



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Metopirone (metyraponum)

we wskazaniu:

zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz
o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24.3)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: WS.422.3.2019

Data ukończenia: 12 grudnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Laboratoire HRA Pharma).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Laboratoire HRA Pharma o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Laboratoire HRA Pharma

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACTH	adrenokortykotropina
AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AR	analiza racjonalizacyjna
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BIA	analiza wpływu na budżet (budget impact analysis)
CDC	cortisol „day-curve”
CEN	rejestracja centralna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRF	corticotropin-releasing factor
CRH	kortykoliberyna
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DGL	Dział Gospodarki Lekami
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ES	Endocrine Society
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
ESMO	European Society for Medical Oncology
GKS	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
KK	Konsultant Krajowy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
kw.	kwartał
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MPS	Mukopolisacharydoza
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NORD	National Organization for Rare Disorders
OGTT	Test doustnego obciążenia glukozą (ang. <i>oral glucose tolerance test</i>)

OHCS	hydrokortykosteroidy
ONB	nerwiak węchowy zarodkowy (olfactory neuroblastoma)
ORP	Opinia Rady Przejrzystości
OW NFZ	Oddział Wojewódzki Narodowy Fundusz Zdrowia
pNET	guz neuroendokryny trzustki (pancreatic neuroendocrine tumour)
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTE	Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RTG	Zdjęcie rentgenowskie, rentgenogram
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych.
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
Tabl.	Tabletka
TACE	Transarterial Chemoembolization
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TSS	przezklinowa selektywna adenomektomia (transsphenoidal selective adenomectomy)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
UFC	wolny kortyzol w moczu (urinary free cortisol)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZC	Zespół Cushinga

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	10
3.1 Zlecenie Ministra Zdrowia	10
3.2 Historia korespondencji	10
3.3 Informacje o pacjencie, którego dotyczy wnioski o RDTL	10
3.4 Wcześniejsze i aktualne oceny Agencji	11
4. Problem decyzyjny	13
4.1. Problem zdrowotny	13
4.2. Technologia wnioskowana	15
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	15
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	16
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	17
6. Analiza kliniczna	18
6.1 Opis metodyki	18
6.2 Opis badań włączonych do przeglądu	18
6.3 Wyniki	24
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	29
8. Konkurencyjność cenowa	30
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	31
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej	32
11. Piśmiennictwo	36
12. Załączniki	38
12.1 Strategie wyszukiwania publikacji	38
12.2 Diagram selekcji badań	40
12.3 Publikacje wykluczone	40

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego:

21.11.2019 r., znaki pisma: PLD.46434.4782.2019.3.AK

Wnioskowana technologia:

▪ Produkt leczniczy:

Metopirone (metyrapon), kapsułki miękkie, 250 mg

▪ Wnioskowane wskazanie:

Zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24.3)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ / 3 miesiące (6 op. po 50 kapsułek miękkich)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 21.11.2019 r. znak PLD.46434.4782.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 21.11.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Metopirone (metyrapon) we wskazaniu: zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu pacjent dotychczas leczony był analogami somatostatyny i metyraponem. Obraz kliniczny przemawia za rozpoznaniem neuroendokrynnego nowotworu o nieokreślonym punkcie wyjścia z przerzutami do wątroby; ze względu na naciek nowotworowy nie jest możliwe wykonanie obustronnej adrenalectomii.

W drodze kontaktu z lekarzem prowadzącym pacjenta uzyskano dodatkowe informacje na temat jego stanu zdrowia, zgodnie z którymi: „u pacjentki stwierdzono również zmianę ogniskową w trzustce, zmiany w obu nadnerczach oraz podejrzenie zmian nowotworowych w płucach. Z uwagi na niepoddającą się leczeniu hipokaliemię, pacjentki nie zakwalifikowano do operacji resekcji guza trzustki. Włączono terapię metyraponem celem obniżenia poziomu kortyzolu i przygotowania do operacji i uzyskano zadowalającą poprawę kliniczną, wyrównanie dyselektolitemii oraz obniżenie kortyzolemii. Ze względu na nieoperacyjny naciek nowotworowy, mimo prób, nie udało się usunąć prawego nadnercza. Wobec wyczerpania innych możliwości terapeutycznych zdecydowano o kontynuacji terapii metyraponem”.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 r., produkt leczniczy Metopirone nie jest finansowany ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Zespół Cushinga (łac. *syndroma Cushingi*) to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru glikokortykosteroidów (GKS). Zgodnie z klasyfikacją ICD-10, jednym z rodzajów endogennego zespołu Cushinga (ZC) jest zespół ektopowego wydzielania ACTH (guz o lokalizacji pozaprzysadkowej). Jest to postać zależna od hormonu adrenokortykotropowego ACTH o dość rzadkiej częstotliwości występowania (12%).

Endogenny zespół Cushinga stanowi rzadką grupę objawów. Zespół Cushinga zależny od ACTH stanowi 80–85% przypadków endogennego ZC, z czego 75–80% to przypadki choroby Cushinga, natomiast 15–25% przypadków jest zależne od ektopowego wydzielania ACTH. Choroba Cushinga występuje częściej u kobiet, w stosunku 3–4:1, natomiast zespół ektopowego wydzielania ACTH nie jest zależny od płci (Lirov 2018).

Choroba charakteryzuje się występowaniem: otyłości typu centralnego, z otłuszczeniem tułowia i karku, zaokrągleniem i zaczerwienieniem twarzy, ścieńczeniem skóry, powstawaniem wybroczyn, czerwono-sinych, szerokich rozstępów na skórze brzucha, bioder oraz wokół dołów pachowych, łokciowych i podkolanowych. Ponadto występują: zanik mięśni kończyn oraz nadciśnienie tętnicze.

W rozpoznaniu schorzenia największą rolę pełnią badania laboratoryjne: podstawowe badania biochemiczne i hormonalne (stężenie kortyzolu, testy hamowania deksametazonem) oraz badania obrazowe (badania obrazowe przysadki i nadnerczy, RTG klatki piersiowej, kości, densytometria, scyntygrafia receptorowa).

