liczby lat życia skorygowanych jego jakością
RCT	ang. <i>Randomised Clinical Trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> – instrument dzielenia ryzyka
RT	radioterapia
s.c.	łac. <i>sub cutis</i> - podskórnice
SF-12v2	Kwestionariusz oceny jakości życia
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SMR	ang. <i>standardized mortality ratio</i> – śmiertelność populacji generalnej
SRIF	ang. <i>somatotropin release inhibiting factor</i> – czynnik hamujący uwalnianie somatotropiny
T4	tyroksyna
TK	tomografia komputerowa
TSH	ang. <i>thyroid stimulating hormone</i> – hormon tyreotropowy
TSS	ang. <i>transsphenoidal selective adenomectomy</i> – przezklinowa selektywna adenomektomia przysadki
UE	Unia Europejska
UFC	ang. <i>urinary free cortisol</i> – wolny kortyzol w moczu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

Celem analizy problemu decyzyjnego dla leku Signifor® (pasyreotyd), podawanego domięśniowo, stosowanego w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, wskaźników epidemiologicznych oraz opis technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

WYNIKI

Problem zdrowotny

Chorobę Cushinga określa się jako stan hiperkortyzolemii wywołany nadmiernym wydzielaniem ACTH (kortykotropina, hormon uwalniany przez przysadkę mózgową, indukujący syntezę kortyzolu przez nadnercza). W większości przypadków za nadmierne wydzielanie ACTH odpowiedzialny jest mikrogruczolak przysadki.

Choroba Cushinga diagnozowana jest na podstawie obecności charakterystycznych objawów somatycznych (otyłość typu centralnego, księżycowaty kształt twarzy, szczupłość kończyn, rumień twarzy, obecność szerokich, czerwonych rozstępów) oraz biochemicznie potwierdzonej hiperkortyzolemii. Zachorowanie na chorobę Cushinga czterokrotnie zwiększa ryzyko zgonu w porównaniu z populacją ogólną. W przypadku wystąpienia choroby z niepoddającą się kontroli hiperkortyzolemią 50% chorych umiera w okresie 5 lat od diagnozy. Choroba Cushinga jest chorobą rzadką. Zapadalność wynosi 0,1-1/100 000 przypadków na rok.

Aktualne postępowanie medyczne

Pierwszą linią leczenia choroby Cushinga jest zabieg chirurgiczny – przezklinowa selektywna adenomektomia przysadki (TSS). Jeżeli zabieg nie przynosi spodziewanego efektu, wdrażane jest leczenie II linii, którym może być powtórny zabieg chirurgiczny, radioterapia lub obustronna adenektomia. Leczenie farmakologiczne jest zalecane w okresie

przedoperacyjnym, bądź jako terapia dla chorych, którzy nie mogą zostać poddani zabiegowi operacyjnemu, lub u których nie przyniósł on skutku.

Wybór i wstępne oszacowanie populacji docelowej

Wskazanie do stosowania pasyreotydu rozpatrywane we wniosku refundacyjnym pokrywa się ze wskazaniem określonym na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Signifor®* i obejmuje dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.

[Redacted text block]

Interwencja

Przedmiotem analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie pasyreotyd (w postaci embonianu pasyreotydu), podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym, co 4 tygodnie.

Mechanizm działania pasyreotydu opiera się na silnym powinowactwie produktu leczniczego do receptorów somatostatyny, występujących w dużych ilościach w guzach neuroendokrynych. Poprzez związanie się z receptorem somatostatyny pasyreotyd hamuje wydzielanie ACTH [*ChPL Signifor®*].

Komparatory

W ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, która stanowi tzw. istniejącą praktykę kliniczną. Aktualnie w polskiej praktyce klinicznej, [Redacted text] w ramach farmakoterapii stosuje się kabergolinę, metyrapon i ketokonazol, które zostały zdefiniowane jako komparatory dla analizowanej interwencji.

Efekty zdrowotne

Na podstawie zgromadzonych danych uznano, że analiza prowadzona będzie dla punktów końcowych odnoszących się do ocenę jakości życia chorego oraz normalizacji objawów klinicznych choroby Cushinga. Zaliczono do nich redukcję poziomu wolnego kortyzolu w moczu, pomiar stężenia kortykotropiny w osoczu i kortyzolu w surowicy krwi, pomiar

objętości guza przysadki, ocenę objawów somatycznych choroby. Wymienione punkty końcowe odnoszą się do ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu, odzwierciedlają również istotne medycznie aspekty problemu zdrowotnego. Punkty pozwalają na zidentyfikowanie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi technologiami, przez co mają istotny wpływ dla podejmowania racjonalnych decyzji dotyczących wyboru optymalnej terapii.

Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami określonymi przez *The Cochrane Collaboration*.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS. Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych. Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

WNIOSKI

W analizie klinicznej, w ramach której zostanie wykonany przegląd systematyczny, zostanie prawdopodobnie porównana skuteczność i bezpieczeństwo pasyreotydu z komparatorami. Możliwość wykonania porównania ocenianej interwencji i komparatora będzie uzależniona od odnalezionych dowodów naukowych.

Analiza ekonomiczna zostanie sporządzona w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego. Zgodnie z Rozporządzeniem dt. minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTMiT kalkulacja opłacalności zostanie przeprowadzona techniką kosztów-użyteczności i/lub techniką kosztów-efektywności. Wynikiem analizy będzie wyznaczenie współczynników kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*) i/lub kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) lub wskazanie technologii dominującej.

Analiza ekonomiczna przeprowadzona zostanie z perspektywy poszerzonej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z *Ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy (pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie następstw finansowych, etycznych i społecznych dla płatnika związanych z rozpoczęciem finansowania ze środków publicznych terapii pasyreotydem. Horyzont czasowy analizy będzie obejmował 2 lata zgodnie z Wytycznymi AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce) oraz treścią art. 11 ust. 3 pkt. 3 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, który nakazuje wydać pierwszą decyzję refundacyjną na okres dwóch lat.

W przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Signifor® w postaci i.m. zostanie wykonana dodatkowo analiza racjonalizacyjna.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [AOTMiT 2016]*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Signifor® (pasyreotyd), podawanego w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym co 4 tygodnie, stosowanego w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka analizy

W *Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań]* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊕ proponowana interwencja (I);
- ⊕ proponowane komparatory (C);

- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny – choroba Cushinga

3.1. Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla pasyreotydu, określoną na podstawie *Charakterystyki produktu leczniczego Signifor® [ChPL Signifor®]*, stanowią dorośli z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem.

3.2. Definicja

Zespół Cushinga to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru glikokortykosteroidów w organizmie chorego. Nadmiar hormonu może mieć pochodzenie [Gajewski 2012]:

- ⊗ endogenne – obejmuje wszystkie przypadki nadmiernego wydzielania glikokortykosteroidów przez korę nadnerczy, niezależnie od przyczyny tego zaburzenia. Zaburzenia endogenne dzielą się na:
 - ⊗ zależne od ACTH (wtórna nadczynność nadnerczy) – wyróżnia się: postać przysadkową (nadmierne wytwarzanie ACTH przez przysadkę) **zwana chorobą Cushinga**; zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej; zespół ektopowego wydzielania kortykoliberyny;
 - ⊗ niezależne od ACTH¹, stanowiące postać nadnerczową nadczynności (pierwotna nadczynność nadnerczy);
- ⊗ egzogenne – spowodowane przyjmowaniem leków glikokortykosteroidowych [Gajewski 2012].

Choroba Cushinga stanowi najczęstszą postać zespołu Cushinga o etiologii endogennej [Gajewski 2012].

¹ ACTH, ang. *adrenocorticotropic hormone* – kortykotropina, hormon peptydowy przysadki mózgowej

3.3. Etiologia i patogeneza

Najczęstszą przyczyną choroby Cushinga (ok. 90% przypadków) jest mikrogruczolak przysadki – w połowie przypadków o średnicy mniejszej niż 5 mm. Makrogruczolaki (powyżej 10 mm) należą do rzadkości. W pojedynczych przypadkach stwierdza się rozrost komórek kortykotropowych, mogący sugerować nadmierne pobudzenie przysadki poprzez produkowaną przez podwzgórze kortykoliberynę [Gajewski 2012].

Choroba Cushinga może być również składową zespołu MEN1². Gruczolaki przysadki występują u 1/3 osób z tym zespołem, około 5% z nich wydziela ACTH i daje objawy choroby Cushinga. Guzy w tym zespole są zazwyczaj większe, częściej naciekają okoliczne struktury, a ich doszczętna resekcja jest trudniejsza [Zgliczyński 2011].

Znane są również pojedyncze przypadki wydzielania ACTH przez nowotwór przysadki. W przeciwieństwie do inwazyjnych makrogruczolaków guz złośliwy charakteryzuje się zdolnością do dawania przerzutów odległych [Zgliczyński 2011].

Nadmierne autonomiczne wydzielanie ACTH przez przysadkę wywołuje przerost warstwy siatkowatej i pasmowatej kory nadnerczy oraz odpowiada za nasilone wydzielanie kortyzolu oraz (w mniejszym stopniu) androgenów nadnerczowych, co prowadzi do charakterystycznych objawów choroby Cushinga, opisanych szczegółowo poniżej (Rozdział 3.5). Przerost nadnerczy może prowadzić do podwojenia ich masy, w bardzo rzadkich przypadkach dochodzi do ich przerostu guzkowego [Gajewski 2012, Zgliczyński 2011].

3.4. Rozpoznanie

Osoby z chorobą Cushinga wyróżniane są z grupy chorych z objawami zespołu Cushinga. Pierwszy etap rozpoznania polega na zdiagnozowaniu zespołu Cushinga, następnie podejmowana jest próba określenia przyczyny zespołu i wyodrębnienia chorych z chorobą Cushinga, czyli osób u których schorzenie wywołane jest guzem przysadki [Zgliczyński 2011].

Diagnoza zespołu Cushinga opiera się na obserwacji typowych zmian somatycznych (objawy, które są takie same dla wszystkich rodzajów zespołu Cushinga niezależnie od przyczyny,

² MEN1, ang. *multiple endocrine neoplasia* - mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 1

przedstawiono poniżej (Rozdział 3.5.), a także, po wykluczeniu egzogennej hiperkortyzolemii, laboratoryjnych objawów hiperkortyzolemii.

Za badania równorzędne, ogólnodostępne i pozwalające potwierdzić hiperkortyzolemię uznawane są:

- test hamowania wydzielania kortyzolu małą dawką (1 mg) deksametazonu,
- dwukrotna ocena dobowego wydzielania z moczem wolnego kortyzolu,
- ocena wydzielania 17-hydroksykortykosteroidów (metoda nadal stosowana w niektórych krajowych laboratoriach – dane z 2011 roku) oraz
- ocena późnowieczornego stężenia kortyzolu w ślinie lub surowicy (częściej w polskich warunkach) [Zgliczyński 2011].

Ocenia się, iż tylko u 10% chorych, u których podejrzewany jest zespół Cushinga, diagnoza zostaje potwierdzona za pomocą wyników badań dodatkowych – w pozostałych przypadkach obserwowane nieprawidłowości wiążą się zazwyczaj z nadmierną masą ciała [Ziółkowski 2009].

Wymienione kryteria diagnostyczne nie pozwalają jednak na określenie pierwotnej przyczyny hiperkortyzolemii. W celu jej ustalenia przeprowadza się zazwyczaj pomiar porannego stężenia kortykotropiny. ACTH-zależny zespół Cushinga rozpoznaje się w przypadku stężenia ACTH wynoszącego co najmniej 10 pg/ml (2 pmol/l). Następnie stosuje się klasyczny test hamowania wydzielania kortyzolu lub 17-hydroksykortykosteroidów dużą dawką deksametazonu (8 mg). W przypadku zaobserwowania hamowania wydzielania kortyzolu lub 17-hydroksykortykosteroidów wykonywany jest rezonans magnetyczny – jeżeli uwidoczni on guz przysadki, diagnozowana jest choroba Cushinga. Natomiast w sytuacji braku hamowania wydzielania kortyzolu lub 17-hydroksykortykosteroidów wykonuje się tomografię komputerową jamy brzusznej. W sytuacji gdy badanie obrazowe przy pomocy rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej nie ujawniło źródła nadmiernego wydzielania ACTH, w kolejnym etapie przeprowadza się test pobudzenia wydzielania ACTH kortykoliberyną. Po dożylnym podaniu kortykoliberyny oceniany jest odsetkowy przyrost wydzielania ACTH. Wzrost wydzielania o więcej niż 35% najczęściej wskazuje chorobę Cushinga [Zgliczyński 2011].

W przypadku chorych z ACTH-zależnym zespołem Cushinga, u których wyniki badań hormonalnych i obrazowych są sprzeczne, należy rozważyć przeprowadzenie równoczesnego, obustronnego cewnikowania zatok skalistych dolnych z oznaczeniem stężenia ACTH po stymulacji kortykoliberyną w spływającej do nich z przysadki krwi żyłnej.

Pozwala to na różnicowanie źródła nadprodukcji ACTH (między produkcją ektopową a przysadką) [Zgliczyński 2011]. Cewnikowanie to jest rzadko wykorzystywane w polskich warunkach ze względu na dużą inwazyjność i poważne powikłania tej metody diagnostycznej w postaci zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej czy uszkodzenia naczyń pnia mózgu [Zgliczyński 2008].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Objawy choroby Cushinga wymienione poniżej związane są głównie z hiperkortyzolemią, a nie z obecnością guza śródsiodłowego (tzw. siodło tureckie to zagłębienie wewnątrzczaszkowe, w którym zlokalizowana jest przysadka), gdyż występujące w niej zazwyczaj mikrogruczolaki przysadki przebiegają bez objawów neurologicznych [Zgliczyński 2008, Gajewski 2012]. Makrogruczolaki mogą natomiast wywoływać objawy neurologiczne poprzez naciekanie struktur sąsiednich [Zgliczyński 2011].

W przebiegu choroby Cushinga u dorosłych obserwowane są następujące objawy:

- ⊕ **otyłość typu centralnego z otłuszczeniem twarzy, karku, tułowia:** tkanka tłuszczowa odkłada się głównie na twarzy (co powoduje jej „księżycowate” zaokrąglenie), karku i w okolicy międzyłopatkowej (tzw. „byczy kark”), nad obojczykami oraz w jamie brzusznej. Skutkuje to charakterystyczną budową ciała osoby chorej – otyłość typu centralnego podkreślona dodatkowo przez szczupłe na skutek zaników mięśniowych kończyny. Otyłość w przebiegu hiperkortyzolemii z reguły nie osiąga znacznych rozmiarów (wskaźnik masy ciała waha się pomiędzy 27 a 30 kg/m²), a towarzyszące jej objawy katabolizmu ułatwiają różnicowanie z otyłością typu prostego;
- ⊕ **zmiany skórne:** szerokie czerwone rozstępy (najczęściej u osób młodych, w wieku 20-30 lat), skłonność do wylewów podskórnych (sińców) nawet w wyniku niewielkiego urazu, trądzik, hirsutyzm, cienka pergaminowa skóra, zaczerwienienie twarzy (łac. *plethora*);
- ⊕ **zaniki mięśni, osłabienie siły mięśniowej** (najlepiej widoczne w obrębie kończyn i pośladków);
- ⊕ **nadciśnienie tętnicze:** wysokie ciśnienie rozkurczowe, nieobniżające się w nocy;

- ⊕ **zaburzenia gospodarki wapniowej:** osteopenia, osteoporoza, patologiczne złamania kości;
- ⊕ **zaburzenia metaboliczne:** zaburzenia gospodarki węglowodanowej występują u ponad 70% chorych (nietolerancja glukozy, cukrzyca u prawie 20%), zaburzenia lipidowe (nadmierna produkcja lipoprotein niskiej gęstości i wolnych kwasów tłuszczowych, obniżone stężenie lipoprotein wysokiej gęstości), zwiększona krzepliwość krwi (zespół zakrzepowo-zatorowy), hiperkalciuria (kamica moczowa);
- ⊕ **obniżenie odporności i skłonność do zakażeń** (zwłaszcza grzybiczych);
- ⊕ **wtórne zaburzenia hormonalne:** upośledzenie czynności gonad (zaburzenia miesiączkowania i potencji), upośledzenie czynności tarczycy;
- ⊕ **zaburzenia psychiczne:** u większości chorych występują zaburzenia snu, zaburzenia emocjonalne, depresja, zespoły lękowe, upośledzenie funkcji poznawczych. Rzadziej obserwowane są ostre psychozy z zaburzeniami myślenia i omamami oraz próby samobójcze [Zgliczyński 2008, Zgliczyński 2011].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Śmiertelność osób z chorobą Cushinga jest 4-krotnie większa niż w populacji ogólnej osób zdrowych [Zgliczyński 2008, Gajewski 2012, Zgliczyński 2011]. W innych źródłach podawana jest znacznie większa różnica w śmiertelności. Po dostosowaniu do wieku i płci stosunek śmiertelności chorych z przetrwałą chorobą Cushinga do śmiertelności populacji generalnej (SMR³, ang. *standardized mortality ratio*) wynosi 10,7 (95% CI: 2,3 – 48,6). Istotny jest fakt, że do populacji generalnej zaliczane są w tym przypadku także osoby, u których nastąpiła już remisja choroby [Clayton 2011, Hammer 2004]. Większa różnica w śmiertelności wydaje się być znacznie bardziej wiarygodną wartością ze względu na dostosowanie do płci i wieku.

Rokowania w przypadku możliwości wykonania operacji przezklinowej są zazwyczaj dobre, gdyż skuteczność takiego leczenia w czołowych ośrodkach neurochirurgicznych na świecie przekracza 90%, a rezultaty uzyskiwane w Polsce nie odbiegają istotnie od tych danych [Zgliczyński 2008, Zgliczyński 2011]. Trwałą remisję hiperkortyzolemii po leczeniu neurochirurgicznym choroby Cushinga zapowiada obniżenie stężenia kortyzolu w surowicy krwi do poziomu <1,0 µg/dl już w pierwszej dobie po zabiegu [Zgliczyński 2008].

³ SMR, ang. *standardized mortality ratio* – śmiertelność populacji generalnej

Warunkiem dobrego rokowania jest jednak wieloletni nadzór endokrynologiczny, konieczny z powodu dużej częstości nawrotów choroby, nawet po początkowo skutecznej operacji przezklinowej (do 20% w ciągu 5 lat) [Gajewski 2012, Zgliczyński 2011].