Leczenie zespołu Cushinga zależne jest od etiologii schorzenia. Poza interwencją chirurgiczną (np. usunięcia gruczolaka przysadki) odpowiedniego leczenia wymagają również objawy ZC m.in. nadciśnienie tętnicze czy zaburzenia psychiczne.

Alternatywne technologie medyczne

U pacjentów z zespołem Cushinga (ZC) zaleca się leczenie mające na celu przede wszystkim normalizację poziomu kortyzolu lub aktywności jego receptorów, co pozytywnie wpływa na objawy i powikłania związane z hierkortyzolizmem.

Według wytycznych klinicznych pierwszą linią leczenia zespołu Cushinga (zespołu ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej) jest leczenie operacyjne, natomiast farmakoterapia pełni rolę wspomagającą i w tym schorzeniu stanowi II linię leczenia. Wytyczne zalecają zastosowanie substancji o mechanizmie działania opartym na inhibicji stroidogenezy, wśród których wyróżnia się: metyrapon, ketokonazol i mitotan (blokują uwalnianie ACTH na poziomie nadnerczy) oraz pazyreotyd i antagoniści dopaminy (działają na poziomie przysadki mózgowej). Wybór terapii drugiego rzutu, w tym leczenia

farmakologicznego, dwustronnej adenektomii i radioterapii powinien być ustalany indywidualnie dla każdego pacjenta.

W leczeniu farmakologicznym najczęściej stosowanymi produktami leczniczymi mającymi na celu zredukowanie uciążliwych i zagrażających życiu objawów towarzyszących zespołowi Cushinga działającymi poprzez obniżenie poziomu kortyzolu, są: metyrapon i ketokonazol. Mechanizm ich działania jest zbliżony do siebie. Spośród leków wymienionych jako potencjalna alternatywa dla metyraponu tylko Ketoconazole HRA ma zarejestrowane wskazanie w endogennym zespole Cushinga u dorosłych i młodzieży > 12 r.ż. [ChPL Ketoconazole HRA], ale lek ten ze względu na wysoką hepatotoksyczność jest dostępny w Polsce na receptę do zastrzeżonego stosowania (ChPL - Ketoconazol w tabletkach należy stosować wyłącznie w sytuacjach, gdy oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają potencjalne ryzyko).

Metyrapon ma zarejestrowane wskazanie: endogenny zespół Cushinga [ChPL Metopirone]. Na podstawie informacji uzyskanych od lekarza, pacjentka była leczona metyraponem na oddziale szpitalnym i uzyskano zadowalającą poprawę kliniczną, wyrównanie dyselektolitemii oraz obniżenie kortyzolemii. Została zakwalifikowana do obustronnej adenektomii, jednak ze względu na nieoperacyjny naciek nowotworowy, nie usunięto prawego nadnercza. Wobec wyczerpania możliwości terapeutycznych zdecydowano o kontynuacji terapii metyraponem, którego miesięczną terapię pacjentka sama sfinansowała. W chwili obecnej pacjentka pozostaje bez dostępu do leku i w stanie zagrożenia życia.

Biorąc pod uwagę fakt, że zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej, należy założyć, iż u pacjenta z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne. Decyzja na temat tego, który z leków powinien być zastosowany, powinna być podjęta w oparciu o oczekiwaną toksyczność oraz przeciwwskazania do stosowania każdego z nich.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego odnaleziono jedno badanie obserwacyjne retrospektywne oraz osiem opisów przypadków. We wszystkich opisach przypadków zaobserwowano poprawę stanu zdrowia w zakresie ustąpienia czy zniwelowania objawów charakterystycznych dla zespołu Cushinga oraz obniżenie poziomu kortyzolu po zastosowaniu metyraponu.

W badaniu retrospektywnym Daniel 2015, które obejmowało populację 195 pacjentów, 164 otrzymało leczenie metyraponem w monoterapii. Średni wiek pacjentów wynosił 49,6 lat, a średni czas trwania terapii: 8 miesięcy. Odnotowano istotny statystycznie znaczący spadek poziomu kortyzolu u pacjentów leczonych monoterapią metyraponem. W przypadku pomiaru średniej krzywej dobowej kortyzolu, średni wynik przed leczeniem wynosił 722,9 nmol/L (26,2 µg/dL), natomiast w ostatnim przeglądzie leczenia wynik ten wynosił 348,6 nmol/L (12,6 µg/dL), $p < 0,0001$. Wartość kortyzolu w surowicy (badanie poranne o 9:00) przed leczeniem metyraponem wynosiła 882,9 nmol/L (32,0 µg/dL), gdy w ostatnim przeglądzie leczenia spadła ona do 491,1 nmol/L (17,8 µg/dL), $p < 0,0001$. W przypadku pomiaru 24-godzinnego wolnego kortyzolu w moczu jego poziom przed leczeniem wynosił 1483 nmol/24 h (537 µg/24 h), a w ostatnim przeglądzie 453 nmol/24 h (164 µg/24h), $p = 0,003$. Leczenie produktem leczniczym Metopirone stanowi skuteczną terapię zarówno dla krótko- jak i długoterminowej kontroli hiperkortyzolemii w Zespole Cushinga.

W drodze wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący oceny skuteczności leczenia zespołu Cushinga w praktyce klinicznej w zakresie wydzielania kortyzolu, poprawy objawów klinicznych i jakości życia, a także porównania terapii medycznych pod kątem występowania działań niepożądanych (Broersen 2018). Różnice w skuteczności leczenia produktami leczniczymi oraz dotyczące zdarzeń niepożądanych między różnymi grupami pacjentów (różne etiologie choroby) były niewielkie. Jedynie w przypadku pacjentów z ektopowym zespołem Cushinga, odsetek pacjentów, którzy osiągnęli normalizację poziomu kortyzolu był wyższy (83,3%) niż w pozostałych populacjach etiologicznych (61,6%). Łagodne działania niepożądane zgłaszano u 40,2% pacjentów w populacji z zespołem Cushinga i etiologią inną niż rak nadnerczy, zaś ciężkie działania niepożądane w tej populacji obserwowano u 16,2% pacjentów po leczeniu. Porównując zastosowanie różnych produktów leczniczych w poszczególnych grupach pacjentów wydaje się, że wysoki odsetek pacjentów, u których nastąpiła normalizacja poziomu kortyzolu jest proporcjonalna do wysokiego odsetka pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi. Jednak wszystkie zastosowane dawki leków mieściły się w granicach zalecanych przez Europejską Agencję Leków (EMA) oraz Agencję Żywności i Leków (FDA). Leczenie mitotanem i metyraponem dało wysoki odsetek pacjentów, u których poziom kortyzolu unormował się (mitotan: 81,8%, metyrapone: 75,9%), ale wart uwagi jest fakt, że często (83,6% przypadków) stosuje się terapię łączoną z radioterapią. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub braku efektu leczenia można rozważyć alternatywną terapię medyczną lub terapię skojarzoną.

Bezpieczeństwo

W publikacji Daniel 2015 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo działania metyraponu w kontrolowaniu nadmiaru kortyzolu u pacjentów z zespołem Cushinga. W zakresie bezpieczeństwa odnotowano, iż zdarzenia niepożądane wystąpiły u 25% pacjentów i były to przeważnie: łagodne zaburzenia żołądkowo-jelitowe (23%) i zawroty głowy (7%). Zwykle w ciągu 2 tygodni od wprowadzenia leczenia metyraponem (średnia dawka metyraponu aplikowana pacjentom wynosiła 1600 mg) lub zwiększenia dawki, zdarzenia niepożądane ustępowały. Odsetek zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych dłużej niż 6 miesięcy wynosił 11% (4/38 pacjentów). Nie odnotowano ani jednego przypadku zgonu spowodowanego zdarzeniem niepożądanym. W 12 przypadkach (23%) podawanie metyraponu zostało chwilowo lub trwale zatrzymane, ponieważ w 11/12 przypadków zauważono znaczną poprawę w ustąpieniu objawów zespołu Cushinga, zaś w 1 przypadku objawy utrzymywały się nadal, ale stały się mniej nasilone.

Działania niepożądane metyraponu na podstawie danych pochodzących z dokumentacji PSUR o zidentyfikowanym ryzyku to: niedoczynność nadnereczy oraz nadciśnienie tętnicze. Do ryzyka potencjalnego zaliczono natomiast: niewydolność szpiku, alergiczne zapalenie skóry i zakażenia oportunistyczne.

Zgodnie z ChPL do często występujących działań niepożądanych metyraponu należą: zawroty głowy, sedacja, ból głowy, obniżenie ciśnienia tętniczego, nudności oraz wymioty.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Produkt leczniczy Metopirone (metyraponum) nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA). Wskazany produkt leczniczy może być sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Na podstawie danych uzyskanych z bazy leków, uzyskano informację na temat aktualnej ceny metyraponu. (<http://bazalekow.leksykon.com.pl/informacja-o-leku-Metopirone-27318387.html>, dostęp: 5.12.2019 r.), która wynosi: 1190 zł za opakowanie (50 tabletek).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt dla NFZ refundacji 3 miesięcy terapii lekiem Metopirone (300 kapsułek miękkich, rzeczywisty czas leczenia 12 tygodni) wynosi [REDAKTOWANE]. Przybliżony miesięczny koszt terapii Metopirone, (według wniosku dołączonego do zlecenia MZ) w ilości: 100 kapsułek/2 op./miesiąc wynosi [REDAKTOWANE].

Koszt ten jest zbliżony do kosztu terapii oszacowanej na podstawie ceny leku dostępnej w bazie leków.

Na podstawie przeprowadzonych analiz uznano, że ze względu na brak dostępności części produktów leczniczych, a także brak szczegółowych danych klinicznych tj. dawkowania we wskazaniach off-label i niewielkie prawdopodobieństwo wykorzystania pozostałych alternatywnych terapii u wnioskowanego pacjenta, odstąpiono od szacowania ich kosztów.

3. Przedmiot i historia zlecenia

3.1 Zlecenie Ministra Zdrowia

Pismem znak PLD.46434.4782.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 21.11.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Metopirone (metyrapon), kapsułki miękkie, 250 mg

we wskazaniu: zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24.3). W załączniku do zlecenia doprecyzowano, że pacjent dotychczas leczony był analogami somatostatyny i metyraponem. Obraz kliniczny przemawia za rozpoznaniem neuroendokrynnego nowotworu o nieokreślonym punkcie wyjścia z przerzutami do wątroby; ze względu na nacieki nowotworowe nie jest możliwe wykonanie obustronnej adrenalectomii.

3.2 Historia korespondencji

W dniu 3.12.2019 r. przesłano formularz z zestawem pytań dotyczących stanu zdrowia pacjenta do:

[REDAKTOWANE]

Otrzymano odpowiedź od lekarza prowadzącego. Ponadto z lekarzem prowadzącym chorego kontaktowano się telefonicznie.

W dniu 2.12.2019 r. wysłano prośbę o wydanie opinii dotyczącej przedmiotowego zlecenia Ministra Zdrowia do 6 ekspertów klinicznych:

- Prof. dr hab. Andrzeja Lewińskiego - Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
- Dr hab. n. med. Pawła Guta - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii

[REDAKTOWANE]

Nie otrzymano opinii od żadnego eksperta.

3.3 Informacje o pacjencie, którego dotyczy wniosek o RDTL

Zgodnie z przedmiotowym zleceniem MZ, wnioskowana terapia dotyczy „leczenia pacjenta z zespołem ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24.3), leczonego dotychczas analogami somatostatyny i metyraponem. Obraz kliniczny pacjenta przemawia za rozpoznaniem neuroendokrynnego nowotworu o nieokreślonym punkcie wyjścia z przerzutami do wątroby. Ze względu na nacieki nowotworowe nie jest możliwe przeprowadzenie obustronnej adrenalectomii”.