Wczesne rozpoznanie i skuteczne leczenie operacyjne umożliwia lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki węglowodanowej, podnosi również gęstość mineralną kości [Gajewski 2012, Zgliczyński 2011]. Nie zawsze jest jednak możliwe zakończenie leczenia hipotensyjnego czy hipoglikemizującego. Zmiany skórne i cechy wyglądu spowodowane chorobą ustępują po 6-12 miesiącach od operacji. Następnie dochodzi do poprawy funkcji poznawczych i jakości życia, które mimo to pozostają niższe niż w populacji osób zdrowych. Zaburzenia miesiączkowania i funkcji seksualnych ustępują po kilku miesiącach, zwykle dochodzi też do przywrócenia płodności. Charakter nieodwracalny mają złamania trzonów kręgow i niektóre deformacje stawów. Niekiedy obserwuje się nasilenie bólu stawów po ustąpieniu hiperkortyzolemii [Zgliczyński 2011].

Rokowanie jest niezmiennie złe u chorych z aktywną, niemożliwą do kontrolowania hiperkortyzolemią. Połowa nieleczonych chorych umiera z powodu powikłań hiperkortyzolemii po 5 latach trwania choroby [Zgliczyński 2008, Gajewski 2012, Zgliczyński 2011].

3.5.3. Monitorowanie postępu choroby

Nawrót zespołu Cushinga zależnego od hormonów adrenokortykotropowych jest stosunkowo częsty. Odsetki chorych, u których stwierdza się remisję w przypadku mikrogruczolaków zawierają się w przedziale od 65% do 90%. W przypadku makrogruczolaków odsetki te są znacznie niższe i wynoszą od 35% do 60% chorych. Do nawrotu choroby dochodzi najczęściej w okresie pierwszych 2 lat po operacji. Nawrót choroby po 5 latach od zabiegu odnotowywany jest u 5-10% chorych a u 15-20% chorych następuje on po 10 latach. Istotne jest, iż do nawrotu choroby może dojść także u tych chorych, którzy na podstawie nawet najbardziej restrykcyjnych kryteriów zostali uznani za zdrowych [Juszczak 2013].

Wydaje się, że najlepszym czynnikiem prognostycznym dla długookresowego wyleczenia jest brak powrotu funkcji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza w czasie 3 lat po zabiegu [Juszczak 2013].

Nie ma zgody specjalistów co do czynników umożliwiających określenie ryzyka nawrotu choroby Cushinga. Część endokrynologów sugeruje, że występowanie makrogruczolaków oraz młody wiek chorego podnoszą prawdopodobieństwo ponownego wystąpienia choroby.

Przypuszczalnie najlepszym predyktorem skuteczności zastosowanej terapii jest szybkie obniżenie się poziomu kortyzolu występujące tuż po zabiegu chirurgicznym. Ze względu na fakt, że nie ma jednoznacznych dowodów potwierdzających pewność prognozowania w oparciu o konkretny czynnik, zaleca się regularną kontrolę stanu zdrowia chorych, którzy zostali poddani chirurgicznemu leczeniu choroby Cushinga [Ayala 2014]. Chorzy, u których nastąpiła remisja, powinni być poddawani okresowym badaniom przesiewowym co 6-12 miesięcy. W celu potwierdzenia nawrotu choroby Cushinga wykonuje się jeden z czterech testów o wysokiej czułości: badanie poziomu kortyzolu w ślinie w późnych godzinach wieczornych (LNSC⁴, nocny test hamowania deksametazonem (1 mg), 24-godzinną ocenę wolnego kortyzolu w moczu (UFC⁵), 48-godzinny test hamowania deksametazonem (2 mg). Najczulszym testem wydaje się być badanie poziomu kortyzolu w ślinie w późnych godzinach wieczornych, a 24-godzinna ocena wolnego kortyzolu w moczu jest najmniej czułym testem do wykrywania nawrotu choroby [Carrasco 2014].

Wydzielanie kortyzolu przebiega według schematu dobowego, przy czym najwyższy poziom przypada na czas pomiędzy godziną 7:00 a 9:00 rano, a najniższe wartości osiągnęte są około godziny 10:00 - 11:00 wieczorem. U osób z chorobą Cushinga rytm okołodobowy jest nieprawidłowy, a poziom kortyzolu pozostaje konsekwentnie podwyższony [Ayala 2014].

Dodatkowo w czasie diagnozy oraz monitorowania choroby można zastosować testy takie jak: badanie poziomu ACTH, test stymulacji CRH, test hamowania deksametazonu i test stymulacji desmopresyny, chociaż są one mniej wygodne między innymi ze względu na szybki rozpad ACTH, konieczność zachowania ostrożności w pobieraniu próbek do analizy, wymagane podanie dożylnie w testach stymulacji CRH i desmopresyny. Z kolei test hamowania deksametazonu wymaga, aby chory otrzymał dawkę glikokortykosteroidu późnym wieczorem i powrócił do ośrodka badawczego następnego dnia rano w celu pobrania próbki krwi do analizy [Ayala 2014]. Jednakże, pomimo niedogodności, dodanie badania stężenia ACTH do pomiarów kortyzolu może zwiększyć dokładność oceny remisji [Fleseriu 2016].

Fałszywie pozytywne wyniki wymienionych badań mogą pojawić się w przypadku ciąży, niekontrolowanego nadciśnienia, uzależnienia od alkoholu, chorobliwej otyłości, depresji i źle kontrolowanej cukrzycy. Same testy mają również zmienną dokładność. Wiadomo również, że w przypadku pomiaru stężenia kortyzolu w ślinie należy wziąć pod uwagę wiek i płeć osoby

⁴ LNSC, ang. *late-night salivary cortisol* – poziom kortyzolu w ślinie w późnych godzinach wieczornych

⁵ UFC, ang. *urine free cortisol* – wolny kortyzol w moczu

badanej, występowanie zespołu metabolicznego oraz fakt palenia tytoniu, a także czas pobierania próbek do badania. Wszystkie te czynniki mogą mieć wpływ na dobowy rytm kortyzolu w ślinie [Fleseriu 2016].

Niskie stężenie kortyzolu w surowicy w bezpośrednim okresie pooperacyjnym (przy braku okołoperacyjnego podawania glikokortykosteroidów) oraz prawidłowy UFC i LNSC wydają się mieć wyższą czułość i swoistość dla określenia remisji w porównaniu do innych markerów biochemicznych. Nie jest jednak możliwe określenie precyzyjnych wartości, które mogłyby prognozować późniejszy nawrót choroby [Fleseriu 2016].

Jedna z grup badaczy sugeruje, aby poranne stężenie kortyzolu w surowicy u chorych w natychmiastowej pozabiegowej remisji choroby był monitorowany w odstępach półrocznych przez 3 lata. Zalecenie to opiera się na wnioskach z badania, które sugerują, że najwyższe odsetki nawrotów są obserwowane w czasie do około 5 lat po przeprowadzeniu operacji przezklinowej [Ayala 2014].

Poza monitorowaniem stężenia kortyzolu należy również wykonać standardowe badania kontrolne i w razie potrzeby wdrożyć leczenie objawów związanych z nadciśnieniem, cukrzycą czy osteoporozą. Objawy te mogą utrzymywać się po skutecznym leczeniu hiperkortyzolemii [Brue 2016].

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* przeprowadzono przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego, w szczególności odnoszących się do populacji polskiej.

Choroba Cushinga, czyli gruczolak przysadki nadmiernie wydzielający ACTH, jest najczęstszą przyczyną endogennej hiperkortyzolemii i odpowiada za ok. 70% przypadków zespołu Cushinga. Zapadalność na chorobę Cushinga wynosi 0,1-1/100 000 w ciągu roku. Chorują głównie dorosłe kobiety (4-8 razy częściej niż mężczyźni) w wieku 20-40 lat [Zgliczyński 2008, Ziółkowski 2009, Gajewski 2012]. Inne źródła podają, że zapadalność na chorobę Cushinga w Europie kształtuje się na poziomie 0,2-0,3/100 000. Chorobowość w populacji europejskiej

szacowana jest na 3/100 000 [Zgliczyński 2011]. Według danych EMA⁶ (ang. *European Medicines Agency*) choroba Cushinga występuje na terenie Unii Europejskiej z częstością 0,4/10 000 osób, co daje około 20 000 chorych w UE [EMA 2012].

Wysokie stężenie kortyzolu w organizmie osoby z chorobą Cushinga związany jest ze znacząco wyższą śmiertelnością w porównaniu do populacji generalnej. Jest ona bezpośrednią konsekwencją występowania m.in. chorób sercowo-naczyniowych, udaru i infekcji. W obejmującej 7 badań metaanalizie standaryzowany wskaźnik śmiertelności dla choroby Cushinga wyniósł 2,22. Jednocześnie wśród chorych, dla których leczenie operacyjne zakończyło się powodzeniem, śmiertelność nie przekraczała śmiertelności w populacji generalnej. Natomiast była znacząco wyższa wśród chorych, u których choroba Cushinga utrzymuje się po leczeniu operacyjnym [Tritos 2017].

[REDACTED]

Szczegółowe dane oraz obliczenia dotyczące wielkości populacji docelowej zostaną przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

⁶ EMA, ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

⁷ [REDACTED]

Spółeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Choroba Cushinga to zespół objawów wynikających z nadmiaru kortyzolu w organizmie chorego, będącego przyczyną dużej ilości chorób towarzyszących, wpływających znacząco na jakość życia osoby chorej. Choroba Cushinga jest schorzeniem rzadkim i obarczonym dużym prawdopodobieństwem nawrotu choroby, nawet po kilku latach od wdrożonego leczenia [Brue 2016].

Choroba Cushinga daje objawy somatyczne w postaci charakterystycznego wyglądu sylwetki z otyłością typu centralnego, zanikiem mięśni kończyn, cienką, zaczerwienioną i łatwo siniaczącą się skórą. U znaczącej części chorych wygląd ciała prowadzi do mocno obniżonej samooceny oraz pojawiających się stanów depresyjnych. Długotrwanie występujący nadmiar kortyzolu wpływa na trudności z kojarzeniem i powoduje silne wahania nastroju, dodatkowo obniżając jakość życia osoby cierpiącej na chorobę Cushinga. Poza trudnymi do zaakceptowania przez chorego zmianami w wyglądzie, choroba Cushinga powoduje szereg niekorzystnych zmian w funkcjonowaniu organizmu, prowadząc do chorób tarczycy, cukrzycy bądź nietolerancji glukozy, hirsutyzmu, zaburzeń miesiączkowania u kobiet, miopatii, osteoporozy oraz nadciśnienia [Brue 2016]. Nawet skuteczne leczenie zasadniczej przyczyny choroby Cushinga, czyli nadmiernego wydzielania ACTH przez przysadkę nie jest równoznaczne z całkowitym pozbyciem się licznych schorzeń towarzyszących [Tritos 2017]. Objawy CD, czyli między innymi chroniczne zmęczenie, otyłość typu centralnego, zanik mięśni kończyn, nadciśnienie, osteoporoza czy zmiany w wyglądzie skóry utrudniają codzienne funkcjonowanie chorego i w znaczący sposób obniżają jego jakość życia. Nadmierne stężenie kortyzolu wywołuje również zmiany w układzie nerwowym, objawiające się pogorszeniem pamięci, trudnościami z koncentracją, wahaniami nastroju, występowaniem stanów lękowych i depresji. Zmiany te mogą w pewnym stopniu wycofywać się po osiągnięciu równowagi hormonalnej w organizmie chorego, jednak bardzo często poprawa nie jest całkowita. Z tej przyczyny jakość życia chorego pozostaje stale obniżona [Webb 2018]. W 2018 roku przeprowadzone zostało badanie oceniające jakość życia osób chorych na chorobę Cushinga. Chorzy za pomocą kwestionariuszy oceniali poziom lęku i depresji, stopień samooceny, poziom zadowolenia z wyglądu, analizowano także sposób, w jaki chorzy radzą sobie ze świadomością choroby. Wykazano, że w ocenie chorych jakość ich życia jest niska, nawet w sytuacji, gdy choroba znajduje się aktualnie w remisji. Stany lękowe i depresja występowały u ponad połowy badanych, jednak jedynie niecałe 30% otrzymywało pomoc psychiatryczną w postaci leków lub psychoterapii. Choroba Cushinga wpłynęła także znacząco na życie społeczne chorych, głównie ze względu na negatywne postrzeganie własnej osoby,

prowadzące do stopniowego wycofywania się z życia towarzyskiego i zawodowego. Istotny jest fakt, że poprawa stanu klinicznego chorego nie przekłada się bezpośrednio na szybką poprawę oceny jakości życia. Z tego względu, poza wdrożeniem optymalnej dla chorego formy leczenia, należy zadbać o zapewnienie należytej opieki psychologicznej bądź psychiatrycznej, ułatwiającej choremu funkcjonowanie w strefie prywatnej oraz zawodowej [Vermalle 2018].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje dotyczące zalecanego sposobu postępowania w leczeniu choroby Cushinga przedstawiono w poniższych rozdziałach, w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie organizacje.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia choroby Cushinga. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono łącznie 4 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje, z których 3 opisują aktualne standardy postępowania w leczeniu CD a 1 dotyczy leczenia agresywnych guzów przysadki mózgowej. Ze względu na znacznie szerszy zakres tematyczny wytycznych ESE 2018, ich opis ograniczono wyłącznie do wskazania zalecanych opcji terapeutycznych (odstąpiono m.in. od przedstawiania rozbudowanego opisu zaleceń ogólnych oraz specyficznych zaleceń dotyczących innych chorób niż choroba Cushinga, np. akromegalii).

Nie zidentyfikowano dokumentów spełniających kryteria wytycznych zawierających rekomendacje kliniczne opublikowane przez polskie organizacje.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁸	Rok wydania	Cel
ESE	2018	Leczenie agresywnych guzów przysadki mózgowej
ES	2015	Leczenie chorych na CS (w tym CD)
AACE/AAES	2009	Leczenie chorych z przypadkowo wykrytymi zmianami guzowatymi w nadnerczach (ang. <i>incidentalomas</i>)
Konsensus międzynarodowej grupy roboczej	2008	Leczenie chorych na ACTH-zależny CS

Zagraniczne organizacje zajmujące się opracowywaniem wytycznych leczenia chorych z CD jako **pierwszą linię leczenia** zalecają zabieg chirurgiczny (przezklinową selektywną adenomektomię przysadki (TSS⁹).

W przypadku niepowodzenia terapii I linii, jako leczenie II linii zaleca się ponowną operację, radioterapię lub obustronną adrenalectomię.

Obustronna adrenalectomia jest zalecana m.in. jako leczenie ratunkowe u chorych z bardzo poważną postacią CD, których nie można szybko kontrolować za pomocą innych terapii. Jednakże chorzy poddani temu zabiegowi zmuszeni są do stosowania przez całe życie terapii zastępczej opartej na glikoko- i mineralokortykosteroidach, przez co ich stan zdrowia wymaga stałego monitorowania.

Powtórny zabieg TSS zaleca się szczególnie u chorych, u których istnieją dowody niekompletnej resekcji lub schorzeń przysadki stwierdzone na podstawie badań obrazowych. Jak wskazują wytyczne z 2008 r. ogólny wskaźnik powodzenia jest mniejszy niż po pierwszej operacji, a operacja niesie ze sobą ryzyko wystąpienia niewydolności przysadki.

Radioterapia / leczenie radiochirurgiczne są zalecane u chorych, u których TSS nie przyniosła założonego efektu leczniczego, oraz u chorych z nawracającą CD. Podobnie jak powtórna operacja przysadki, radioterapia niesie ze sobą ryzyko wystąpienia hipopituitarizmu.

⁸ES, ang. *Endocrine Society* – Towarzystwo Endokrynologiczne; AACE, ang. *American Association of Clinical Endocrinologists* – Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych; AAES, ang. *American Association of Endocrine Surgeons* – Amerykańskie Towarzystwo Chirurgów Endokrynologów; ESE, ang. *European Society of Endocrinology* – Europejskie Towarzystwo Endokrynologiczne

⁹ TSS, ang. *transsphenoidal selective adenomectomy* – przezklinowa selektywna adenomektomia przysadki

Wytyczne nie zalecają farmakoterapii jako leczenia I linii. Leki stosuje się w okresie przedoperacyjnym, w czasie oczekiwania na skutki radioterapii, czy jako terapię II linii u chorych na CD, którzy z różnych przyczyn nie mogą zostać poddani zabiegom chirurgicznym lub u których choroba utrzymuje się pomimo operacji.

Wśród leków zaliczanych do inhibitorów steroidogenezy wymienia się ketokonazol, metyrapon, mitotan i etomidat. Jak wskazuje *Konsensus międzynarodowej grupy roboczej*, największe doświadczenie uzyskano stosując metyrapon i ketokonazol. Możliwość wystąpienia hipogonadyzmu u mężczyzn podczas terapii ketokonazolem, może faworyzować zastosowanie metyraponu. Jednakże lek ten może powodować hirsutyzm u kobiet, przez co w tej populacji chorych częściej wybieranym może być ketokonazol. Mitotan, o działaniu adrenolitycznym, może być wysoce skuteczny w długoterminowej supresji hiperkortyzolizmu u większości chorych z ACTH-zależnym CS. Jednakże początek jego działania jest powolny (tygodnie/miesiące), a działania niepożądane wymagają dokładnej kontroli stężenia leku we krwi. Etomidat wykazuje szybkie działanie. Podawany jest dożylnie w bolusie i wymaga kontrolowania na oddziale intensywnej terapii.

Leczenie farmakologiczne ukierunkowane na przysadkę obejmuje leki takie jak pasyreotyd i kabergolina. Kabergolina może powodować wystąpienie astenii, dolegliwości ze strony układu pokarmowego oraz zawrotów głowy. Z kolei działania niepożądane obserwowane podczas stosowania pasyreotydu obejmują biegunkę, nudności, kamicę żółciową, hiperglikemię, przewlekły wzrost parametrów oceny funkcjonowania wątroby i wydłużenie odstępu QTc.

Wytyczne wymieniają także mifepryston – lek zaliczany do antagonistów glikokortykosteroidów. Jednakże jego zastosowanie ograniczone, ze względu na trudności w miareczkowaniu oraz działania niepożądane (lek ten posiada m.in. właściwości poronne).