Ponadto uzyskano dodatkowe informacje w drodze kontaktu z lekarzem prowadzącym pacjenta:

„W badaniach obrazowych wykonanych przed hospitalizacją stwierdzono: przerzuty w wątrobie, zmianę ogniskową w trzustce, zmiany w obu nadnerczach oraz podejrzenie zmian nowotworowych w płucach. Na podstawie biopsji gruboigłowej zmian w wątrobie postawiono rozpoznanie raka neuroendokrynnego G3 trzustki. Z uwagi na niepoddającą się leczeniu hipokaliemię, pacjentki nie zakwalifikowano do operacji resekcji guza trzustki (czerwiec 2019 r.). U chorej włączono leczenie analogami somatostatyny (od czerwca 2019 r.). W trakcie hospitalizacji, na podstawie wykonanych badań i konsultacji, rozpoznano u chorej zespół Cushinga na podłożu ektopowego wydzielania ACTH przez tkanki nowotworowe. Pacjentka ma następujące

objawy ZC: hipokaliemia, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, otyłość brzuszna. Całość obrazu klinicznego przemawia za rozpoznaniem nowotworu neuroendokrynnego w fazie rozsiewu do wątroby o nieokreślonym punkcie wyjścia (rokowanie niekorzystne). Włączono terapię Metyraponem (lipiec 2019 r. celem obniżenia poziomu kortyzolu i przygotowania do operacji) i uzyskano zadowalającą poprawę kliniczną, wyrównanie dyselektolitemii oraz obniżenie kortyzolemii. Pacjentkę zakwalifikowano do obustronnej adrenalektomii, jako narządu efektorowego. Chorą operowano 15.07.2019 - nie usunięto prawego nadnercza ze względu na nieoperacyjny naciek nowotworowy. Po zabiegu chora w stanie ciężkim z niewydolnością oddechową leczona w Oddziale OIT- po uzyskaniu stabilizacji parametrów życiowych - przekazana na Oddział Chirurgii. Stopniowa poprawa stanu chorej. Podjęto również nieskuteczną próbę embolizacji prawego nadnercza. Wobec wyczerpania innych możliwości terapeutycznych zdecydowano o kontynuacji terapii metyraponem”.

Źródło: zlecenie MZ; korespondencja z lekarzem prowadzącym

3.4 Wcześniejsze i aktualne oceny Agencji

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 r., produkt leczniczy Metopirone nie jest finansowany ze środków publicznych.

Produkt leczniczy Metopirone był przedmiotem Agencji w latach 2013, 2015 i 2016. W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły Stanowisk Rady Przejrzystości i Rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania produktu Metopirone.

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 149/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.¹</p>	<p>„Rada uważa za <u>zasadne</u> wydawanie zgody na refundację produktu Metopirone (metyraponum) tabletki á 250 mg we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga.” <i>Wskazany produkt leczniczy jest sprowadzany zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 Prawo farmaceutyczne”.</i></p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>„Metopirone jest rzadko stosowany, ale skutecznie obniża poziom kortyzolu u pacjentów z ACTH-zależnym i ACTH-niezależnym zespołem Cushinga. Lek także jest przydatny w celach diagnostycznych (testy czynnościowe przysadki). Lek powinien być refundowany w razie wystąpienia konieczności importu docelowego”.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 95/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.²</p>	<p>„Prezes Agencji <u>rekomenduje</u> wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Metopirone (metyraponum), tabletki á 250 mg, we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację Metopirone (metyraponum), tabletki á 250 mg, we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga.</p> <p>Metopirone jest produktem leczniczym, skutecznie obniżającym poziom kortyzolu u pacjentów w przedmiotowych wskazaniach oraz lekiem przydatnym w celach diagnostycznych. Na temat finansowania preparatu Metopirone (metyraponum), tabletki á 250 mg, we wnioskowanych wskazaniach, wypowiedzieli się pozytywnie wszyscy eksperci”.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 r.³</p>	<p>„Rada Przejrzystości uznaje za <u>niezasadne</u> objęcie refundacją produktu leczniczego Metopirone (metyraponum) 250 mg (...) we wskazaniu: leczenie pacjentów z endogennym zespołem Cushinga, w ramach programu lekowego „Leczenie metyraponem pacjentów z hiperkortyzolemią (ICD-10 E24.0, E24.3, E24.8, E24.9)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>„Na negatywną opinię Rady wpływa brak analiz klinicznej i ekonomicznej w porównaniu z ketokonazole; brak tego porównania jest rażący, gdyż wnioskodawca jest producentem obydwu leków. Endogenny</p>

¹ http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/152/SRP/U_21_370_130729_stanowisko_149_Metopirone.pdf

² http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/152/REK/RP%2095_2013_metopirone.pdf

³ http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/126/SRP/U_331_20160822_stanowisko_94_Metopirone_w_ref.pdf

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>zespół Cushinga jest schorzeniem o ciężkim przebiegu i złym rokowaniu. Podstawowym sposobem terapii jest leczenie chirurgiczne, które jednak nie zawsze jest możliwe, a niekiedy okazuje się nieskuteczne. Celem leczenia farmakologicznego, stosowanego w przygotowaniu do zabiegu chirurgicznego oraz w przypadkach niemożliwości lub nieskuteczności jego wykonania, jest obniżenie podwyższonego poziomu kortyzolu we krwi. Stosuje się w tym celu inhibitory steroidogenezy, do których przede wszystkim należy ketokonazol¹.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 55/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 r.¹</p>	<p>„Prezes Agencji <u>nie rekomenduje</u> objęcia refundacją produktu leczniczego Metopirone (metyraponum), 250 mg, kapsułki miękkie, 50 sztuk, we wskazaniu: endogenny zespół Cushinga”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne obejmowanie refundacją produktu leczniczego Metopirone.</p> <p>Przedstawione w załączonych analizach dowody nie są wystarczające, by móc wydać pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania metyraponu u pacjentów z zespołem Cushinga, gdyż analizy nie odpowiadają ocenianemu zagadnieniu w zakresie wyboru komparatora. Nie przedstawiono porównania skuteczności i bezpieczeństwa metyraponu względem ketokonazolu, który jest właściwym komparatorem leku Metopirone w ocenianym wskazaniu.</p> <p>Nie przedstawiono dowodów na kosztową efektywność metyraponu względem ketokonazolu. Należy podkreślić, że wyniki obliczeń wnioskodawcy, które dotyczą porównania z najlepszą opieką wspomagającą wskazują na (...) brak efektywności kosztowej leku Metopirone”.</p>

¹ http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/126/REK/RP_55_2016_Metopirone.pdf

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

Zespół Cushinga (ZC) to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru glikokortykosteroidów (GKS).