Ponadto, *Konsensus międzynarodowej grupy roboczej* wśród leków ukierunkowanych na guza wymienia terapie stosowane w ramach badań klinicznych (oprócz wyżej wymienionych pasyreotydu i kabergoliny), takie jak: rozyglitazon, pioglitazon, oktreotyd, lanreotyd, czy bromokryptynę.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis wytycznych i sposób finansowania zalecanych terapii.

Tabela 1.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia choroby Cushinga oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Zalecenia ogólne		
ES 2015	<p>Cele leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorych z jawnym CS zaleca się normalizację stężenia kortyzolu lub aktywności jego receptorów w celu wyeliminowania objawów przedmiotowych i podmiotowych CS oraz leczenia chorób współistniejących związanych z hiperkortyzolizmem [1+++]; ⊗ terapia stosowana w celu zmniejszenia stężenia kortyzolu lub jego aktywności, w przypadku gdy nie ustalono diagnozy CS nie jest zalecana [1+]; ⊗ nie zaleca się terapii mającej na celu normalizację stężenia kortyzolu lub jego aktywności, gdy biochemiczne nieprawidłowości osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA, ang. <i>hypothalamic-pituitary-adrenal</i>) znajdują się na pograniczu, bez obecności szczególnych objawów CS. Nie ustalono korzyści związanych z terapią normalizującą w tym wskazaniu [2+]. <p>Zaleca się odpowiednią opiekę i edukację chorego oraz jego bliskich na temat choroby, opcji leczenia i postępowania po uzyskaniu remisji. Chorzy powinni być monitorowani i odpowiednio leczeni także pod kątem schorzeń współtowarzyszących. Opiekę nad chorym powinien zapewniać multidyscyplinarny zespół specjalistów [b/d].</p> <p>Sugeruje się ocenę chorych na CS pod kątem czynników ryzyka zakrzepicy żyłnej [2++].</p>	n/d
Konsensus międzynarodowej grupy roboczej 2008	<p>Cele leczenia zależnego od ACTH CS obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ redukcję objawów klinicznych; ⊗ normalizację zmian biochemicznych przy minimalnej chorobowości; ⊗ długotrwałą kontrolę bez nawrotów. 	
I linia leczenia		
ESE 2018	<p>Zalecane jest, aby leczenie chirurgiczne było przeprowadzane przez lekarza neurochirurga mającego doświadczenie w zakresie chorągii przysadki mózgowej [Jakość dowodów: niska].</p> <p>Zalecane jest przeprowadzenie rozmowy z ekspertem z zakresu neurochirurgii dotyczącej powtórzenia zabiegu przed rozważeniem innych opcji terapeutycznych [Jakość dowodów: niska].</p>	JGP: katalog A11 – częściowe wycięcie przysadki przezklinowe
ES 2015	<p>Zalecane jest <u>chirurgiczne</u> usunięcie pierwotnych przyczyn odpowiedzialnych za powstanie CD, zmian o etiologii ektopowej lub nadnerczowej (rak, gruczolak oraz choroba obustronna), chyba że zabieg chirurgiczny jest niemożliwy do przeprowadzenia lub niesie ze sobą duże ryzyko niepowodzenia [1++++].</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>W przypadku niezdolnych, jednostronnych zmian w nadnerczach zaleca się przeprowadzenie <u>jednostronnej adrenalectomii</u> [1+++].</p> <p><u>Przezklinowa selektywna adenomektomia</u>, wykonywana przez doświadczonego w zabiegach na przysadce chirurga, jest zalecana jako optymalna metoda leczenia choroby Cushinga u osób dorosłych oraz dzieci [1++++].</p> <p>Po około 5-14 dniach od wykonania zabiegu z doświadczeniem przezklinowym zaleca się kilkukrotny pomiar stężenia sodu, wolnego T4 oraz prolaktyny [1++].</p> <p>W ciągu 1-3 miesięcy po zabiegu TSS zaleca się wykonanie rezonansu magnetycznego (MRI, ang. <i>magnetic resonance imaging</i>) w celu oceny powodzenia zabiegu [b/d].</p> <p>U chorych na CS poddawanych zabiegom chirurgicznym zaleca się okołoperacyjną profilaktykę żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [2++].</p> <p>U chorych z hipokortyzolemią zaleca się terapię zastępczą z zastosowaniem glikokortykosteroidów oraz edukację na temat niewydolności kory nadnerczy po remisji chirurgicznej [1++++].</p>	
<p>Konsensus międzynarodowej grupy roboczej 2008</p>	<p>Terapią I linii jest <u>selektywna adenomektomia przysadki</u> wykonywana przez chirurga doświadczonego w zabiegach na przysadce. Najczęściej stosuje się mikrochirurgię przezklinową. Terapia ta zalecana jest w przypadku możliwości identyfikacji guza. Wskaźnik remisji u chorych z mikrogruczolakiem wynosi 65-90%, wskaźnik nawrotów 5-10% w czasie 5 lat i 10-20% w czasie 10 lat. Skuteczność terapii jest mniejsza w przypadku makrogruczolaków (wskaźnik remisji <65% w większości przypadków, wskaźnik nawrotów 12-45% i występują one wcześniej niż u chorych z mikrogruczolakiem, średnio po 16 vs 49 miesiącach).</p> <p>U chorych, u których przed operacją stwierdza się minimalną hiperkortyzolemię, z powodu zastosowania leczenia lub z powodu łagodnej postaci choroby, może być obecna eukortyzolemia i chorzy ci mogą nie wymagać dodatkowej terapii. W związku z powyższym należy rozważyć u chorych konieczność stosowania leków obniżających stężenie kortyzolu przed operacją.</p> <p>Po operacji zaleca się kontrolę stężenia kortyzolu, czy objawów klinicznych związanych z terapią glikokortykosteroidami.</p>	
II linia leczenia		
<p>ESE 2018</p>	<p>Radioterapia</p> <p>Radioterapia zalecana jest u chorych z istotnym klinicznie wzrostem guza pomimo zastosowania leczenia chirurgicznego [Jakość dowodów: niska]</p> <p>Radioterapia adjuwantowa powinna być rozważona w przypadku inwazyjnych pozostałości istotnych klinicznie guzów z obecnymi markerami wskazującymi na ich złośliwy charakter [Jakość dowodów: bardzo niska]</p> <p>Zaleca się rozmowę z ekspertem radiologiem w zakresie onkologii dotyczącą różnych opcji zastosowania radioterapii w zależności od rozmiaru i umiejscowienia guza, jak również zmian patologicznych, wcześniejszego zastosowania radioterapii oraz jej dawki.</p>	<p>Ketokonazol – substancja lecznicza nierefundowana w Polsce.</p> <p>Metypalon – substancja lecznicza nierefundowana w Polsce.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>Standardowa farmakoterapia¹⁰</p> <p>W przypadku złośliwych guzów przysadki w celu kontroli wzrostu guza zaleca się zastosowanie standardowej farmakoterapii z wykorzystaniem maksymalnych tolerowanych dawek (zgodnie z obowiązującymi wytycznymi).</p> <p>W ramach pierwszej linii chemioterapii złośliwych guzów przysadki, po udokumentowaniu wzrostu guza zaleca się zastosowanie temozolomidu w monoterapii [Jakość dowodów: niska].</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna zostać przeprowadzona po 3 cyklach. W przypadku zaobserwowania progresji radiologicznej należy przerwać terapię [Jakość dowodów: niska]</p> <p>Sugeruje się, aby u chorych z gwałtownym rozrostem guza, u których nie jest możliwe zastosowanie maksymalnych dawek radioterapii zastosować terapię skojarzoną złożoną z temozolamidu i radioterapii [Jakość dowodów: bardzo niska]</p> <p>Choroba Cushinga</p> <p>Obecnie jedynym lekiem, którego działanie ukierunkowane jest na przysadkę mózgową zarejestrowanym w leczeniu choroby Cushinga jest pasyreotyd. W badaniu, w którym udział wzięło 162 chorych lek ten doprowadził do normalizacji stężenia kortyzolu u 26% chorych. Ograniczone są natomiast dane dotyczące jego skuteczności w zakresie redukcji wielkości guza. Obecnie nie jest potwierdzone, aby leki z grupy agonistów dopaminy wywierały wpływ na wzrost guzów korykotropowych.</p>	<p>Mitotan (Lysodren®)</p> <p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wskazanie: C.43., m.in. nowotwór złośliwy nadnerczy, kora/rdzeń nadnerczy, nadnercze nieokreślone, przysadka gruczołowa; ⊗ Poziom odpłatności: bezpłatnie. <p>Etomidat – substancja lecznicza nierefundowana w Polsce.</p> <p>Kabergolina – substancja lecznicza nierefundowana w Polsce.</p> <p>Pasyreotyd (Signifor®)</p> <p>Program lekowy: Leczenie akromegalii</p>
ES 2015	<p>Remisja i nawrót po chirurgicznej resekcji guza</p> <p>Sugeruje się zindywidualizowane podejście do leczenia oparte na tym, czy pooperacyjne stężenia kortyzolu w surowicy umożliwiają kategoryzację stanu chorego jako: hipokortyzolemia, hiperkortyzolemia lub eukortyzolemia [b/d].</p> <p>U chorych z jawną hiperkortyzolemią zaleca się dodatkowe sposoby leczenia [1++++].</p> <p>Zaleca się oznaczenie późnowieczornego kortyzolu w ślinie lub surowicy u chorych z eukortyzolemią po wykonanym TSS, w tym w przypadkach, w których eukortyzolemia została ustalona na podstawie leczenia przed zabiegiem chirurgicznym [1++].</p> <p>W przypadku chorych z CS zależnym od ACTH, w celu oceny nawrotu choroby, zaleca się regularne testy w kierunku możliwej hiperkortyzolemii [1+++].</p>	

¹⁰ ze względu na znacznie szerszy zakres tematyczny, tj. leczenie guzów przysadki ogółem a nie wyłącznie w analizowanej jednostce chorobowej, opis chemioterapii ograniczono do jedynie podstawowych informacji (nie opisywano szczegółowo opcji terapeutycznych stosowanych w przypadku m.in. guzów tyreotropowych czy akromegalii)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>U chorych z CS zależnym od ACTH, u których zabieg operacyjny był nieskuteczny lub niemożliwy do wykonania, zaleca się dopasowany do potrzeb chorego dobór metody leczenia, np. powtórna TSS, radioterapia, farmakoterapia, bądź obustronna adrenalektomia [2++].</p> <p><u>Obustronna adrenalektomia</u> jest zalecana u chorych z jawnym lub ektopowym wydzielaniem ACTH lub jako leczenie ratunkowe u chorych z bardzo poważną postacią CD, których nie można szybko kontrolować za pomocą innych terapii [2+++].</p> <p>U chorych na CD, po zabiegu obustronnej adrenalektomii oraz u chorych poddanych temu zabiegowi z powodu domniemanej utajonej postaci ektopowego wydzielania ACTH (niektórzy z tych chorych mają guz przysadkowy, a nie ektopowy) zaleca się regularną ocenę pod kątem progresji guza za pomocą MRI i pomiaru stężenia ACTH [1+++].</p> <p><u>Powtórny zabieg TSS</u> zaleca się szczególnie u chorych, u których istnieją dowody niekompletnej resekcji lub schorzeń przysadki stwierdzone na podstawie badań obrazowych [2++].</p> <p><u>Radioterapia / leczenie radiochirurgiczne</u></p> <p>Przed wdrożeniem leczenia za pomocą radioterapii lub leczenia radiochirurgicznego zaleca się potwierdzenie skuteczności terapii mającej na celu obniżenie stężenia kortyzolu, ponieważ będzie to niezbędne podczas oczekiwania na efekty radioterapii [1+].</p> <p>Radioterapia / leczenie radiochirurgiczne są zalecane u chorych, u których TSS nie przyniosła założonego efektu leczniczego, oraz u chorych z nawracającą CD [2++].</p> <p>Radioterapia jest zalecana w przypadku wystąpienia podejrzeń dot. „efektu masy” lub inwazji komórek nowotworowych związanych z gruczolakami kortykotropowymi [1+++].</p> <p>Zaleca się pomiar stężenia kortyzolu w osoczu lub pomiar UFC w 6-12-miesięcznych odstępach czasu, w celu oceny wpływu radioterapii, a także jeśli u chorego pojawią się nowe objawy niewydolności nadnerczy podczas stabilnej terapii medycznej [1+++].</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne</u></p> <p>Leczenie inhibitorami steroidogenezy jest zalecane jako II linia leczenia u chorych na CD po TSS, którzy zostali lub nie zostali poddani radioterapii / leczeniu radiochirurgicznemu, jako I linia leczenia u chorych z jawnym lub przerzutowym ektopowym wydzielaniem ACTH oraz jako terapia wspomagająca w celu redukcji stężenia kortyzolu u chorych z rakiem kory nadnerczy.</p>	<p>pasyreotydem (ICD-10 E22.0)¹¹</p> <p>Mifepryston – substancja lecznicza niedopuszczona do obrotu w Polsce.</p> <p>Temozolamid – substancja lecznicza finansowana w ramach katalogu chemioterapii C.64 w przypadku różnych nowotworów jeśli rozpoznany zostanie nisko zróżnicowanego nowotwór neuroendokryny i progresja po pierwszej linii chemioterapii (opcja nie jest wskazywana i zarejestrowana w chorobie Cushinga)</p>

¹¹ pasyreotyd uzyskał pozytywną opinię Prezesa AOTMiT w 2018 r. [OP AOTMiT 2018] odnośnie zasadności jego finansowania ze środków publicznych we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>Inhibitory steroidogenezy stosowane w leczeniu choroby Cushinga:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ ketokonazol: szybkie działanie; może powodować działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, dyskrazję wątroby (śmiertelną), hipogonadyzm męski; wymaga środowiska kwasowego do biologicznej aktywności, wchodzi w interakcje z innymi lekami; 400-1600 mg/dzień, dawkowany co 6-8 godzin; ⊕ metyrapon: szybkie działanie; może powodować działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, hirsutyzm, nadciśnienie, hipokaliemię; 500 mg-6 g/dzień, dawkowany co 6-8 godzin; ⊕ mitotan: adrenolityk, powolne działanie, lipofilowy, długi okres półtrwania; teratogeny, może powodować działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, ośrodkowego układu nerwowego, ginekomastię, obniżenie liczby białych krwinek i T4, wzrost parametrów oceny funkcjonowania wątroby i globuliny wiążącej kortykosteroidy, wchodzi w interakcje z innymi lekami; dawka początkowa to 250 mg, następnie 500 mg-8 g/dzień; ⊕ etomidat: szybkie działanie, podawany dożylnie w bolusie, wymaga kontrolowania na oddziale intensywnej terapii. <p>Leczenie farmakologiczne ukierunkowane na przysadkę powinno być wdrożone u chorych na CD, którzy z różnych przyczyn nie mogą zostać poddani zabiegom chirurgicznym lub u których choroba utrzymuje się po TSS [2+++].</p> <p>Leki oddziałujące na przysadkę stosowane w leczeniu choroby Cushinga:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ kabergolina: obserwowane działania niepożądane to astenia, dolegliwości ze strony układu pokarmowego oraz zawroty głowy; 1-7 mg/tydzień; ⊕ pasyreotydy: najbardziej skuteczny przy UFC <2-krotności normy; podawany s.c.; działania niepożądane obejmują biegunkę, nudności, kamicę żółciową, hiperglikemię, przewlekły wzrost parametrów oceny funkcjonowania wątroby i wzrost odstępu QTc; 600-900 µg/ 2 x dziennie. <p>Leczenie antagonistami glikokortykosteroidów powinno być wdrożone u chorych z cukrzycą lub nietolerancją glukozy, którzy nie są kandydatami do leczenia chirurgicznego, lub u których choroba utrzymuje się po TSS [2+++].</p> <p>Antagoniści glikokortykoidów stosowani w leczeniu choroby Cushinga:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ mifepryston: trudny do miareczkowania ze względu na brak biomarkera; ma właściwości poronne, obserwowane działania niepożądane obejmują zmęczenie, nudności, wymioty, bóle stawów, ból głowy, nadciśnienie, hipokaliemię, obrzęk, zgrubienie endometrium; 300-1200 mg/dzień. 	
<p>AACE/AAES 2009</p>	<p>Po <u>adrenalectomii</u> wykonanej u chorych z gruczolakami produkującymi kortyzol, chorzy powinni być leczeni glikokortykosteroidami aż do poprawy funkcjonowania osi HPA. Proces ten może trwać 6-18 miesięcy w przypadku jednostronnej adrenalectomii [C; BEL 3].</p> <p>U chorych z subklinicznym CS zaleca się terapię glikokortykosteroidami i pooperacyjną ocenę efektów leczenia osi HPA [C; BEL 3].</p>	
<p>Konsensus międzynarodowej grupy roboczej 2008</p>	<p>Remisja i nawrót po chirurgicznej resekcji guza</p> <p>W przypadku niepowodzenia operacji lub nawrotu po okresie remisji, należy wspólnie z chorym rozważyć terapie takie jak: powtórna operacja przysadki, radioterapia lub obustronna adrenalectomia. Wybór terapii zależy od dostępnych opcji leczenia oraz akceptowalnego ryzyka.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p><u>Powtórna operacja przysadki</u> jest wskazana, jeśli choroba utrzymuje się pomimo zabiegu chirurgicznego, jednak ogólny wskaźnik powodzenia jest mniejszy niż po pierwszej operacji. Wykazano, że jest skuteczny u około dwóch trzecich (50-70%) chorych i wykonywany w ograniczonej liczbie wyspecjalizowanych ośrodków, chociaż wskaźniki remisji są wyższe, jeśli gruczolak jest zlokalizowany. Powtórna operacja niesie ze sobą znaczne ryzyko niewydolności przysadki, szczególnie u chorych poddawanych resekcji przysadki w porównaniu z selektywną adenomektomią (50% vs 5%). U chorych z nowotworami wykrywalnymi radiologicznie osiągnięto poprawę skuteczności. W przypadku choroby resztkowej powtórna operacja przezklinowa powinna odbyć się dopóki aktywna, przetrwała choroba jest widoczna. Opóźnienie wynoszące 4-6 tygodni może być konieczne, aby potwierdzić potrzebę ponownej operacji w przypadku ciągłej częściowej poprawy dot. stężenia kortyzolu po początkowej operacji.</p> <p><u>Radioterapia</u> (frakcjonowana radioterapia z wykorzystaniem wiązki zewnętrznej lub radiochirurgia stereotaktyczna) wykazuje skuteczność w kontroli hiperkortyzolemii u około 50-60% chorych w czasie 3-5 lat. Konieczna jest obserwacja długookresowa, aby wykryć ewentualny nawrót, który może pojawić się po wystąpieniu pierwotnej odpowiedzi na leczenie. Podobnie jak powtórna operacja przysadki, radioterapia niesie ze sobą ryzyko wystąpienia hipopituitarizmu.</p> <p><u>Obustronna adrenalektomia</u> zapewnia natychmiastową kontrolę nad hiperkortyzolemią. Powstała wskutek zabiegu stała niedoczynność kory nadnerczy stwarza konieczności stosowania przez całe życie terapii zastępczej opartej na stosowaniu gliko- i mineralokortykosteroidów, a przez to odpowiedniej edukacji i monitorowania stanu chorych. U tych chorych niezbędne jest przeprowadzanie regularnych badań MRI przysadki i ocena stężenia ACTH w osoczu w celu ustalenia, czy występuje progresja guza kortykotropowego z powodu ryzyka rozwoju zespołu Nelsona.</p> <p>Autorzy wytycznych rekomendują powtórne przeprowadzenie operacji przysadki przez zatokę klinową u chorych, u których poprzednie leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem. Należy jednak pamiętać, iż wszystkie rekomendacje należy dopasowywać indywidualnie do chorego. W przypadku niepowodzenia ponownej operacji, należy wybrać radioterapię lub leczenie radiochirurgiczne skierowane na przysadkę (opcja rekomendowana przez autorów wytycznych) albo obustronną adrenalektomię. Obustronna adrenalektomia może być wskazana u chorych z oporną hiperkortyzolemią nieodpowiadającą na leczenie inhibitorami enzymów nadnerczowych lub u chorych nietolerujących tych leków albo jako alternatywa do długotrwałego leczenia po radioterapii lub u kobiet, które chcą podtrzymać płodność bez zahamowania owulacji.</p> <p>Leczenie ukierunkowane na nadnercza (z zastosowaniem inhibitorów steroidogenezy) może być skuteczne, jednak nie leczy nowotworu czy zaburzonej dynamiki wydzielania na osi HPA. Najwięcej doświadczenia uzyskano stosując:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ metyrapon; ⊕ ketokonazol, <p>które wydają się skuteczniejsze i lepiej tolerowane niż aminoglutemid. Możliwość wystąpienia hipogonadyzmu u mężczyzn podczas terapii ketokonazolem, może faworyzować zastosowanie metyraponu. Jednakże lek ten może powodować hirsutyzm u kobiet, przez co w tej populacji chorych częściej wybieranym może być ketokonazol.</p> <p>Mitotan, o działaniu adrenolitycznym, może być wysoce skuteczny w długoterminowej supresji hiperkortyzolizmu u większości chorych z ACTH-zależnym CS. Jednakże początek jego działania jest powolny (tygodnie/miesiące), a działania niepożądane wymagają dokładnej kontroli stężenia leku we krwi.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>W sytuacji, gdy potrzebne jest szybkie unormowanie stężenia kortyzolu i podaż doustna leków jest problematyczna, można rozważyć podanie dożylnie etomidatu.</p> <p>Terapia mifeprystonem nie stanowi jeszcze leczenia standardowego, ze względu na brak doświadczenia w terapii chorych na CD.</p> <p>Wskazania do leczenia ukierunkowanego na nadnercza mogą obejmować także przedoperacyjne przygotowanie chorych do szybkiego usunięcia ciężkich powikłań choroby, czy kontrolę nad hiperkortyzolemią u chorych oczekujących na odpowiedź na radioterapię oraz w przypadku gdy potrzebne jest leczenie paliatywne. Terapia “definitywna”, taka jak operacja przysadki lub radioterapia powinna być rozważona u wszystkich chorych, natomiast długoterminowa monoterapia farmakologiczna jest rzadko wskazana.</p> <p>Leki ukierunkowane na guza – wytyczne opisują te leki jako stosowane w ramach badań klinicznych, m.in. rozyglitazon, pioglitazon, oktreatyd, lanreotyd, pasyreotyd, bromokryptyna, czy kabergolina.</p>	

ES 2015

Siła zaleceń:

- 1 – silna rekomendacja; zaleca się
- 2 – słaba rekomendacja; sugeruje się

Poziom dowodów:

- + – bardzo niska jakość dowodów
- ++ – niska jakość dowodów
- +++ – umiarkowana jakość dowodów
- ++++ – wysoka jakość dowodów

AACE/AAES 2009

Siła zaleceń: b/d

Poziom dowodów:

Źródła oceniono na podstawie najlepszego poziomu dowodów (BEL, ang. *best evidence level*) w skali 1-4, gdzie BEL 1 oznacza źródło o najwyższej sile dowodów

3.7.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹² wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania terapii stosowanych w analizowanym wskazaniu, przy czym należy podkreślić, że dokumenty wydane dla interwencji innej niż pasyreotyd odnoszą się do szerszej populacji, tj. do zespołu Cushinga.

Łącznie odnaleziono 7 dokumentów.

Lek	Analizowane wskazanie	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania	Źródło
Pasyreotyd	Zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego u dorosłych	Opinia Prezesa AOTMiT	2018	OP AOTMiT 2018
	Choroba Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013	RP AOTMiT 2013
Ketokonazol	Endogenny zespół Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2018	RP AOTMiT 2018
	Zespół Cushinga, choroba Cushinga ¹³	Opinia Rady Przejrzystości	2016	ORP 2016
	Zespół Cushinga, choroba Cushinga ¹⁴	Opinia Rady Przejrzystości	2014	ORP 2014
Metyrapon	Endogenny zespół Cushinga u dorosłych	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2016	RP AOTMiT 2016
	Zespół Cushinga: ACTH-zależny (choroba Cushinga) i ACTH-niezależny	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013	RP AOTMiT 2013

Dla pasyreotydu odnaleziono dwa dokumenty dotyczące wydania pozytywnej decyzji (w tym jednej pozytywnej warunkowej) w sprawie finansowania produktu leczniczego Signifor® ze środków publicznych w Polsce w analizowanej populacji.

¹² W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

¹³ ORP dotyczyła zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną ketoconazolum we wskazaniach innych niż określone w ChPL

¹⁴ jw.

W 2013 r. rekomendacja Prezesa AOTMiT odnosiła się do stosowania leku w ramach programu lekowego u dorosłych chorych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem. W rekomendacji podkreślono skuteczność pasyreotydu, będącego lekiem sierocym nowej generacji, w zakresie obniżania stężenia kortyzolu. Wskazano, iż mimo dużego ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych, dla wnioskowanej populacji, lek ten stanowi jedyną opcję terapeutyczną. Mimo, że przy proponowanej cenie, produkt leczniczy Signifor® w podaniu podskórnym nie spełniał kryteriów efektywności kosztowej, AOTMiT mając na względzie konieczność zapewnienia chorym dostępu do nowoczesnych metod leczenia, a także bardzo niekorzystne rokowanie dla tej grupy chorych w przypadku braku włączenia terapii, uznał za zasadne finansowanie leku ze środków publicznych. Warunkiem powyższego było wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka zmierzające do obniżenia kosztu terapii.

Z kolei, w 2018 r. Prezes AOTMiT zaopiniował pozytywnie stosowanie pasyreotydu w populacji chorych z zespołem Cushinga pochodzenia przysadkowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. W uzasadnieniu wskazano m.in. na skuteczność leku oraz jego akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Zasadność finansowania produktów leczniczych zawierających ketokonazol AOTMiT rozpatrywała trzykrotnie.

W 2014 r. i 2016 r. Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię dot. stosowania leku we wskazaniu odmiennym niż określone w ChPL¹⁵, tj. u chorych z chorobą Cushinga i zespołem Cushinga. Uzasadnienie powyższych opinii opierało się m.in. na dowodach naukowych, wytycznych i zaleceniach zagranicznych i polskich organizacji oraz publikacjach EMA, rekomendujących stosowanie leku we wnioskowanym wskazaniu.

Z kolei, w 2018 r. opublikowano negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Ketoconazole HRA® w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. Przyczyną wydania takiej decyzji były przedstawione dowody naukowe (analiza kliniczna była obarczona ograniczeniami związanymi m.in. z niską jakością badań, czy niewielką liczbą chorych włączonych do badań), wyniki analiz farmakoekonomicznych (m.in. brak uwzględnienia kosztów podstawowego refundowanego *off-label* w analizowanym wskazaniu komparatora jakim jest preparat

¹⁵ ChPL – Charakterystyka produktu leczniczego

Ketoconazole Hasco®) oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe (w których leczenie farmakologiczne nie jest zalecane jako terapia pierwszego rzutu). Istotnym jest, iż w wyniku uzyskania przez Ketoconazole HRA® 10-letniej wyłączności rynkowej, refundowany do końca 2018 roku Ketoconazole Hasco® został usunięty z Wykazu leków refundowanych. Szczegółowy opis zaistniałej sytuacji przedstawiono w rozdziale 5.1. dotyczącym wyboru komparatorów.

W wyniku przeszukiwania rekomendacji AOTMiT, odnaleziono także 2 dokumenty dotyczące zasadności finansowania leku Metopirone® (metyrapon).

W 2013 r. Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą zastosowania metyraponu u chorych na ACTH-zależny zespół Cushinga oraz ACTH-niezależny zespół Cushinga. W dokumencie wskazano, iż lek ten skutecznie obniża stężenie kortyzolu u chorych z wnioskowanej populacji oraz jest lekiem przydatnym w celach diagnostycznych.

Natomiast w 2016 r. Prezes AOTMiT uznał za niezasadne obejmowanie refundacją produktu leczniczego Metopirone® u chorych na endogenny zespół Cushinga. W dokumencie wskazano, iż przedstawione w załączonych analizach dowody nie były wystarczające, by wydać pozytywną rekomendację gdyż analizy nie odpowiadały ocenianemu zagadnieniu w zakresie wyboru komparatora. Nie przedstawiono porównania skuteczności i bezpieczeństwa metyraponu względem ketokonazolu, który jest właściwym komparatorem dla leku Metopirone® w ocenianym wskazaniu. Ponadto, nie przedstawiono dowodów na kosztową efektywność metyraponu względem ketokonazolu. Wskazano jednak, że możliwe jest rozważenie zasadności finansowania ze środków publicznych metyraponu po ponownym złożeniu wniosku refundacyjnego, do którego dołączone zostałyby analizy odpowiadające rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu, w których porównano by skuteczność, bezpieczeństwo i efektywność kosztową ocenianej terapii względem aktywnego, refundowanego komparatora, jakim jest ketokonazol.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Pasyreotyd	Opinia Prezesa AOTMiT 2018	Pozytywna	Chorzy na zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego (w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych)	<p>Opinia: AOTMiT, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) pozytywnie opiniuje zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Signifor® (pasyreotyd) we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Lek podawany jest domięśniowo w postaci zawiesiny do wstrzykiwań (opakowanie zawiera proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny). Dawka wnioskowanego leku wynosi 40 mg.</p> <p>Uzasadnienie: „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych pasyreotydu w leczeniu choroby Cushinga pochodzenia przysadkowego.</p> <p>Należy mieć na uwadze, że powyższa technologia lekowa, powinna być stosowana po wyczerpaniu innych finansowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu, które nie przyniosły wystarczających korzyści terapeutycznych. Jako technologie alternatywne uznano metyrapon oraz kabergolinę.</p> <p>Badanie <i>Lacroix 2017</i> włączone do analizy klinicznej wskazuje, że u pacjentów stosujących pasyreotyd w chorobie Cushinga, odnotowano poprawę w ramach średniego stężenia wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu, poziomowi kortyzolu oraz ACTH (adrenokortykotropina) w surowicy krwi oraz wszystkich mierzonych parametrów i objawów klinicznych.</p> <p>W analizie bezpieczeństwa, odnotowano, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: hiperglikemia, biegunka, kamica żółciowa, cukrzyca oraz nudności.</p> <p>Niemożliwe było porównanie technologii alternatywnych z wnioskowaną technologią ze względu na brak grupy w badaniach, której interwencją byłby wybrany komparator lub placebo, co stanowi ograniczenie analizy.</p> <p>Wytyczne kliniczne wskazują na wnioskowaną technologię lekową, jako możliwą do zastosowania w zespole Cushinga jeśli leczenie ma być skierowane w kierunku przysadki oraz w chorobie Cushinga. Zarówno wytyczne jak i opinie ekspertów</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				wskazują, że pierwszą linią leczenia w zespołach Cushinga powinno być leczenie chirurgiczne. Należy również zwrócić uwagę, że zgodnie z <i>Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych</i> , cena leku wnioskowanego, we wskazaniu akromegalia, jest niższa, niż podana w zleceniu Ministerstwa Zdrowia.”
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na chorobę Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem.	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie 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)”. Wskazanie dotyczy leku Signifor® (pasyreotyd), 0,3/0,6/0,9 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp. Uzasadnienie: „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. Warunkiem powyższego jest wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka zmierzające do obniżenia kosztu terapii.”
Ketokonazol	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2018	Negatywna	Dorośli oraz młodzież w wieku powyżej 12 lat chorzy na endogenny zespół Cushinga	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ketoconazole HRA® (ketokonazol) we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz u młodzieży w wieku powyżej 12 lat. Wskazanie dotyczy leku Ketoconazole HRA® w postaci tabletek 200 mg, 60 szt. w opakowaniu. Uzasadnienie: „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.</p> <p>Oceniana technologia stanowi jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu pacjentów z zespołem/chorobą Cushinga, które są wymieniane w wytycznych klinicznych i opiniach ekspertów. Jednakże należy mieć na uwadze, że leczenie farmakologiczne nie jest zalecane jako terapia pierwszego rzutu. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, terapią pierwszej linii w zespole Cushinga jest zabieg chirurgiczny. Jeśli leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane lub nieskuteczne oraz jako dodatkowe leczenie u chorych poddanych radioterapii (w czasie oczekiwania na efekt radioterapii), stosuje się farmakoterapię.</p> <p>Analizę kliniczną ocenianej technologii, w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, przeprowadzono na podstawie kilku jednoramiennych badań obserwacyjnych dotyczących stosowania ketokonazolu w zespole lub chorobie Cushinga. [...]</p> <p>Należy podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami. Głównym czynnikiem, który wpływa na wiarygodność wnioskowania jest niska jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego, które nie umożliwiły również oceny efektywności terapii ketokonazolem względem innych terapii farmakologicznych. Ponadto większość badań włączonych do analizy klinicznej cechowała się małą liczbą pacjentów i była zróżnicowana pod względem długości okresu leczenia/obserwacji, co także ogranicza wiarygodność i wpływa na niepewność wnioskowania.</p> <p>Należy zaznaczyć, że 11.10.2013 r. Komisja Europejska nakazała zawieszenie krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ketokonazol do stosowania doustnego u ludzi. EMA podała do publicznej wiadomości informację, iż z uwagi na fakt, że ketokonazol jest stosowany poza wskazaniami w leczeniu pacjentów z zespołem Cushinga, aby nie pozbawiać tych pacjentów leczenia, właściwe organy państw członkowskich mogą udostępniać te leki w kontrolowanych warunkach. [...].</p> <p>W oszacowaniach rocznych wydatków jakie będą ponoszone na leczenie pacjenta zarówno w sytuacji gdy Minister Zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją technologii wnioskowanej jak i gdy lek zostanie objęty refundacją, wnioskodawca nie uwzględnił kosztów obecnie refundowanego leku Ketoconazole Hasco.</p> <p>Nieuwzględnienie właściwego komparatora stanowi podstawowe ograniczenie analizy wpływu na budżet. Należy jednak mieć na uwadze, że koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego wyznaczone w analizie wnioskodawcy będą</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>wyższe niż przy uwzględnieniu aktualnie refundowanego komparatora (lek Ketoconazole Hasco) w tym wskazaniu.</p> <p>Wątpliwości budzi również przyjęte założenie o kwalifikacji Ketoconazole HRA do nowej grupy limitowej, co w świetle obowiązującego prawa jest mało prawdopodobne.</p> <p>Ze względu na niską podstawę limitu finansowania w grupie 109.0. Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego – pochodne imidiazolu – ketokonazol, którą wyznacza lek Ketoconazole Hasco, poziom odpłatności 30% dla Ketoconazole HRA, przy włączeniu go do tej samej grupy limitowej, oznacza znaczną dopłatę świadczeniobiorcy. Zatem jedynie obniżenie wnioskowanej ceny leku pozwoli na przeniesienie części kosztów z pacjenta na płatnika publicznego. [...].</p> <p>W świetle powyższych informacji wnioskowaną cenę leku należy uznać za dalece zawyżoną, a proponowany przez wnioskodawcę RSS za marginalny. RSS nie zapewnia również efektywności kosztowej dla wszystkich analizowanych przez wnioskodawcę porównań. Tym samym zasadne byłoby znaczące pogłębienie przedstawionej propozycji RSS przez wnioskodawcę.</p> <p>Ponadto, Prezes Agencji przychylił się do uwagi Rady Przejrzystości, zdaniem której powinno się podjąć działania zmierzające do utrzymania na rynku polskim dostępności dla pacjentów z zespołem i chorobą Cushinga leku ketokonazol.</p> <p>Rada wskazała również na potrzebę wprowadzenia schematu zarządzania ryzykiem działań niepożądanych w tej grupie leków, zgodnie z zaleceniami EMA, co w ocenie Prezesa Agencji także jest godne uwagi.”</p>
	Opinia Rady Przejrzystości 2016	Pozytywna	Wskazania inne niż określone w ChPL, tj. choroba Cushinga i zespół Cushinga	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną ketokonazol, we wskazaniach innych niż określone w ChPL.</p> <p>Wskazanie dotyczy leku Ketoconazole Hasco®, tabl. 200 mg 10 szt., we wskazaniu: choroba Cushinga, zespół Cushinga.</p> <p>Uzasadnienie: „Zgodnie 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 [...] 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</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				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 (jedynym) zastosowaniem zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego.”
	Opinia Rady Przejrzystości 2014	Pozytywna	Wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposób podawania inne niż określone w ChPL, tj. choroba Cushinga, zespół Cushinga	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających m.in. ketokonazol we wskazaniu odmiennym niż określone w ChPL – choroba Cushinga i zespół Cushinga.</p> <p>Wskazanie dotyczy leków: Ketoconazole Hasco®, tabl., 200 mg, 10 tabl., Ketokonazol Polfarmex®, tabl., 200 mg, 10 tabl. (blist.) oraz Ketokonazol Polfarmex®, tabl., 200 mg, 20 tabl. (2 blist. po 10 szt.).</p> <p>Uzasadnienie: Za zasadnością stosowania ww. produktu leczniczego 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>
Metyrapon	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2016	Negatywna	Chorzy na endogenny zespół Cushinga	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Metopirone® (metyrapon) we wskazaniu: endogenny zespół Cushinga.</p> <p>Wskazanie dotyczy leku Metopirone®, 250 mg, kapsułki miękkie, 50 sztuk.</p> <p>Uzasadnienie: „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> <p>Oszacowania Agencji wskazują, że Metopirone może spowodować wzrost wydatków płatnika.. Należy podkreślić, że z uwagi na niepewność założeń, na podstawie</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>których dokonano oszacowania populacji, dodatkowe wydatki mogą być znacznie większe.</p> <p>Zasadność finansowania ze środków publicznych metyrapon można by rozważyć po ponownym złożeniu wniosku refundacyjnego, do którego dołączone zostałyby analizy odpowiadające rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu, w których porównano by skuteczność, bezpieczeństwo i efektywność kosztową ocenianej terapii względem aktywnego, refundowanego komparatora, jakim jest ketokonazol.”</p>
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013	Pozytywna	Chorzy na ACTH-zależny zespół Cushinga oraz ACTH-niezależny zespół Cushinga	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Metopirone® (metyrapon) we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga.</p> <p>Wsazanie dotyczy leku Metopirone®, tabletki á 250 mg.</p> <p>Uzasadnienie: „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>

3.7.3. Rekomendacje zagraniczne

Poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji¹⁶ wydanych przez zagraniczne organizacje. Zidentyfikowano jedną rekomendację dla pasyreotydu stosowanego w postaci iniekcji domięśniowych w leczeniu dorosłych chorych z CD, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.