Klasyfikacja według kodów ICD-10

- ✓ E24 Zespół Cushinga:
 - E24.0 Choroba Cushinga pochodzenia przysadkowego
 - E24.1 Zespół Nelsona
 - E24.2 Polekowy zespół Cushinga
 - E24.3 Zespół zależny od ektopowego wydzielania ACTH
 - E24.4 Zespół pseudo-Cushinga u alkoholików
 - E24.8 Zespół Cushinga, inny
 - E24.9 Zespół Cushinga, nieokreślony

Zespół Cushinga (ZC) klasyfikowany jest następująco:

1. Endogenny ZC – postać wywołana nadmiernym wydzielaniem glikokortykosteroidów niezależnie od przyczyny tego zaburzenia

- ✓ Postać zależna od hormonu adrenokortykotropowego ACTH (wywołana nadmierną sekrecją ACTH; 80-85% przypadków) (80–85% przypadków);
 - choroba Cushinga: nadmierna sekrecja ACTH przez przysadkę (postać przysadkowa) (70%)
 - zespół ektopowego wydzielania ACTH (guz o lokalizacji pozaprzysadkowej) (12%)
 - zespół ektopowego wydzielania CRH (rzadko)
- ✓ Postać niezależna od ACTH (wywołana autonomiczną nadczynnością kory nadnerczy) (15–20%)
 - autonomiczny guz lub mnogie guzy kory nadnerczy (gruczolak/rak) (10%)
 - zmiany rozrostowe nadnerczy (rozrost mikroguzkowy i rozrost makroguzkowy) (8%)
 - aktywująca mutacja receptora melanokortyny MC2 (rzadko)

2. Egzogenny ZC (postać wywołana podawaniem glikokortykosteroidów).

W nawiasach podano częstość występowania zespołu Cushinga.

Źródło: Zgliczyński 2011, Zgliczyński 2008, Orphanet 2016

Wyróżnia się również subkliniczny zespół Cushinga, wywołany nadmiernym wydzielaniem kortyzolu przez guz nadnercza (powodujący zmniejszone wydzielanie przez nadnercze przeciwległe), w którym charakterystyczny zespół objawów nie występuje.

Epidemiologia

Endogenny zespół Cushinga stanowi rzadką grupę objawów, oszacowany wskaźnik chorobowości w Europie wynosi 4 przypadki na 100 000 populacji ogólnej. Zespół Cushinga zależny od ACTH stanowi 80–85% przypadków endogennego ZC, z czego 75–80% to przypadki choroby Cushinga, natomiast 15–25% przypadków jest zależne od ektopowego wydzielania ACTH. Choroba Cushinga występuje częściej u kobiet, w stosunku 3–4:1, natomiast zespół ektopowego wydzielania ACTH nie jest zależny od płci (Lirov 2018).

Nie odnaleziono informacji na temat epidemiologii zespołu Cushinga zależnego od ACTH w populacji Polskiej. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące całkowitej liczby pacjentów powyżej 12 roku życia z wybranymi rozpoznaniemami.

Tabela 2. Całkowita liczba pacjentów w latach 2015-2017 z rozpoznaniem wg ICD-10: E24, E24.0, E24.3, E24.8, E24.9 na podstawie danych NFZ.

Rozpoznanie (kod ICD-10)	Rok		
	2015	2016	2017
E24: Zespół Cushinga	904	961	768
E24.0: Choroba Cushinga pochodzenia przysadkowego	548	582	508
E24.3: Zespół zależny od ektopowego wydzielania ACTH	34	51	40
E24.8: Zespół Cushinga, inny	322	332	215
E24.9: Zespół Cushinga, nieokreślony	5	3	3

Etiologia i patogeneza

Najczęstszą przyczyną zespołu Cushinga jest przyjmowanie leków glikokortykosteroidowych (egzogenny ZC) oraz nadmiernego wydzielania GKS przez nadnercza (endogenny ZC). Klasyfikacja ZC na podstawie etiologii została przedstawiona poniżej.

- Endogenny zespół Cushinga:
 - Zespół Cushinga zależny od ACTH (wtórna nadczynność nadnerczy):
 - postać przysadkowa (nadmierne wytwarzanie ACTH przez przysadkę) – czyli choroba Cushinga (najczęstsza przyczyna, ok. 70% przypadków endogennego ZC),
 - zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (znacznie rzadziej),
 - zespół ektopowego wydzielania CRH (najrzadziej).
 - Niezależny od ACTH, czyli postać nadnerczowa (pierwotna nadczynność nadnerczy) stanowi 15-20 % przypadków endogennego ZC
 - autonomiczny guz albo mnogie guzy kory nadnerczy (gruczolak albo rak),
 - rozrost makroguzkowy nadnerczy,
 - rozrost mikroguzkowy nadnerczy.
- Egzogenny zespół Cushinga – spowodowany lekami glikokortykosteroidowymi.

Źródło: Bednarczuk et al. 2019, Szczeklik 2018

Obraz kliniczny

W rozpoznaniu schorzenia największą rolę pełnią badania laboratoryjne: podstawowe badania biochemiczne i hormonalne (stężenie kortyzolu, testy hamowania deksametazonem) oraz badania obrazowe (badania obrazowe przysadki i nadnerczy, RTG klatki piersiowej, kości, densytometria, scyntygrafia receptorowa).

Do klasycznych objawów zespołu Cushinga zaliczamy:

Objawy podmiotowe:

- ✓ ból i zawroty głowy; chwiejność emocjonalna: depresja, euforia, stany psychiatryczne;
- ✓ osłabienie mięśniowe, niska tolerancja wysiłku;
- ✓ osłabienie potencji u mężczyzn, zaburzenia miesiączkowania u kobiet;
- ✓ skłonność do zakażeń
- ✓ zwiększone pragnienie, wielomocz
- ✓ objawy wtórnej niedoczynności tarczycy
- ✓ zaburzenia widzenia;

Objawy przedmiotowe:

- ✓ otyłość typu centralnego, z otłuszczeniem tułowia i karku, poduszeczki tłuszczowe (okolice skroni, dołki nadobojczykowe); szczupłe kończyny;
- ✓ „księżycowata”, zaokrąglona twarz z rozszerzeniem naczyń i zaczerwienieniem;
- ✓ ścieńczenie skóry, skłonność do siniaczenia, wybroczyn
- ✓ zanik mięśni kończyn;
- ✓ nadciśnienie tętnicze

- ✓ objawy choroby niedokrwiennej serca;
- ✓ nadmierny apetyt;
- ✓ objawy choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy
- ✓ czerwono-sine, szerokie rozstępy na skórze brzucha, bioder oraz wokół dołów pachowych, łokciowych i podkolanowych;

Leczenie zespołu Cushinga zależne jest od etiologii schorzenia. Poza interwencją chirurgiczną (np. usunięcia gruczolaka przysadki) odpowiedniego leczenia wymagają również objawy ZC m.in. nadciśnienie tętnicze czy zaburzenia psychiczne.

Źródło: Szczeklik 2018, Zgliczyński 2011

Rokowanie

Nawet łagodna postać nieleczzonego ZC zwiększa 4-krotnie umieralność w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu chorób sercowo-naczyniowych i zakażeń. Po skutecznym zabiegu operacyjnym wiele objawów ZC (w tym nadciśnienie tętnicze i cukrzyca) ustępuje lub ulega złagodzeniu w ciągu 12 miesięcy. Pomimo tego, przez około 5 lat utrzymuje się ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych.

Źródło: Szczeklik 2018

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Metopirone (metyrapon), kapsułki miękkie, 250 mg, 50 kaps., kod EAN: 05909991185473
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	V04CD01 Środek diagnostyczny, badanie czynności przysadki
Substancja czynna	Metyrapon
Wnioskowane wskazanie	Zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: 24.3)
Dawkowanie	3x1 kapsułka
Droga podania	Doustna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Metopirone działa poprzez hamowanie syntezy adrenokortykosteroidu. Zmniejsza produkcję kortyzolu i kortykosteronu poprzez hamowanie reakcji 11b-hydroksylacji w korze nadnerczy. Usunięcie silnego hamującego sprzężenia zwrotnego wywieranego przez kortyzol powoduje zwiększenie produkcji hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) przez przysadkę. Ciągła blokada reakcji enzymatycznych prowadzących do produkcji kortyzolu i kortykosteronu powoduje znaczne zwiększenie wydzielania przez korę nadnerczy ich bezpośrednich prekursorów – 11-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 Metopirone jest stosowany w badaniu diagnostycznym w oparciu o te właściwości, z pomiarami stężenia 11-dezoksykortyzolu w osoczu i 17-OHCS w moczu jako wskaźn kiem odpowiedzi przysadkowego ACTH. Ponadto produkt leczniczy Metopirone może hamować biosyntezę aldosteronu powodując łagodną natriurezę.

Źródło: ChPL Metopirone, zlecenie MZ

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 4. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.07.2014 r. (URPL) Numer pozwolenia 21994 – Metopirone 250 mg, kapsułki miękkie
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Jako badanie diagnostyczne u pacjentów z niedoborem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i w diagnostyce różnicowej ACTH-zależnego zespołu Cushinga. W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.
Status leku sierocego	Brak danych*
Warunki dopuszczenia do obrotu	nd
Refundacja w Polsce	brak

*Lek Metopirone nie posiada statusu leku sierocego, jednak zespół Cushinga jest chorobą rzadką. Rozpowszechnienie endogennego ZC szacuje się na 1/26 000, a roczną zapadalność w Europie od 1/1 400 000 do 1/400 000 (źródło: Orphanet)

Źródło: ChPL Metopirone, zlecenie MZ

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z prośbą o opinię. W związku z krótkim terminem realizacji prac (5 dni roboczych) nie zgromadzono informacji niezbędnych do przedstawienia istotności stanu klinicznego.

6. Analiza kliniczna

6.1 Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i/lub wtórnych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Metopirone (metyraponum) u pacjentów z zespołem ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej dokonano przeszukiwania systematycznego w następujących bazach publikacji medycznych MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 2.12.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12. Selekcję badań wykonywało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (załącznik 12.2). W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Tabela 5. Kryteria włączenia publikacji

PICOS	Opis	Komentarz
Populacja	Pacjenci z zespołem ektopowego wydzielania ACTH (guz o lokalizacji pozaprzysadkowej) (ICD-10: E24.3)	Do analizy nie włączono badań, w których populacją byli pacjenci z chorobą Cushinga: nadmierna sekrecja ACTH (guz o lokalizacji przysadkowej). Kryterium włączenia stanowili pacjenci powyżej 18 r.ż.
Interwencja	Metopirone (metyraponum)	Do analizy nie włączono badań, w których interwencją był test z użyciem metyraponum.
Komparator	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	-
Typ badania	Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane badania kontrolne (RCT).	W przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych z metaanalizą lub bez oraz randomizowanych badań kontrolnych (RCT) włączone zostaną badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, do analizy zostałyby włączone prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych do analizy zostałyby włączone inne badania oraz opisy serii przypadków. Włączono publikacje pełnotekstowe dostępne w postaci pełnych tekstów w języku polskim oraz angielskim.