Lek	Organizacja ¹⁷	Rok wydania
Signifor® (pasyreotyd)	HAS	2019

Odnaleziona rekomendacja była pozytywna warunkowa w odniesieniu do finansowania pasyreotydu w leczeniu chorych na CD. Dotyczyła zarówno leku w postaci iniekcji domięśniowych, jak również w postaci iniekcji podskórnych. Warunkiem finansowania leku jest dostosowanie przepisanej terapii do wskazania, zalecanego dawkowania i czasu trwania leczenia. Lek ten jest finansowany ze środków publicznych we Francji w 100%.

Ponadto zidentyfikowano także 3 rekomendacje dotyczące finansowania pasyreotydu (w postaci diasparaginianu pasyreotydu) w postaci roztworu do wstrzykiwań, podawanego podskórnie 2 razy na dobę, w leczeniu dorosłych chorych na zespół Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem. Jedna z 3 odnalezionych rekomendacji (HAS 2012) była pozytywna, natomiast pozostałe dwie (SMC 2012, CADTH 2015) okazały się być negatywne.

Ze względu na fakt, że wymienione wyżej rekomendacje dotyczą pasyreotydu podawanego w postaci wstrzyknięcia podskórnego (s.c.), który w tej formie podania nie jest przedmiotem niniejszej analizy, odstąpiono od przedstawienia szczegółowej ich charakterystyki.

¹⁶ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

¹⁷ HAS, fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych

Tabela 3.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Pasyreotyd	HAS 2019	Pozytywna warunkowa	<p>Pasyreotyd jest rekomendowany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorosłych chorych z CD, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem; • dorosłych chorych na akromegalię, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem i u których nie uzyskano wystarczającej kontroli choroby za pomocą terapii innym analogiem somatostatyny. 	<p>Komisja przejrzystości opowiada się za utrzymaniem pasyreotydu na wykazie leków refundowanych we wskazaniach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi.</p> <p>Warunkiem finansowania leku jest dostosowane przepisywanej terapii do wskazania, zalecanego dawkowania i czasu trwania leczenia.</p> <p>Signifor® stanowi opcję terapeutyczną 1. linii u chorych, u których nie jest możliwe leczenie chirurgiczne i 2. linii u chorych, u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.</p> <p>Biorąc pod uwagę ciężkość choroby Cushinga, jej rzadkie występowanie, jedynie częściowo spełnioną potrzebę terapeutyczną, brak udowodnionego wpływu na wskaźniki śmiertelności, zachorowalności i jakość życia i brak wpływu na organizację opieki, lek Signifor® najprawdopodobniej nie będzie miał wpływu na zdrowie publiczne.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe czynniki, w opinii Komisji korzyść wynikająca ze stosowania leku Signifor® pozostaje znacząca w ramach wskazań zgodnych z zarejestrowanymi.</p>

3.7.4. Aktualna praktyka kliniczna

Ze względu na fakt, iż nie zidentyfikowano dokumentów wydanych przez polskie organizacje, które spełniałyby kryteria wytycznych klinicznych [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki ankiet przedstawiono w załączniku (rozdział 8.1.).

4. Interwencja – pasyreotyd

Produkt leczniczy Signifor® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 24 kwietnia 2012 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Novartis Europharm Limited.

Lek Signifor® dostępny jest w następujących postaciach:

- ⊕ 0,3/0,6/0,9 mg roztwór do wstrzykiwań – jedna ampłka zawiera 0,3/0,6/0,9 mg pasyreotydu w 1 ml (w postaci diasparaginanu pasyreotydu) – podanie podskórne (s.c., ang. *subcutaneous*);

- ⊕ 10/20/30/40/60¹⁸ mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań – jedna fiolka zawiera 10/20/30/40/60 mg pasyreotydu (w postaci embonianu pasyreotydu) – podanie domięśniowe (i.m., ang. *intramuscular*);

Niniejszy raport dotyczy leku w postaci proszku i rozpuszczalnika podawanego domięśniowo (10/20/30/40 mg). Informacje zawarte w poniższej tabeli dotyczą zatem tylko tej postaci i dawkowania omawianej interwencji stosowanej w terapii choroby Cushinga.

Wnioskowanym sposobem refundacji jest finansowanie analizowanej interwencji w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia populacji docelowej, tj. dorosłych z chorobą Cushinga.

Projekt Programu przedstawiono w załączniku 8.

Tabela 4.
Charakterystyka produktu leczniczego Signifor®*

Kod ATC¹⁹	H01CB05 – hormony przysadki i podwzgórza oraz ich analogi, somatostatyna i analogi
Działanie leku	Pasyreotyd jest nowym cykloheksapeptydem, czyli analogiem somatostatyny w postaci wstrzyknięć. Podobnie jak w przypadku naturalnych hormonów białkowych, somatostatyny-14 i somatostatyny-28 (nazywanej również SRIF, ang. <i>Somatotropin Release-Inhibitory Factor</i> – czynnik hamujący uwalnianie somatotropiny) oraz innych analogów somatostatyny, działanie farmakologiczne pasyreotydu polega na wiązaniu się z receptorami somatostatyny. Znanych jest pięć podtypów receptorów somatostatyny u ludzi: hsst (ang. <i>human somatostatin receptor</i>) 1, 2, 3, 4 i 5. Podtypy receptorów występują w różnych tkankach w normalnych warunkach fizjologicznych. Analogi somatostatyny wiążą się z receptorami hsst z różnym nasileniem. Pasyreotyd wiąże się z dużym powinowactwem z czterema z pięciu receptorów hsst.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Signifor® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem; ⊕ leczenie dorosłych chorych z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny (dotyczy leku i.m.).
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Dawkowanie w chorobie Cushinga</p> <p>Zalecana dawka początkowa w leczeniu choroby Cushinga wynosi 10 mg pasyreotydu podawana w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym, co 4 tygodnie.</p> <p>Należy ocenić korzyści kliniczne u chorego po pierwszym miesiącu leczenia, a następnie oceniać je okresowo. Dawkę można stopniowo dostosować co 2 do 4 miesięcy, w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji. Maksymalna dawka produktu leczniczego Signifor® w chorobie Cushinga wynosi 40 mg co</p>

¹⁸ dawka 60 mg jest przeznaczona do stosowania wyłącznie w leczeniu akromegalii

¹⁹ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>4 tygodnie. W przypadku braku korzyści klinicznej u chorego, należy rozważyć odstawienie leku.</p> <p>Postępowanie w przypadku możliwych działań niepożądanych lub nadmiernej odpowiedzi na leczenie (stężenie kortyzolu < dolna granica normy) może wymagać zmniejszenia dawki, przerwania leczenia lub zakończenia przyjmowania produktu leczniczego Signifor®.</p> <p>Jeśli dawka produktu leczniczego Signifor® zostanie pominięta, należy podać pominięte wstrzyknięcie tak szybko, jak to możliwe. Kolejną dawkę należy następnie zaplanować po upływie 4 tygodni od wstrzyknięcia, aby powrócić do zwykłego schematu dawkowania leku co 4 tygodnie.</p> <p>Przedawkowanie – w przypadku przedawkowania zaleca się rozpoczęcie leczenia wspomagającego, zależnego od stanu klinicznego chorego i prowadzenie go aż do ustąpienia objawów.</p> <p>Zmiana z postaci podskórnej na postać domięśniową w chorobie Cushinga</p> <p>Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących zmiany z leczenia pasyreotydem w postaci podskórnej na postać domięśniową. Jeśli zmiana taka będzie konieczna, zalecana dawka początkowa w leczeniu choroby Cushinga wynosi 10 mg pasyreotydu podawana w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym co 4 tygodnie. Należy monitorować stan chorego pod kątem odpowiedzi na leczenie i tolerancji, a w razie potrzeby dokonać dalszej modyfikacji dawki.</p> <p>Specjalne populacje chorych</p> <p><u>Chorzy w podeszłym wieku (≥65 lat)</u></p> <p>Dane na temat stosowania produktu leczniczego Signifor® u chorych starszych niż 65 lat są ograniczone, ale brak jest dowodów sugerujących konieczność dostosowania dawki w tej grupie chorych.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Brak konieczności dostosowania dawkowania u chorych z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne w przypadku chorych z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugh'a). Zalecana dawka początkowa u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh'a) wynosi 10 mg co 4 tygodnie, a maksymalna zalecana dawka dla tych chorych wynosi 20 mg co 4 tygodnie. Nie należy stosować leku u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh'a).</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Lek Signifor® jest podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym wykonywanym przez odpowiednio przeszkolony fachowy personel medyczny. Zawieszinę z produktem leczniczym Signifor® należy przygotować bezpośrednio przed podaniem.</p> <p>W przypadku wielokrotnego podawania należy zmieniać miejsca podania leku z lewego mięśnia pośladkowego na prawy.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Dostępny w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia dorosłych z chorobą Cushinga</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Lek ordynowany przez lekarza specjalistę w terapii choroby Cushinga.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Produkt leczniczy Signifor® jest przeciwwskazany do stosowania u chorych nadwrażliwych na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku oraz z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh'a).</p> <p>Należy przestrzegać dawkowania oraz odpowiedniego sposobu dawkowania leku (opisane powyżej).</p>

	<p>Produkt leczniczy Signifor® w postaci proszku i rozpuszczalnika powinien być podawany wyłącznie przez przeszkoloną osobę z fachowego personelu medycznego zgodnie z instrukcjami zawartym w ChPL Signifor®.</p> <p>Pasyreotyd nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Podczas leczenia produktem leczniczym Signifor® należy przerwać karmienie piersią. Należy pouczyć kobiety w wieku rozrodczym, by w razie konieczności stosowały odpowiednie środki zapobiegania ciąży podczas leczenia produktem leczniczym Signifor®.</p> <p>Lek może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy doradzić chorym ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Signifor® wystąpi u nich uczucie zmęczenia, zawroty głowy lub ból głowy.</p> <p>Do głównych działań niepożądanych leku stosowanego i.m. należą (w nawiasach podano odpowiednie kody ICD-10): hiperglikemia (R73), cukrzyca (E14), biegunka (K52.9), nudności (R11), ból brzucha (R10), kamica żółciowa (K80), uczucie zmęczenia (R53).</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Należy ocenić korzyści kliniczne u chorego po pierwszym miesiącu leczenia, a następnie oceniać je okresowo.</p> <p>Metabolizm glukozy</p> <p>Ocena glikemii (FPG, ang. <i>fasting plasma glucose</i> – glukoza w osoczu na czczo/HbA1c – hemoglobina glikowana) powinna być przeprowadzona przed rozpoczęciem leczenia pasyreotydem. Monitorowanie FPG/HbA1c w trakcie leczenia powinno przebiegać ściśle według ustalonych wytycznych. Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi i (lub) ocena stężenia glukozy w osoczu na czczo powinny być wykonywane co tydzień przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie okresowo, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a także w ciągu pierwszych czterech do sześciu tygodni po każdym zwiększeniu dawki. Ponadto, należy monitorować wartość FPG po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, a stężenie HbA1c – po 3 tygodniach od zakończenia leczenia.</p> <p>Jeżeli u chorego leczonego produktem leczniczym Signifor® wystąpi hiperglikemia, zaleca się rozpoczęcie lub zmianę leczenia przeciwcukrzycowego, według ściśle ustalonych wytycznych dotyczących postępowania w hiperglikemii. Jeżeli niekontrolowana hiperglikemia utrzymuje się pomimo odpowiedniego leczenia, dawkę leku należy zmniejszyć lub należy przerwać leczenie.</p> <p>Chorzy ze słabo kontrolowaną glikemią (określaną przez wartości HbA1c >8% w trakcie leczenia przeciwcukrzycowego) mogą być bardziej narażeni na wystąpienie ciężkiej hiperglikemii i związanych z nią komplikacji (np. kwasica mleczanowa). U chorych ze słabo kontrolowaną glikemią, przed i podczas leczenia pasyreotydem należy zintensyfikować leczenie i kontrolę cukrzycy.</p> <p>Próby wątrobowe</p> <p>Zaleca się monitorowanie czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia pasyreotydem podawanym domięśniowo oraz po jednym, dwóch do trzech tygodniach, a następnie co miesiąc przez trzy miesiące leczenia. Następnie monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych powinno odbywać się zgodnie z potrzebami klinicznymi.</p> <p>Chorzy, u których wystąpi wzrost aktywności transaminaz powinni być często monitorowani do chwili, gdy wynik powróci do wartości sprzed leczenia. Leczenie pasyreotydem należy przerwać, jeśli u chorego wystąpi żółtaczką lub inne objawy sugerujące klinicznie istotną dysfunkcję wątroby, w przypadku utrzymywania się zwiększonej aktywności AspAT (ang. <i>asparagine aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa) lub AlAT (ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa) na poziomie co najmniej 5 x GGN (górna granica normy) lub jeśli wzrost aktywności AlAT lub AspAT przekraczający 3-krotność GGN wystąpi jednocześnie ze wzrostem stężenia bilirubiny powyżej 2 x GGN. Po przerwaniu leczenia pasyreotydem chorych należy monitorować, aż do ustąpienia nieprawidłowości. Leczenia nie należy</p>

	<p>wznawiać, jeśli istnieje podejrzenie, że nieprawidłowa czynność wątroby ma związek z pasyreotydem.</p> <p>Zdarzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego</p> <p>Zaleca się szczegółowe monitorowanie chorych z ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia i (lub) czynnikami ryzyka bradykardii, takimi jak istotna klinicznie bradykardia, ostry zawał mięśnia sercowego, blok serca wysokiego stopnia, zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA (ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne)), niestabilna dusznica bolesna, utrwalony częstoskurcz komorowy, migotanie komór w wywiadzie. Konieczne może być dostosowanie dawki takich produktów leczniczych jak: leki beta-adrenolityczne, blokery kanałów wapniowych lub produkty lecznicze stosowane w kontrolowaniu równowagi elektrolitowej.</p> <p>Należy zachować ostrożność oraz dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka stosując pasyreotyd u chorych narażonych na istotne ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT.</p> <p>Należy wykonać badanie elektrokardiograficzne (EKG) przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Signifor®. Zaleca się sprawdzenie wpływu leku na odstęp QTc po 21 dniach od rozpoczęcia leczenia, a później według wskazań klinicznych. Hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia muszą zostać skorygowane przed podaniem leku. Należy je okresowo monitorować w trakcie leczenia.</p> <p>Hipokortyzolemia</p> <p>Konieczne jest monitorowanie i poinformowanie chorych o oznakach i objawach hipokortyzolemii. W przypadku potwierdzonego wystąpienia hipokortyzolemii, konieczne może być zastosowanie tymczasowego leczenia zastępczego egzogennymi steroidami (glukokortykoidy) i (lub) zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem leczniczym Signifor®. Szybkie zmniejszenie stężenia kortyzolu może wiązać się ze zmniejszeniem liczby białych krwinek.</p> <p>Pęcherzyk żółciowy i zdarzenia związane</p> <p>Wskazane jest wykonanie badania ultrasonograficznego pęcherzyka żółciowego przed oraz w 6- i 12-miesięcznych odstępach w czasie leczenia produktem leczniczym Signifor®. Obecność kamieni żółciowych u chorych jest najczęściej bezobjawowa. Kamienie żółciowe dające objawy należy leczyć zgodnie z praktyką kliniczną.</p> <p>Hormony wydzielane przez przysadkę mózgową</p> <p>Zaleca się monitorowanie czynności przysadki mózgowej (np. TSH/wolne T4) przed i w trakcie leczenia produktem leczniczym Signifor®.</p> <p>Zaburzenia krzepnięcia</p> <p>Jeśli jednocześnie stosowanie leków przeciwkrzepliwych będących pochodnymi kumaryny lub heparyny i produktu leczniczego Signifor® podawanego domięśniowo jest nieuniknione, należy regularnie monitorować chorych pod kątem zmian w parametrach krzepnięcia (PT, ang. <i>prothrombin time</i> – czas protrombinowy i PTT, ang. <i>partial thromboplastin time</i> – czas częściowej tromboplastyny) oraz odpowiednio dostosować dawkę leków przeciwkrzepliwych.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedstawienia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania oraz podjęcie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnionym w planie zarządzania ryzykiem.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Obecnie produkt leczniczy Signifor® nie jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu, a jedynie w ramach Programu lekowego „Leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10 E22.0)” – lek w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20/40 lub 60 mg.</p> <p>W 2018 roku uzyskał pozytywną opinię Prezesa AOTMiT [OP AOTMiT 2018] odnośnie zasadności jego finansowania ze środków publicznych we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</p>

*szczegółowe informacje dotyczące specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności oraz działań niepożądanych znajdują się w *Analizie klinicznej*

5. Komparatory

5.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Agencja Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań [Rozporządzenie MZ 2012]* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [*Ustawa o refundacji*] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Jak wskazano w rozdziale 3.7., w I linii leczenia choroby Cushinga zaleca się chirurgiczne usunięcie pierwotnych przyczyn odpowiedzialnych za powstanie CD (głównie TSS). W przypadku niepowodzenia terapii I linii, jako leczenie II linii wskazane są: ponowna operacja, radioterapia lub obustronna adrenalektomia. Farmakoterapia zalecana jest do zastosowania w okresie przedoperacyjnym, w czasie oczekiwania na skutki radioterapii, czy jako terapia II linii u chorych na CD, którzy z różnych przyczyn nie mogą zostać poddani zabiegom chirurgicznym lub u których choroba utrzymuje się pomimo operacji. Jak wskazano w wytycznych klinicznych, postępowanie terapeutyczne należy rozważyć indywidualnie dla każdego chorego.