6.2 Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono dowodów z wyższych poziomów klasyfikacji, tj. przeglądy systematyczne lub badania RCT dotyczące oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania metyraponum w ocenianej populacji. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie retrospektywne: Daniel 2015 oraz osiem opisów przypadków, w których przedstawiono przebieg leczenia z zastosowaniem metyraponum u pacjentów z zespołem ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej i objawami charakterystycznymi dla zespołu Cushinga.

W drodze wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą Broersen 2018, którego celem było określenie skuteczności leczenia zespołu Cushinga w praktyce klinicznej w zakresie wydzielania kortyzolu, poprawy objawów klinicznych i jakości życia, a także porównanie terapii pod

kątem występowania działań niepożądanych. Charakterystykę przeglądu wraz z opisem wyników przedstawiono w Tabeli 9.

6.2.1 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono charakterystykę badania retrospektywnego włączonego do analizy.

Tabela 6. Charakterystyka badania Daniel 2015 włączonego do analizy klinicznej

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Daniel 2015 USA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Praca częściowo wspierana przez dotację z HRA Pharma.</p> <p><u>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</u> 1997–2013</p>	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa działania metyraponu w kontrolowaniu nadmiaru kortyzolu u pacjentów z Zespołem Cushinga.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe, jednonarodowe, retrospektywne. <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> monoterapia przedoperacyjna metyraponem za pomocą schematu dawkowania tj. dawka metyraponu była zwiększana zgodnie z odpowiedzią organizmu pacjenta na osiągnięcie celu biochemicznego dla poziomu kortyzolu (91% pacjentów) lub poprzez schemat blokowania i zastępowania, gdzie dawka metyraponu była szybko zwiększana w celu uzyskania blokady syntezy kortyzolu (9% pacjentów). Średni czas trwania terapii wyniósł 4 miesiące, monoterapia metyraponem jako druga linia leczenia za pomocą schematu dawkowania tj. dawka metyraponu była zwiększana zgodnie z odpowiedzią organizmu pacjenta na osiągnięcie celu biochemicznego dla poziomu kortyzolu (65% pacjentów) lub poprzez schemat blokowania i zastępowania, gdzie dawka metyraponu była szybko zwiększana w celu uzyskania blokady syntezy kortyzolu (35% pacjentów) (cel do osiągnięcia 150–300 nmol/L (10.9 µg/dL)). Średnia długość terapii wynosiła 17,1 miesiąca, długoterminowa monoterapia metyraponem (powyżej 6 miesięcy trwania terapii) za pomocą schematu dawkowania tj. dawka metyraponu była zwiększana zgodnie z odpowiedzią organizmu pacjenta na osiągnięcie celu biochemicznego dla poziomu kortyzolu lub poprzez schemat blokowania i zastępowania, gdzie dawka metyraponu była szybko zwiększana w celu uzyskania blokady syntezy kortyzolu (6 pacjentów otrzymało ten rodzaj 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, ze stwierdzonym Zespołem Cushinga, leczeni metyraponem między 1997 a 2013 rokiem, zidentyfikowani w elektronicznych i farmaceutycznych bazach danych. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n=195 pacjentów ze zdiagnozowanym Zespołem Cushinga (w tym 115 z chorobą Cushinga, 37 z zespołem ektopowego wydzielania ACTH, 43 z chorobą niezależną od ACTH (rak kory nadnerczy 10, gruczolak nerkowy 30 i niezależny od ACTH przerost nadnerczy 3)), wiek: średnia wieku 49,9 lat +/- 15,7 lat, pleć: kobiety (z chorobą Cushinga- 74%, z zespołem ektopowego wydzielania ACTH - 49%, z gruczolakiem nadnerczy - 86%, z rakiem kory nadnerczy - 80%), narodowość: Brytyjczycy (region Anglii i Walii) 	<ul style="list-style-type: none"> średnia krzywa dobową kortyzolu w surowicy (CDC – cortisol „day-curve”) (cel do osiągnięcia 150-300 nmol/L (10,9 µg/dL,)), wartość kortyzolu w surowicy (badanie poranne o godzinie 9:00) (poniżej 331 nmol/L (12,0 µg/dL)), wolny kortyzol w moczu (UFC – Urinary Free Cortisol) wolny kortyzol w moczu (UFC – Urinary Free Cortisol) poniżej górnej granicy normy (ULN - upper limit of normal) lub mniejszy od 600 nmol/L (21,7 µg/dL)

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>terapii w trakcie całego cyklu leczenia). Średnia długość trwania terapii wynosiła 18,6 miesiąca,</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia skojarzona metyraponem i glikokortykosteroidami. 29 pacjentów leczonych było kombinacją metyraponu i innych leków obniżających stężenie kortyzolu (głównie ketokonazolu lub mitotanu). 7 pacjentów otrzymało leczenie skojarzone od początku terapii, natomiast w 22 przypadkach terapię skojarzoną rozpoczęto po początkowym leczeniu metyraponem. <p><u>Komparator:</u> b.d.</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> b.d.</p>		