Rozważana w niniejszej analizie interwencja – pasyreotyd – ma zastosowanie w terapii II linii. W związku z powyższym, jako komparatory dla PAS należy uwzględnić wyłącznie leki stosowane po niepowodzeniu terapii I linii. Jest to zgodne również ze wskazaniem rejestracyjnym produktu Signifor®.

Wspomniana powyżej reoperacja przysadki, czy obustronna adrenalektomia nie mogą zatem stanowić komparatora dla PAS, gdyż nie mają one zastosowania w analizowanej populacji,

tj. u chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których zakończyło się ono niepowodzeniem.

Powtórny zabieg TSS zaleca się u chorych, u których istnieją dowody niekompletnej resekcji lub schorzeń przysadki stwierdzone na podstawie badań obrazowych. Ogólny wskaźnik powodzenia zabiegu jest mniejszy niż po pierwszej operacji. Ponadto, powtórna operacja niesie ze sobą znaczne ryzyko niewydolności przysadki. Obustronna adrenaektomia, według wytycznych ES 2015 zalecana jest z kolei jako leczenie ratunkowe u chorych z bardzo poważną postacią CD, których nie można szybko kontrolować za pomocą innych terapii, w tym farmakoterapii.

Radioterapia / leczenie radiochirurgiczne są zalecane u chorych, u których TSS nie przyniosła założonego efektu leczniczego, oraz u chorych z nawracającą CD. Ponadto, podobnie jak powtórna operacja przysadki, radioterapia niesie ze sobą ryzyko wystąpienia hipopituitarizmu. W związku z powyższym, wskazana metoda leczenia CD także nie będzie rozpatrywana jako komparator w analizowanym wskazaniu. Zgodnie z opinią ekspercką [Juszczak 2013] radioterapia przysadki jest bardzo skuteczna, ale pełny efekt leczniczy uzyskiwany jest nawet po kilku latach, dlatego też farmakoterapię stosuje się niezależnie od radioterapii w celu kontroli choroby w przypadku jej nieskuteczności (w oczekiwaniu na efekt radioterapii). Należy zatem traktować radio- i farmakoterapię nie jako technologie alternatywne a komplementarne.

Mając na uwadze powyższe, jako potencjalne komparatory dla pasyreotydu należy rozważać wyłącznie inne opcje farmakoterapii.

Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania inhibitorów steroidogenezy, takich jak ketokonazol, metyrapon, mitotan i etomidat. Leczenie farmakologiczne ukierunkowane na przysadkę obejmuje z kolei oprócz pasyreotydu również kabergolinę. Wytyczne wymieniają także mifepryston – lek zaliczany do antagonistów glikokortykosteroidów. Pozostałe leki, takie jak rozyglitazon, pioglitazon, oktreotyd, lanreotyd, czy bromokryptyna wymieniane są przez Konsensus międzynarodowej grupy roboczej jako terapie stosowane wyłącznie eksperymentalnie. Spośród wymienionych powyżej substancji, żadna nie jest aktualnie refundowana w Polsce w leczeniu choroby Cushinga.

Jedyną opcją farmakoterapii chorych w analizowanej populacji docelowej był do końca 2018 roku ketokonazol (Ketoconazole Hasco®). Usunięcie tego leku z Wykazu leków refundowanych nastąpiło na skutek uzyskania przez podmiot odpowiedzialny wyłączności rynkowej na Ketoconazole HRA®, przez co dalsze funkcjonowanie produktu Ketoconazole

Hasco® w systemie refundacji w analizowanym wskazaniu byłoby nielegalne. Wyłącznie rynkowa produktu Ketoconazole HRA® przez okres 10 lat powstała w 2014 roku, kiedy to do dnia dopuszczenia tego produktu do obrotu, w Unii Europejskiej nie było produktu leczniczego zawierającego substancję czynną ketokonazol do stosowania doustnego u ludzi zarejestrowanego we wskazaniu zespół Cushinga. Wszystkie leki zawierające ketokonazol do stosowania doustnego u ludzi, w tym Ketoconazole Hasco®, były zarejestrowane w leczeniu zakażeń grzybiczych. Ostatecznie, 21 marca 2016 r. Prezes URPL wydał finalną decyzję o zawieszeniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Ketoconazole Hasco®. Zgodnie z decyzją podmiot odpowiedzialny nie może wprowadzać do obrotu produktu leczniczego. Decyzja Prezesa URPL nie rozwiązała jednak problemu pozostawania w obrocie opakowań Ketoconazole Hasco® wprowadzonych już do obrotu przez podmiot odpowiedzialny dla tego leku. Zgodnie z danymi wskazanymi we wniosku refundacyjnym dotyczącym produktu Ketoconazole HRA®, produkt Ketoconazole Hasco® miał się fizycznie znajdować w obrocie do czasu wygaśnięcia jego okresu ważności (dotyczy opakowań wprowadzonych do obrotu), tj. maksymalnie do sierpnia 2018 roku [RP AOTMiT 2018, AWA Ketoconazole HRA®].

Jedynym farmakoterapeutyką wskazanym przez wytyczne i objętym aktualnie refundacją jest mitotan. Należy jednak podkreślić, iż refundacja odbywa się w ramach katalogu chemioterapii i dotyczy wskazań innych niż wnioskowane, m.in. nowotworów złośliwych nadnerczy oraz nowotworów złośliwych innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne źródła danych należy uznać wybór powyższych komparatorów jako uzasadniony z punktu widzenia *Wytycznych AOTMiT oraz*

Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań. Wybrane technologie opcjonalne, mimo braku refundacji na polskim rynku, stanowią obecnie standard postępowania w leczeniu choroby Cushinga we wnioskowanym wskazaniu, pozostając jednocześnie w zgodzie z międzynarodowymi wytycznymi leczenia choroby Cushinga. Należy mieć jednak na uwadze znaczące ograniczenia w dostępie do farmakoterapii we wnioskowanym wskazaniu w Polsce, co powoduje istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej (*unmet need*) i w konsekwencji implikuje potrzebę wprowadzenia do praktyki klinicznej kolejnych opcji terapeutycznych.

5.2. Charakterystyka komparatorów

Opis wybranych komparatorów przeprowadzono na podstawie Charakterystyk produktów leczniczych leków Ketoconazole Hasco®, Metopirone® oraz Dostinex®.

Szczegółowe zestawienia danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5
Charakterystyka komparatorów – ketokonazolu, metyraponu oray kabergoliny

Komparator	Ketoconazole Hasco®	Metopirone®	Dostinex®
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: pochodne imidazolu Kod ATC: J02AB02 – leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego [ChPL Ketoconazole Hasco®]	Grupa farmakoterapeutyczna: środek diagnostyczny, badanie czynności przysadki Kod ATC: V04CD01 [ChPL Metopirone®]	Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory prolaktyny Kod ATC: G02CB03 [ChPL Dostinex®]
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 20.04.2004 r. Podmiot odpowiedzialny: „Przedsiębiorstwo produkcji farmaceutycznej Hasco-Lek” S.A.	Data rejestracji: 15.07.2014 r. Podmiot odpowiedzialny: Laboratoire HRA Pharma	Data rejestracji: 31.03.2000 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG
Działanie leku	Ketokonazol ma szerokie spektrum działania, obejmujące dermatofity (<i>Microsporum spp.</i> , <i>Epidermatophyton spp.</i> , <i>Trichophyton spp.</i>), drożdżaki (<i>Candida spp.</i> , <i>Malassezia</i> , <i>Torulopsis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>), grzyby dimorficzne (<i>Coccidioides immitis</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>) oraz inne grzyby, np. <i>Sporotrichum schenckii</i> , <i>Phialophora spp.</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> . Mniej wrażliwe są: <i>Aspergillus spp.</i> , niektóre <i>Dematiaceae</i> , <i>Mucor spp.</i> i inne glonowce z wyjątkiem <i>Entomophthorales</i> . Mechanizm działania leku polega na hamowaniu syntezy ergosterolu, niezbędnego składnika błony komórkowej grzybów. Cząsteczka ketokonazolu przyłącza się do lanosterolo-14-alfademetylasy – cytochromu P450 grzyba, enzymu niezbędnego do syntezy ergosterolu z 14-alfametylosterolu (lanosterolu). Powoduje to zwiększenie przepuszczalności błony komórkowej, zanik jej funkcji	Metyrapon działa poprzez hamowanie syntezy adrenokortykosteroidu. Zmniejsza produkcję kortyzolu i kortykosteronu poprzez hamowanie reakcji 11β-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-dezoksykortyzolu i dezoksykortykosteronu – 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.	Produkt leczniczy Dostinex® jest pochodną ergoliny o aktywności dopaminergicznej, silnie i długotrwale obniżającej stężenie prolaktyny. Działa poprzez bezpośrednie pobudzenie receptorów dopaminowych D2 w komórkach przedniego płata przysadki, hamując w ten sposób wydzielanie prolaktyny. U szczurów zmniejszenie wydzielania prolaktyny obserwowano po podaniu KAB w dawce 3-25 µg/kg, zaś <i>in vitro</i> – przy stężeniu 45 pg/ml. Ponadto przy dawkach doustnych wyższych niż skutecznie obniżające stężenie prolaktyny w surowicy, KAB wywiera ośrodkowe działanie dopaminergiczne poprzez pobudzenie receptorów D2. Długotrwałe działanie polegające na zmniejszeniu stężenia prolaktyny opiera się prawdopodobnie na długim czasie jej pozostawania w narządzie docelowym, na co wskazuje powolny spadek całkowitej radioaktywności w obszarze przysadki po podaniu doustnym pojedynczej dawki znakowanej kabergoliny u szczurów (t½ ok. 60 godzin).

Komparator	Ketoconazole Hasco®	Metopirone®	Dostinex®
	<p>obronnych i w efekcie obumieranie komórek grzyba.</p> <p>Wyniki badań klinicznych oraz badań nad interakcjami z innymi lekami sugerują, że doustne dawki ketokonazolu 200 mg dwa razy na dobę przez 3-7 dni mogą powodować niewielkie wydłużenie odcinka QT (średnio około 6-12 ms w czasie maksymalnego stężenia ketokonazolu w osoczu czyli po około 1 do 4 godzin po podaniu). Dane te nie mają jednak dużego znaczenia klinicznego. Ketokonazol w dawce 200 mg raz na dobę powodował przejściowy spadek stężenia testosteronu w osoczu. Poziom testosteronu wyrównywał się po 24 godzinach od zaprzestania stosowania ketokonazolu. Podczas długotrwałej terapii dawką ketokonazolu 200 mg/dobę poziom testosteronu nie odbiegał znacząco od normy. W badaniach na ochotnikach przyjmujących ketokonazol w dawce dobowej 400 mg i więcej obserwowano zmniejszenie stężenia kortyzolu w odpowiedzi na stymulację ACTH.</p>	<p>Produkt leczniczy Metopirone® jest stosowany w badaniu diagnostycznym w oparciu o te właściwości, z pomiarami stężenia 11-dezoksykortyzolu w osoczu i 17-OHCS w moczu jako wskaźnikiem odpowiedzi przysadkowego ACTH. Ponadto produkt leczniczy Metopirone® może hamować biosyntezę aldosteronu powodując łagodną natriurezę.</p>	<p>Właściwości farmakodynamiczne KAB były przedmiotem badań z udziałem zdrowych ochotników, kobiet w okresie połogu oraz chorych z hiperprolaktynemią. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki KAB (0,3-1,5 mg) w każdej z badanych populacji obserwowano znaczący spadek stężenia prolaktyny w surowicy. Działanie jest szybkie (występuje w ciągu 3 godzin od podania) i trwałe (do 7-28 dni u zdrowych ochotników i chorych z hiperprolaktynemią oraz do 14-21 dni u kobiet w okresie połogu). Zmniejszenie stężenia prolaktyny jest zależne od dawki zarówno w odniesieniu do nasilenia efektu, jak i czasu działania. Dostępne dane, dotyczące wpływu KAB na układ dokrewny niezwiązany ze zmniejszeniem stężenia prolaktyny, wskazują na bardzo selektywne działanie tego produktu, bez wpływu na wydzielanie podstawowe innych hormonów przysadkowych lub kortyzolu.</p> <p>Właściwości farmakodynamiczne KAB niezwiązane z efektem terapeutycznym dotyczyły jedynie obniżenia ciśnienia krwi. Maksymalny efekt hipotensyjny po podaniu pojedynczej dawki KAB pojawia się zwykle w ciągu pierwszych 6 godzin po podaniu produktu i jest zależny od dawki zarówno w odniesieniu do maksymalnego obniżenia ciśnienia, jak i częstości jego występowania.</p>
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Ketoconazole Hasco® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zakażenia skóry, włosów i paznokci wywołane przez dermatofity oraz zapalenie mieszków włosowych wywołane przez <i>Malassezia</i> (poprzednia nazwa <i>Pityrosporum</i>), 	<p>Produkt leczniczy Metopirone® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jako badanie diagnostyczne u chorych z niedoborem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i w diagnostyce różnicowej ACTH-zależnego zespołu Cushinga; 	<p>Produkt leczniczy Dostinex® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zahamowanie laktacji; ⊗ zaburzenia związane z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny.

Komparator	Ketoconazole Hasco®	Metopirone®	Dostinex®
	<p>jeżeli leczenie miejscowe jest niemożliwe z powodu usytuowania miejsca zakażenia, albo jeśli leczenie miejscowe jest niewystarczające. Ketokonazol jest wskazany u chorych, u których nie można zastosować flukonazolu, terbinafiny ani itraconazolu lub u których stosowanie tych substancji jest nieskuteczne;</p> <p>⊗ 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 chorych, u których nie można zastosować flukonazolu, ani itraconazolu lub u których stosowanie tych substancji jest nieskuteczne.</p> <p>Z powodu ryzyka ciężkiego uszkodzenia wątroby, ketokonazol w tabletkach należy stosować wyłącznie w sytuacjach, gdy oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają potencjalne ryzyko. Przed zastosowaniem ketokonazolu należy rozważyć możliwość zastosowania innego leczenia przeciwgrzybiczego.</p>	<p>⊗ w leczeniu chorych z endogennym zespołem Cushinga.</p>	<p>Produkt leczniczy Dostinex® jest stosowany w celu zahamowania laktacji zaraz po porodzie albo w celu przerwania wydzielania mleka.</p> <p>KAB jest wskazana:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w leczeniu zaburzeń związanych z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny (hiperprolaktynią), w tym zaburzeniach miesiączkowania (brak, skąpe lub nieregularne miesiączki), braku owulacji, mlekotoku; ⊗ w leczeniu gruczolaka przysadki, idiopatycznej hiperprolaktynemii lub zespołu pustego siodła tureckiego, związanego z hiperprolaktynią.
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Dawkowanie (określone na podstawie ChPL Ketoconazole HRA®)²⁰ Rozpocznianie leczenia</p>	<p>Zastosowania diagnostyczne <u>Test po podaniu wielokrotnym – rozpoznanie niedoboru ACTH i diagnostyka różnicowa</u></p>	<p>W przypadku chorych z nietolerancją produktów dopaminergicznych, można zmniejszyć prawdopodobieństwo</p>

²⁰ sposób dawkowania potwierdzają wytyczne kliniczne, wskazujące iż KET stosuje się w dawkach od 400 do 1600 mg/dzień, lek przyjmuje się co 6-8 godzin

Komparator	Ketoconazole Hasco®	Metopirone®	Dostinex®
	<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 800-1200 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><u>Dostosowanie dawkowania</u></p> <p>Dawkę dobową leku 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 chory 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; ⊗ po ustaleniu skutecznej dawki leku, monitorowanie stężenia wolnego 	<p><u>nadczynności kory nadnerczy w zespole Cushinga.</u></p> <p>Chory musi być hospitalizowany. Podczas tego badania oznaczane są stężenia steroidów w moczu. W pierwszych 24 godzinach poprzedzających badanie oznaczane są wyjściowe stężenia steroidów.</p> <p>W drugim dniu produkt leczniczy Metopirone® jest podawany w dawce 500-750 mg co 4 godziny przez 24 godziny (łącznie dawka wynosi 3,0 – 4,5 g). Wynik oparty jest na ocenie stężenia steroidów w próbkach z dwóch zbiórek dobowych moczu. Maksymalne działanie produktu leczniczego Metopirone® na stężenie steroidów w moczu powinno być osiągnięte w ciągu kolejnej doby.</p> <p>Zespół Cushinga:</p> <p>Nadmierne zwiększenie stężenia 17-OHCS lub 17-KGS w moczu po podaniu produktu leczniczego Metopirone® wskazuje nadprodukcję ACTH, które doprowadziło do przerostu kory nadnerczy (zespół Cushinga). Taki wynik może wskazywać na nieobecność autonomicznego guza kory nadnerczy produkującego kortyzol.</p> <p>Zastosowanie lecznicze</p> <p>Dorośli</p> <p>W leczeniu zespołu Cushinga, dawka początkowa produktu leczniczego Metopirone® może wahać się od 250 do 1 000 mg/dobę zależnie od nasilenia hiperkortyzolizmu i przyczyny zespołu Cushinga. Można rozpocząć podawanie produktem leczniczym Metopirone® od dawki 750 mg/dobę. U chorych z ciężkim zespołem Cushinga dawki początkowe mogą być</p>	<p>wystąpienia działań niepożądanych rozpoczynając leczenie zmniejszoną dawką leku (np. 0,25 mg raz w tygodniu) stopniowo zwiększając dawkę, aż do osiągnięcia dawki terapeutycznej.</p> <p>W przypadku wystąpienia uporczywych lub ciężkich działań niepożądanych można zwiększyć tolerancję produktu zmniejszając okresowo dawkę, a następnie powracając do dawki terapeutycznej poprzez stopniowe jej zwiększanie (np. 0,25 mg tygodniowo, co dwa tygodnie).</p> <p>Maksymalna dawka dobową produktu leczniczego Dostinex® wynosi 3 mg.</p> <p><u>Leczenie zaburzeń związanych z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa to 0,5 mg na tydzień podawana w jednej (1 tabletki 0,5 mg) lub dwóch dawkach (2 razy na tydzień po pół tabletki podawane np. w poniedziałek i czwartek). Dawka tygodniowa powinna być zwiększana stopniowo, najlepiej o 0,5 mg na tydzień w odstępach miesięcznych, aż do uzyskania optymalnego działania terapeutycznego.</p> <p>Dawka terapeutyczna wynosi od 0,25 mg do 2 mg na tydzień, średnio 1 mg na tydzień. U chorych z hiperprolaktynemią stosowano dawki do 4,5 mg tygodniowo.</p> <p>Dawka tygodniowa może być podawana jednorazowo lub podzielona na dwie lub więcej porcji w zależności od tolerancji produktu. Podzielenie dawki tygodniowej na kilka porcji jest zalecane, gdy tygodniowa dawka jest większa od 1 mg.</p> <p>Chorzy powinni być monitorowani w okresie zwiększania dawki w celu ustalenia</p>

Komparator	Ketoconazole Hasco®	Metopirone®	Dostinex®
	<p>kortyzolu w moczu i (lub) kortyzolu w osoczu można prowadzić co 3-6 miesięcy;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy, w zależności od ciężkości tego zdarzenia, dawkę leku 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 ketokonazolem w mniejszej dawce; ⊗ leczenie ketokonazolem można przerwać gwałtownie, bez konieczności stopniowego zmniejszania dawki, jeśli jest to konieczne ze względu na zmianę strategii leczenia (np. z powodu zabiegu chirurgicznego). <p><u>Schematy dawkowania w leczeniu podtrzymującym</u></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 leku w sposób opisany powyżej; ⊗ schemat polegający na blokowaniu syntezy i suplementacji: dawkę podtrzymującą leku należy dalej zwiększyć o 200 mg i równocześnie zastosować leczenie uzupełniające niedobór kortykosteroidów. <p><u>Szczególne grupy chorych</u></p>	<p>większe, do 1500 mg/dobę. Mniejsze dawki początkowe można stosować w przypadku łagodnego zespołu Cushinga lub gruczolaka nadnerczy lub przerostu nadnerczy. Dawkę produktu leczniczego Metopirone® należy dostosować indywidualnie do potrzeb danego chorego oraz zależnie od tolerancji produktu leczniczego. Zazwyczaj dawka podtrzymująca waha się od 500 do 6 000 mg/dobę. Dawkę należy podawać w trzech lub czterech dawkach podzielonych. 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 produktu leczniczego Metopirone®. 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.</p> <p>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> <p>Do pełnej blokady kortyzolu za pomocą produktu leczniczego Metopirone® może być dodana terapia zastępcza, polegająca na podawaniu fizjologicznych dawek</p>	<p>najmniejszej skutecznej dawki, w której jest osiągnięty efekt terapeutyczny. Po ustaleniu dawki terapeutycznej należy w odstępach miesięcznych kontrolować stężenie prolaktyny we krwi. Normalizacja stężeń prolaktyny jest zazwyczaj osiągnięta w ciągu 2-4 tygodni.</p> <p>Po zakończeniu terapii produktem leczniczym Dostinex® obserwuje się zwykle nawrót hiperprolaktynemii. Jednak u niektórych chorych obserwowano trwałe zmniejszenie stężenia prolaktyny przez wiele miesięcy. U większości kobiet cykle owulacyjne występowały przez co najmniej 6 miesięcy po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Dostinex®.</p> <p>Chorzy z ciężką niewydolnością wątroby</p> <p>U chorych z ciężką niewydolnością wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Dostinex®.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Produkt leczniczy Dostinex® przeznaczona jest do stosowania doustnego.</p> <p>Tolerancja produktów dopaminergicznych jest lepsza, jeśli są przyjmowane jednocześnie z pokarmem, dlatego zaleca się stosowanie produktu leczniczego Dostinex® podczas posiłków.</p>

Komparator	Ketoconazole Hasco®	Metopirone®	Dostinex®
	<p>Dzieci i młodzież</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dawkowanie u młodzieży w wieku powyżej 12 lat jest takie samo, jak w przypadku osób dorosłych.</p> <p>Chorzy w podeszłym wieku</p> <p>Dane dotyczące stosowania leku u osób w wieku powyżej 65 lat są ograniczone, jednak nie ma dowodów sugerujących konieczność szczególnego dostosowania dawki w tej grupie chorych.</p> <p>Chorzy z zaburzeniami czynności nerek</p> <p>Parametry farmakokinetyczne leku nie różnią się istotnie w przypadku chorych z zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z osobami zdrowymi, jednak dostępne dane są ograniczone. W przypadku tej grupy chorych nie ma zaleceń dotyczących szczególnego dostosowania dawki.</p> <p>Chorzy z zaburzeniami czynności wątroby</p> <p>Stosowanie ketokonazolu jest przeciwwskazane u chorych z ostrymi lub przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Płeć, masa ciała i rasa</p> <p>Nie przeprowadzono żadnych formalnych ocen dotyczących potencjalnych różnic w farmakokinetyce ketokonazolu pomiędzy kobietami i mężczyznami, natomiast dane dotyczące wpływu masy ciała na parametry farmakokinetyczne ketokonazolu są bardzo ograniczone.</p>	<p>kortykosteroidów (schemat blokowania i terapii zastępczej). Należy ją rozpocząć, kiedy stężenie kortyzolu w surowicy lub moczu mieści się w prawidłowym zakresie, a dawki produktu leczniczego Metopirone® są zwiększane w celu osiągnięcia pełnego zahamowania wydzielania kortyzolu. W przypadku szybkiego zwiększania dawki lub chorych z cyklicznym zespołem Cushinga, można dodać terapię zastępczą fizjologicznymi dawkami kortykosteroidów.</p> <p><i>Populacja chorych w podeszłym wieku:</i></p> <p>Dawkowanie jak u dorosłych chorych. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u chorych w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Kliniczne dowody wskazują, że nie ma specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania w żadnym ze wskazań.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Kapsułki należy przyjmować popijając je mlekiem lub wraz z posiłkiem w celu ograniczenia nudności i wymiotów, które mogą powodować gorsze wchłanianie.</p>	

Komparator	Ketoconazole Hasco®	Metopirone®	Dostinex®
	<p>Maksymalna dawka stosowana w leczeniu zespołu Cushinga wynosiła 1600 mg na dobę.</p> <p>Sposób podawania Podanie doustne.</p>		
<p>Działania niepożądane</p>	<p>Podczas badań klinicznych do najczęściej występujących działań niepożądanych należały zaburzenia żołądka i jelit, np. nudności (ICD-10: R11) i wymioty (ICD-10: R11).</p>	<p>Spośród działań niepożądanych wymienia się m.i.n.: zaburzenia czynności szpiku kostnego (ICD-10: D75.8), niewydolność nadnerczy (ICD-10: E27.1), zawroty głowy (ICD-10: R42), sedacja (ICD-10: I46.9), ból głowy (ICD-10: R51), obniżenie ciśnienia tętniczego (ICD-10: I95.9), nadciśnienie tętnicze (ICD-10: I10), nudności (ICD-10: R11), wymioty (ICD-10: R11), ból brzucha (ICD-10: R10), hirsutyzm (ICD-10: L68.0), uczuleniowe zapalenie skóry (ICD-10: L23), łysienie (ICD-10: L65.9).</p>	<p><u>Zahamowanie laktacji</u></p> <p>Podczas badań klinicznych, około 14 % kobiet leczonych produktem leczniczym Dostinex® podawanym w dawce 1 mg w celu zahamowania laktacji, zgłosiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Zgłoszone działania niepożądane były w większości przypadków przemijające i o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.</p> <p>Podczas pierwszych 3 – 4 dni po porodzie mogą wystąpić bezobjawowe obniżenia ciśnienia krwi (≥ 20 mmHg skurczowe i ≥ 10 mmHg rozkurczowe).</p> <p>Działania niepożądane zaobserwowano u około 14 % kobiet karmiących piersią, u których stosowano produkt leczniczy Dostinex® w dawce 0,25 mg, co 12 godzin w celu zahamowania laktacji. Były to w większości przypadków działania przemijające i o nasileniu łagodnym i umiarkowanym.</p> <p><u>Zaburzenia związane z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny</u></p> <p>Dane uzyskane w kontrolowanym badaniu klinicznym, podczas leczenia trwającego 6 miesięcy dawkami od 1 do 2 mg produktu leczniczego Dostinex® tygodniowo, podawanymi w dwóch dawkach wykazały, że działania niepożądane pojawiały się u 68% chorych. Zgłoszone działania niepożądane</p>

Komparator	Ketoconazole Hasco®	Metopirone®	Dostinex®
			<p>były w większości o nasileniu łagodnym i umiarkowanym, i występowały głównie w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. Większość z nich ustąpiła podczas trwania leczenia. 14% chorych zgłosiło co najmniej raz podczas trwania leczenia wystąpienie ciężkiego działania niepożądanego. U około 3% chorych z powodu wystąpienia działań niepożądanych przerwano leczenie. Działania niepożądane ustępowały zazwyczaj w ciągu kilku dni od odstawienia produktu.</p> <p><u>Zaburzenia kontroli impulsów</u> U chorych leczonych agonistami dopaminy, w tym produktem leczniczym Dostinex®, może wystąpić uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsywne lub napadowe objadanie się.</p> <p><u>Ogólne informacje</u> Działania niepożądane zależą głównie od dawki. Długotrwałe stosowanie może wywoływać efekt hipotensyjny, jakkolwiek niedociśnienie ortostatyczne czy omdlenia były zgłaszane rzadko. Produkt leczniczy Dostinex® jest pochodną sporyszu, dlatego może wykazywać działanie zwężające naczynia krwionośne. Zgłaszano skurcz naczyniowy palców rąk i kurcze mięśni kończyn dolnych. Przy długotrwałym stosowaniu, nieprawidłowe wyniki standardowych testów laboratoryjnych są mało prawdopodobne. U kobiet niemiesiączkujących zaobserwowano</p>

Komparator	Ketoconazole Hasco®	Metopirone®	Dostinex®
			<p>obniżenie stężenia hemoglobiny w ciągu kilku pierwszych miesięcy po wznowieniu miesiączkowania.</p> <p>Bardzo często występujące zdarzenia niepożądane to: wady zastawek serca (w tym cofanie) (ICD-10: Q24.8) oraz choroby towarzyszące (zapalenie osierdzia (ICD-10: I32), wysięk osierdziowy (ICD-10: I31.3)), zwłóknienie opłucnej (ICD-10: J94.1), ból głowy* (ICD-10: R51), zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego (ICD-10: H81.4) i (lub) obwodowego* (ICD-10: H81.3), nudności* (ICD-10: R11), dyspepsja (ICD-10: K30), zapalenie żołądka (ICD-10: K29.7), ból brzucha* (ICD-10: R10), astenia** (ICD-10: R53.1), zmęczenie (ICD-10: R53).</p>
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce.	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce.	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Ketoconazole Hasco®*, *ChPL Metopirone®*, *ChPL Dostinex®* oraz *Wykaz leków refundowanych*

*bardzo częste u chorych leczonych z powodu hiperprolaktynemii, częste u chorych leczonych z powodu zahamowania i (lub) tłumienia laktacji

**bardzo częste u chorych leczonych z powodu hiperprolaktynemii, bardzo częste u chorych leczonych z powodu zahamowania i (lub) tłumienia laktacji

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Zasadniczym punktem końcowym terapii pasyreotydem jest normalizacja objawów klinicznych choroby Cushinga, która uzależniona jest od stężenia kortyzolu w krwi chorego [Nieman 2015].

W ramach analizy klinicznej dla pasyreotydu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ ocena jakości życia (np. kwestionariusz CushingQoL lub bardziej ogólny: SF-12v2). [Signifor® EMA]
- ⊕ redukcja średniej wartości wolnego kortyzolu w moczu do poziomu odpowiadającego górnej granicy normy (lub niższego, prawidłowa wartość wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu wynosi 20 – 100 µg/24h [Boscaro 2009]);
- ⊕ oznaczenie wartości kortykotropiny (ACTH) w osoczu (prawidłowa wartość <45 pg/ml [Boscaro 2009]) i kortyzolu w surowicy krwi (prawidłowa wartość 8 – 25 µg/dl [Boscaro 2009]), nocny pomiar stężenia kortyzolu w ślinie;
- ⊕ pomiar objętości guza przysadki;
- ⊕ ocena objawów klinicznych zespołu Cushinga (m.in. ciśnienia krwi i masy ciała);

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z zaleceniami określonymi w *Wytycznych AOTMiT* ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według *Wytycznych AOTMiT* walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

W *Wytycznych AOTMiT* nie zaleca się włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Kierunki analiz

7.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo pasyreotydu oraz zdefiniowanych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [AOTM 2009], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012]* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [Higgins 2011]. Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Celem pierwszego etapu przeglądu systematycznego będzie odnalezienie wszystkich publikacji, w których oceniono działanie pasyreotydu, a także badań porównujących go ze zdefiniowanymi komparatorami. W przypadku braku badań oceniających bezpośrednio pasyreotyd względem komparatorów przeprowadzony będzie kolejny etap przeglądu systematycznego, w którym włączane będą badania dotyczące komparatorów w zdefiniowanej populacji.

Tabela 6.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
I etap		
Populacja	Dorośli z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.	Nie zgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci
Interwencja	Pasyreotyd (PAS) w postaci roztworu do wstrzykiwań, podawany we wstrzyknięciu domięśniowym (i.m.) Zalecana dawka początkowa w leczeniu choroby Cushinga wynosi 10 mg pasyreotydu podawana w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym, co 4 tygodnie. Dawkę można stopniowo dostosować co 2 do 4 miesięcy, w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji. Maksymalna dawka produktu leczniczego Signifor® w chorobie Cushinga wynosi 40 mg co 4 tygodnie.	Inna niż wymieniona, np. PAS s.c.
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • ketokonazol; • metyrapon, • kabergolina 	n/d
Punkty końcowe	Wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. jakość życia, redukcja stężenia wolnego kortyzolu oraz profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania eksperymentalne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków.
	Badania obserwacyjne z komparatorem (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne	
	Badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne i metaanalizy. W przypadku braku badań „head-to-head” włączane będą badania umożliwiające wykonanie porównań pośrednich. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przeprowadzone zostanie zestawienie danych i ich jakościowe omówienie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	
	Publikacje w językach: polskim, angielskim	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście. Publikacje w językach innych niż wymienione.

7.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej dotyczącej stosowania pasyreotydu u dorosłych z chorobą Cushinga powinna być ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Signifor® w porównaniu z ketokonazolem, metyraponem i kabergoliną.

W analizie ekonomicznej dokonana zostanie ocena kosztów wynikających ze zużycia zasobów związanych z leczeniem choroby Cushinga. Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* analiza ekonomiczna przeprowadzona zostanie z perspektywy poszerzonej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z *Ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy (pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego.

Zgodnie z Rozporządzeniem dt. minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTMiT kalkulacja opłacalności zostanie przeprowadzona techniką kosztów-użyteczności i/lub techniką kosztów-efektywności. Wynikiem analizy będzie wyznaczenie współczynników kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*) i/lub kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) lub wskazanie technologii dominującej.

Istotnym elementem analizy ekonomicznej będzie analiza wrażliwości, która zostanie przeprowadzona dla parametrów mających istotny wpływ na wynik oraz dla tych danych wejściowych do modelu, których oszacowanie będzie wiązało się z niepewnością lub ograniczeniami.

7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy finansowej jest określenie możliwych skutków dla budżetu płatnika związanych z finansowaniem pasyreotydu ze środków publicznych w porównaniu do sytuacji obecnej, w której nie jest on refundowany.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*. Ponadto, zgodnie z Wytocznymi AOTM w przypadku współpłacenia analiza zostanie wykonana również z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta.

Horyzont czasowy analizy będzie obejmował pierwsze dwa lata od daty rozpoczęcia finansowania pasyreotydu, zgodnie z Wytocznymi AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce) oraz treścią art. 11 ust. 3 pkt. 3 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, który nakazuje wydać pierwszą decyzję refundacyjną na okres dwóch lat.

W oszacowaniach rocznej liczebności populacji w analizie wpływu na budżet będą brane pod uwagę dane dotyczące: wszystkich chorych, u których pasyreotyd może być stosowany, dorosłych chorych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, chorych spełniających kryteria włączenia do *Programu lekowego* oraz chorych, u których obecnie stosowany jest pasyreotyd. Wielkość tej populacji zostanie oszacowana na podstawie informacji uzyskanych od klinicystów.

W analizie wpływu na budżet uwzględnione zostaną dwa scenariusze: „istniejący” i „nowy”. Scenariusz „istniejący”, zakładał będzie, że pasyreotyd nie jest finansowany ze środków publicznych. W scenariuszu „nowym” przyjęta zostanie natomiast sytuacja, w której pasyreotyd jest finansowany z budżetu płatnika publicznego w ramach *Programu lekowego leczenia dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem*. Wpływ na budżet płatnika wyznaczony zostanie jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

W przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Signifor® zostanie wykonana dodatkowo analiza racjonalizacyjna.

8. Załączniki

8.1. Wyniki ankiety

8.1.1.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of survey results, all content obscured by black bars.]

1.

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

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

[REDACTED]

2. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]							[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	■	■	■	■				
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]	■	■	■	■				
[REDACTED]	■	■	■	■				
[REDACTED]	■	■	■	■				
[REDACTED]	■	■	■	■				
[REDACTED]	■	■	■	■				
[REDACTED]	■	■	■	■				
[REDACTED]	■	■	■	■				
[REDACTED]	■	■	■	■				
[REDACTED]	■	■	■	■				
[REDACTED]								
[REDACTED]								

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

2. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	■
[REDACTED]		

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	■	
[REDACTED]	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	
[REDACTED]		

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
[Redacted]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
[Redacted]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
[Redacted]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
[Redacted]						

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

2. [Redacted list item]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]









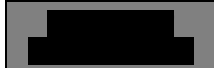

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

						
						
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>				
						







































[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

3. [Redacted text block]

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

[REDACTED]	[REDACTED]							[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	■	■	■	■				■
[REDACTED]	■	■	■	■				■
[REDACTED]	■	■	■	■				■
[REDACTED]	■		■	■				■
[REDACTED]								
[REDACTED]	■		■	■				■
[REDACTED]	■	■	■	■				■
[REDACTED]	■		■	■				■
[REDACTED]	■		■	■				■
[REDACTED]								
[REDACTED]								

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1. [Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

2.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]



8.2. Projekt programu lekowego

LECZENIE CHOROBY CUSHINGA PASYREOTYDEM (ICD-10 E24.0)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) dorośli chorzy, wiek co najmniej 18 lat; 2) choroba Cushinga potwierdzona klinicznie i biochemicznie u pacjentów, u których wykonanie zabiegu operacyjnego guza przysadki nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem; 3) choroba Cushinga spełniająca w momencie kwalifikacji poniższe kryteria łącznie: <ul style="list-style-type: none"> • podwyższone wydalanie wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu przekraczające o minimum 1,5 x górną granicę normy laboratoryjnej, • podwyższone lub niezahamowane stężenie ACTH w osoczu, • pozytywny wynik testu stymulacji ACTH kortykoliberyną (CRH) lub pozytywny wynik testu hamowania kortyzolu deksametazonem (8mg/dobę), <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, są kwalifikowani pacjenci uprzednio leczeni pasyreotydem w ramach innego sposobu finansowania terapii do czasu zakontraktowania przedmiotowego programu przez oddziały NFZ.</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Dawkowanie prowadzone jest zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Kryteria i sposób modyfikacji dawki określone są w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>2. Sposób podawania</p> <p>Pasyreotyd jest podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym wykonywanym przez fachowy personel medyczny.</p> <p>W przypadku wielokrotnego podawania należy zmieniać miejsca podania leku między prawym i lewym mięśniem pośladkowym.</p> <p>3. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie podmiotowe i przedmiotowe - występowanie typowych objawów hiperkortyzolemii; 2) ocena wydalania wolnego kortyzolu z moczem w dobowej zbiórce moczu, 3) test stymulacji ACTH kortykoliberyną lub test hamowania 8 mg deksametazonu wydalania kortyzolu, 4) oznaczanie stężenia ACTH w osoczu, 5) ocena wyrównania czynności tarczycy, 6) rezonans magnetyczny układu podwzgórzowo-przysadkowego nie wcześniej niż w okresie 3 miesięcy poprzedzających kwalifikację do leczenia pasyreotydem, 8) ocena pola widzenia w przypadku makrogruczolaka przysadki (guz o średnicy ≥ 1 cm), 9) badania laboratoryjne: ocena stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo oraz odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c), stężenie sodu, potasu, magnezu, kreatyniny i GFR, 10) ocena funkcji wątroby: aktywność AspAT i AlAT oraz stężenie bilirubiny całkowitej, 11) ocena ultrasonograficzna jamy brzusznej ze szczególnym uwzględnieniem pęcherzyka

<p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zespół Cushinga w wyniku ektopowego wydzielania ACTH; 2) ucisk skrzyżowania nerwów wzrokowych przez guz powodujący istotne zaburzenia pola widzenia u pacjentów kwalifikujących się do obarczającego leczenia neurochirurgicznego; 3) cukrzyca niewyrównana metabolicznie (odsetek hemoglobiny glikowanej $\geq 7,5\%$) pomimo podjęcia próby optymalizacji leczenia zgodnie z punktem 3.1. <i>Schematu dawkowania</i>; 4) objawowa kamica żółciowa; 5) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg. skali Child-Pugha); 6) żółtaczka lub inne objawy sugerujące klinicznie istotną dysfunkcję wątroby lub utrzymywanie się zwiększonej aktywności AspAT lub AIAT na poziomie co najmniej 5 x GGN (górną granicę normy) lub wzrost aktywności AIAT lub AspAT przekraczający 3 x GGN z jednoczesnym wzrostem stężenia bilirubiny powyżej 2 x GGN 7) pacjenci z niewyrównaną niedoczynnością tarczycy 8) brak odpowiedzi na leczenie, w sytuacji gdy odpowiedź definiujemy jako: stężenie wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu nie przekraczające górnej granicy normy laboratoryjnej lub zmniejszenie stężenia wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu o co najmniej 50% względem wartości wyjściowej - po co najmniej 6 	<p>3.1. Jeżeli u pacjenta leczonego pasyreotydem wystąpi hiperglikemia, zaleca się rozpoczęcie lub zmianę leczenia przeciwcukrzycowego według wytycznych dotyczących postępowania w hiperglikemii. Jeżeli niekontrolowana hiperglikemia utrzymuje się pomimo odpowiedniego leczenia, dawkę pasyreotydu należy zmniejszyć lub należy przerwać leczenie.</p> <p>3.2. Zaburzenia czynności wątroby:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) w przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugha) dostosowanie dawkowania nie jest konieczne; b) w przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg. skali Child-Pugha) zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg co 4 tygodnie. Maksymalna dawka zalecana u tych pacjentów wynosi 20 mg co 4 tygodnie; c) w przypadku pacjentów z żółtaczką lub innymi objawami sugerującymi klinicznie istotną dysfunkcję wątroby lub utrzymywanie się zwiększonej aktywności AspAT lub AIAT na poziomie co najmniej 5 x GGN (górną granicę normy) lub wzrost aktywności AIAT lub AspAT przekraczający 3 x GGN z jednoczesnym wzrostem stężenia bilirubiny powyżej 2 x GGN należy monitorować stan pacjenta po przerwaniu leczenia pasyreotydem do 	<p>żółciowego i dróg żółciowych (jeśli nie była wykonywana w okresie 3 poprzedzających miesięcy)</p> <ol style="list-style-type: none"> 12) ocena układu krążenia: ocena ciśnienia tętniczego oraz badanie EKG z uważną oceną odstępu QT oraz ewentualnych zaburzeń rytmu serca, a w razie wątpliwości lub obciążającego wywiadu w zakresie chorób układu krążenia konsultacja kardiologiczna <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena wydalania wolnego kortyzolu z moczem w dobowej zbiórce moczu (po 1 miesiącu leczenia, po 2 miesiącach leczenia, następnie co 3 miesiące), 2) oznaczanie stężenia ACTH w osoczu i kortyzolu w surowicy krwi (po 1 miesiącu leczenia, po 2 miesiącach leczenia, następnie co 3 miesiące). 3) po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy wykonać badanie rezonansu magnetycznego układu podwzgórzowo-przysadkowego. Począwszy od drugiego roku leczenia badanie to należy wykonywać co 12 miesięcy lub też niezwłocznie w przypadku pojawienia się nowych ubytków w polu widzenia, a w przypadku makrogruczołaków (guz > 10 mm) co 6 miesięcy przez cały okres trwania leczenia 4) oznaczanie stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo lub samokontrola stężenia glukozy z zastosowaniem glukometru – co tydzień przez pierwsze trzy miesiące od podania leku następnie okresowo zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a także w ciągu pierwszych 4 tygodni po każdym zwiększeniu dawki. Ponadto należy monitorować wartość stężenia glukozy w osoczu na czczo po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, a stężenie HbA1c – po 3 miesiącach od zakończenia leczenia, 5) ocena odsetka HbA1c po 3 miesiącach od podania leku i następnie co 3 miesiące w pierwszym roku
--	---	---

<p>miesiącach leczenia pasyreotydem w najwyższej tolerowanej dawce</p> <p>9) nadwrażliwość na pasyreotyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</p> <p>10) ciąża lub karmienia piersią;</p> <p>rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody pacjenta na leczenie;</p>	<p>czasu ustąpienia nieprawidłowości. Leczenia nie należy wznawiać, jeśli w ocenie lekarza nieprawidłowa czynność wątroby ma związek z pasyreotydem.</p> <p>3.3. Należy zachować ostrożność oraz dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka stosując pasyreotyd u pacjentów narażonych na istotne ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT w EKG.</p>	<p>leczenia oraz nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy począwszy od drugiego roku leczenia pasyreotydem,</p> <p>6) badanie EKG z oceną odstępu QT po 3 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki leku, następnie co 1 miesiąc przez 3 miesiące, a potem nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy w trakcie trwania leczenia lub częściej, w zależności od wskazań klinicznych,</p> <p>7) oznaczenie aktywności AspAT i AIAT oraz stężenia bilirubiny całkowitej po 1 i 2 tygodniach od podania pierwszej dawki leku lub zwiększenia jego dawki, a następnie z częstością co 1 miesiąc przez 3 miesiące leczenia. Następne monitorowanie powinno odbyć się w zależności od potrzeb klinicznych,</p> <p>8) oznaczenie poziomu magnezu, sodu i potasu według wskazań klinicznych,</p> <p>9) USG pęcherzyka i dróg żółciowych nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy w okresie leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu,</p> <p>10) ocena pola widzenia w przypadku makrogruczolaków przysadki nie rzadziej niż 1 raz do roku i zawsze w przypadku wystąpienia nowych ubytków w polu widzenia lub subiektywnego pogorszenia pola widzenia,</p> <p>11) ocena wyrównania czynności tarczycy co 6 miesięcy.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawienie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej</p>
---	--	---

		<p>udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	--	---

8.3. Spis tabel

Tabela 1. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia choroby Cushinga oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.....	25
Tabela 2. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	35
Tabela 3. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	42
Tabela 4. Charakterystyka produktu leczniczego Signifor®*	44
Tabela 5 Charakterystyka komparatorów – ketokonazolu, metyraponu oray kabergoliny	53

9. Bibliografia

Odwołanie	Referencje
<i>AOTMiT 2016</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa 2016
<i>AWA Ketococonazole HRA</i>	Analiza weryfikacyjna dotycząca produktu Ketoconazole HRA; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/033/AWA/033_AWA_OT_43_30_5_Ketoconazole_HRA_26.04.2018.pdf (data dostępu 03.04.2019 r.)
<i>Ayala 2014</i>	Ayala A., Manzano A. J., Detection of recurrent Cushing's disease: proposal for standardized patient monitoring following transsphenoidal surgery, <i>Journal of Neuro-oncology</i> 2014, 119: 235-242
<i>Boscaro 2009</i>	Boscaro M., Ludlam W. H., Atkinson B. i in., Treatment of Pituitary-Dependent Cushing's Disease with the Multireceptor Ligand Somatostatin Analog Pasireotide (SOM230): A Multicenter, Phase II Trial, <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> 2009, 94(1): 115-122
<i>Brue 2016</i>	Brue T., Castinetti F., The risks of overlooking the diagnosis of secreting pituitary adenomas. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> 2016, 11 (1):1-17
<i>Carrasco 2008</i>	Carrasco C. A., Coste J., Guignat L. i in., Midnight Salivary Cortisol Determination for Assessing the Outcome of Transsphenoidal Surgery in Cushing's Disease. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2008, 93(12):4728-4734
<i>ChPL Dostinex®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dostinex®
<i>ChPL Metopirone®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metopirone®
<i>ChPL Signifor®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Signifor®
<i>Clayton 2011</i>	Clayton R. N., Raskauskiene D., Reulen R. C., Jones P. W., Mortality and Morbidity in Cushing's Disease over 50 Years in Stoke-on-Trent, UK: Audit and Meta-Analysis of Literature, <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> 2011; 96: 632–642
<i>Clayton 2011</i>	Clayton R. N., Mortality in Cushing's disease, <i>Neuroendocrinology</i> 2010; 92 (SUPPL. 1) (pp 71-76)
<i>EMA 2012</i>	European Medicines Agency recommends approval of new medicine for Cushing's disease, https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-approval-new-medicine-cushings-disease (data dostępu 03.04.2019 r.)
<i>EPAR Signifor®</i>	Streszczenie EPAR produktu leczniczego Signifor® dla ogółu społeczeństwa, https://www.ema.europa.eu/documents/overview/signifor-epar-summary-public_pl.pdf (data dostępu 03.04.2019 r.)
<i>Feedlers 2012</i>	Feedlers R.A., Hofland L., Medical treatment of Cushing's Disease, <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2013, 98(2): 425-38
<i>Fleseriu 2016</i>	Fleseriu M., Hamrahain A.H., Hoffman A.R. i in., American association of clinical endocrinologist and American college of endocrinology disease state clinical review: diagnosis of recurrence in Cushing disease, <i>Endocrine practice</i> , 2016, Vol. 22, No. 12
<i>Gajewski 2012</i>	Gajewski P. (red.), Szczekliki A., Musiał J., Sznajd. J. Interna Szczekliki. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012, Medycyna Praktyczna, Kraków 2012
<i>Greenspan 2007</i>	Greenspan F.S., Gardner D.G., [red. wyd. pol.] Lewiński A., <i>Endokrynologia ogólna i kliniczna</i> , Lublin 2007, s. 391-399.
<i>Hammer 2004</i>	Hammer G. D., Tyrrell J. B., Lamborn K. R. i in., Transsphenoidal Microsurgery for Cushing's Disease: Initial Outcome and Long-Term Results, <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> 2004; 89: 6348–6357
<i>HAS 2019</i>	Commission de la Transparence, Avis 20 fevrier 2019, Pasireotide

Odwołanie	Referencje
<i>Higgins 2011</i>	Higgins J.P.T., Green S., Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0 [updated March 2011], The Cochrane Collaboration 2011, http://handbook-5-1.cochrane.org/ (data dostępu: 03.04.2019 r.)
<i>Huguet 2015</i>	Huguet I., Ntali G., Grossman A. i in., Cushing's disease – quality of life, recurrence and long – term morbidity, <i>European Endocrinology</i> , 2015;11(1):34–8
<i>Juszczak 2013</i>	Juszczak A., Grossman A., Postępowanie w chorobie Cushinga — od testu diagnostycznego do leczenia, <i>Endokrynol Pol</i> 2013; 64 (2): 166–174
<i>Nieman 2015</i>	Nieman L. K., Biller B. M. K., Findling J. W. i in., Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> 2015, 100(8): 2807-2831.
<i>Radioterapia</i>	Podstawy radioterapii (Katedra onkologii Akademii Medycznej, Wrocław 2008 r.), http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/RADIOTERAPIA_PODSTAWY_WL.pdf
<i>Rembielak 2006</i>	Rembielak M., Radioterapia w przypadku raka stercza z zastosowaniem techniki modulacji intensywności wiązki (IMRT), <i>Urologia Polska</i> 2006/59/4
<i>Rozporządzenie MZ 2012</i>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, https://www.infor.pl/akt-prawny/DZU.2012.069.0000388.rozporzadzenie-ministra-zdrowia-w-sprawie-minimalnych-wymagan-jakie-musza-spelniac-analizy-uwzglednione-we-wnioskach-o-objecie-refundacja-i-ustalenie-urzedowej-ceny-zbytu-oraz-o-podwyzszenie-urzedowej.html (data dostępu 03.04.2019 r.)
<i>Starkmann 1993</i>	Starkman M. N., The HPA Axis and Psychopathology: Cushing's Syndrome, <i>Psychiatric Annals</i> 1993; 23: 12/December
<i>Starkmann 2001</i>	Starkman M. N., Giordani B., Berent S. i in., Elevated cortisol levels in Cushing's disease are associated with cognitive decrements, <i>Psychosomatic Medicine</i> 2001; 63(6):985-993
<i>Tritos 2017</i>	Tritos N.A., Biller B.M.K., Cushing's Disease; An Often Misdiagnosed and Not So Rare Disorder. Red. Edward R.L., Academic press, 2017, Chapter 12, Epidemiology and Etiology of Cushing's Disease. 43-56
<i>Ustawa o refundacji</i>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696)
<i>Vermalle 2018</i>	Vermalle M., Alessandrini M., Grailon T. i in., Lack of functional remission in Cushing's syndrome. <i>Endocrine</i> 2018, 61(3):518-525
<i>Webb 2018</i>	Webb S. M., Santos A., Resmini E. i in., Quality of Life in Cushing's Disease: A long term issue?, <i>Ann Endocrinol</i> 2018, 79(3):132-137
<i>Wykaz leków refundowanych</i>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<i>Zgliczyński 2008</i>	Zgliczyński W., Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu choroby Cushinga, <i>Postępy Nauk Medycznych</i> 2/2008, s. 69-74
<i>Zgliczyński 2011</i>	Zgliczyński W. (red.), Witek P., Zdunowski P., <i>Wielka Interna Endokrynologia Cz. 1</i> , Wydanie I, Medical Tribune Polska 2011
<i>Ziółkowski 2009</i>	Ziółkowski J., Łucka I., Hiperkortyzolemia i zaburzenia psychiczne, <i>Psychiatria</i> 2009; 6, 3: 111-115
Wytyczne i rekomendacje	
<i>OP Signifor 2018</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia nr 18/2018 z dnia 25 maja 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Signifor (pasyreotyd) we

Odwołanie	Referencje
	wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (ICD-10: E24.0), 1-11
<i>RP Signifor 2013</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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)”, 1-7
<i>RP Ketokonazol 2018</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 42/2018 z dnia 11 maja 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Ketoconazole HRA (ketoconazolum), tabletki 200 mg, 60 szt. w opakowaniu, we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat, 1-20
<i>ORP Ketokonazol 2016</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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, 1-2
<i>ORP Ketokonazol 2014</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 33/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: diazepam, ketokonazol, fenoksymetylopenicylina, walgancyklowir w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, 1-2
<i>RP Metyrapon 2016</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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, 1-6
<i>RP Metyrapon 2013</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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, 1-3
<i>ES 2015</i>	Nieman L. K., Biller B. M. K., Findling J. W. i in., Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2015, 100(8): 2807-2831.
<i>ESE 2018</i>	Raverot G., Burman P., McCormack A., i in., European Society of Endocrinology ClinicalPractice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas, European Journal of Endocrinology (2018) 178, G1–G24
<i>AACE/AAES</i>	Zeiger M.A., Thompson GB, Duh QY i in., The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas, Endocrine Practice 2009 Jul-Aug; 15 Suppl 1: 1-20.
<i>Konsensus międzynarodowej grupy roboczej</i>	Biller B.M., Sheppard M, The Network for the Enhancement of Endocrinology and Oncology Knowledge: a case-based consideration of current practice in Cushing's disease and acromegaly, Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism 2009; 23 Suppl 1: S 1-4.