Tabela 7. Charakterystyka badań opisowych – opisy przypadków - włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Charakterystyka pacjenta
<p>Familiar 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Autorzy nie otrzymali żadnego wsparcia finansowego na badania, autorstwo, i/lub publikację tego artykułu.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: opis przypadku Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ketokonazol w celu kontroli poziomu kortyzolu. Z powodu hepatotoksyczności przerwano podawanie po 6 tygodniach terapii (dawka: 800 mg dziennie) • metyrapone w zwiększonej dawce do 3000 mg dziennie w dawkach podzielonych 	<p>31-letni mężczyzna z trwałym nadciśnieniem, cushingoidalnym fenotypem i potwierdzonym zespołem Cushinga zależnym od ACTH.</p> <p>Biopsja przeznosowa zmiany wykazała wydzielanie ACTH przez ONB (ang. olfactory neuroblastoma - nerwiak węchowy zarodkowy).</p> <p>Wcześniejsze leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjent odmówił operacji • chemioterapia neoadjuwantowa (etopozyd i cisplatyna w trzech cyklach) • radioterapia frakcjonowana (dawka promieniowania 50 Gy).
<p>Liu 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Publikacja wspierana była przez Robert Wood Johnson Foundation, Harold Amos Medical Faculty Development Program, Grant no. 71591 (Gabrielle Page-Wilson) and the NIH, Department of Health and Human Services, Public Health Service, Grant no. T32 DK 007271 (Minghao Liu)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy nie deklarują konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: opis przypadku Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hydrochlorotiazyd (brak inf. o dawce) • leczenie temozolomidem i kapecytabiną (brak inf. o dawce) • sekwencyjne leczenie radioembolizacją przerzutów wątrobowych • octreotide (brak inf. o dawce) • operacja nożem gamma • everolimus i lanreodyt (brak inf. o dawce) • deksametazon (1 mg/dzień) • spironolakon (50 mg 2x dziennie) • lewotyroksyna (50–75 mg/dzień) • ketokonazol (brak inf. o dawce) • metyrapone (brak inf. o dawce) 	<p>61-letnia pacjentka z chorobą Hashimoto, u której stwierdzono objawy hipokaliemii. Poziom kortyzolu wynosił 9,3 mcg/dL, a ACTH 19 pg/mL 5 lat wcześniej zdiagnozowano u niej przerzutowy neuroendokrynnny guz płuca. Prześwietlenie wykazało również uszkodzenie płuc i węzłów chłonnych oraz guza w wątrobie. Po dwóch latach pojawiły się kolejne przerzuty do wątroby, kręgosłupa, mózgu (okolice ciemieniowej), tkanki miękkiej ramienia, jajników i oczodołów. Poziom kortyzolu po przyjęciu do szpitala wynosił 48 mcg/dL natomiast ACTH 141 pg/mL.</p>
<p>Inoue 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d..</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p>	<p>Typ badania: opis przypadku Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaplanowana prawostronna adrenalectomia • blokery α- and β-adrenoceptorów: doxazosin (16 mg/dobę), następnie karwedilol (10 mg/dobę) z ciągłym 	<p>46-letni mężczyzna z: bólem głowy, szybką utratą masy ciała (10kg/rok), tachykardią (100 uderzeń/min.), nadmiernym poceniem się, wysokim nadciśnieniem (220/130 mmHg), hiperglikemią (stężenie glukozy w osoczu na czczo: 350 mg/dL, stężenie glikowanej albuminy: 23,6%, HbA1c: 8,3%). Brak fenotypu cushingoidalnego, hiperpigmentacji. Badania wstępne ujawniły: hipokaliemię (3,0</p>

Badanie	Metodyka	Charakterystyka pacjenta
<p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>wlewem r-ru soli fizjologicznej (200 ml/dobę)</p> <ul style="list-style-type: none"> metyrapone (500 mg/dobę) 15 dni po przyjęciu do szpitala 	<p>mEq/L), ciężkie odwodnienie bez cukrzycowej kwasicy ketonowej i dysfunkcji wątroby.</p> <p>Tomografia komputerowa wykazała obecność 6 cm guza prawego nadnercza.</p> <p>Badania laboratoryjne wskazywały podwyższony poziom ACTH w osoczu (270,5 pg/mL) i poziom kortyzolu w surowicy (32,3 µg/dL w godz. porannych) z bardzo wysokim stosunkiem ACTH/kortyzolu ($8,4 \times 10^{-4}$), sugerując hiperkortyzolemię wywołowaną przez ACTH.</p>
<p>Iwayama_2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Autorzy oświadczają, że nie posiadają środków finansowych na badania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: opis przypadku Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> metyrapon hydrokortyzon (3 dnia) imipenem/Cilastatin (1 g/dzień, 3–12 dni) i octan kaspofunginy (50 mg/dobę, dni 5–20) jako leki przeciwdrobnoustrojowe i przeciwgrzybicze zaplanowano zabieg chirurgiczny usunięcia guza płuc 	<p>71-letnia kobieta z objawami ogólnego zmęczenia, otyłością typu centralnego i upośledzoną tolerancją glukozy; rozpoznano zespół Cushinga [stężenie ACTH 192,9 pg/ml (norma: 7,2–63,3 pg/ml), kortyzolu 73,1 µg/dL (norma: 6,4–21,0 µg/dL)]. Tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazała guz o wymiarach 26,6 × 22,9 × 30,0 mm w górnym płacie lewego płuca. Nie stwierdzono powiększenia nadnerczy.</p>
<p>Seki 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> b.d.</p>	<p>Typ badania: opis przypadku Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> deksametazon (1 mg/dzień oraz 8 mg/dzień) metyrapone (dawka nieznana) przez 7 miesięcy hydrokortyzon (przepisane przez lekarza 15 mg/dzień, pacjentka przyjmowała większą dawkę: 25 mg/dzień wbrew zaleceniom lekarza) metyrapone (250 mg/dzień) deksametazon (1 mg/dzień) metyrapone (250 mg/dzień) oraz deksametazon (30 mg/dzień) przez 7 miesięcy metyrapone (250 mg/dzień) i deksametazon (1 mg/dzień) przez 7 miesięcy 	<p>71-letnia kobieta z obrzękiem twarzy i nóg i pogarszającym się, bezbolesnym obrzękiem ciastowatym. Stężenie ACTH i kortyzolu w ciągu ostatnich 4 lat było podwyższone. Rozpoznano u niej cykliczny zespół Cushinga. Podczas fazy hiperkortyzolemii, ani niska, ani wysoka dawka deksametazonu nie obniżyła poziomu ACTH i kortyzolu. Codzienna terapia metyraponem zmniejszała stężenie kortyzolu i ACTH w osoczu podczas każdej fazy hiperkortyzolemii. Po szóstej remisji fazy hiperkortyzolemicznej przyjmowała 25 mg hydrokortyzonu przez 4 tygodnie co spowodowało rozwój hiperkortyzolemii zależnej od ACTH. Leczenie 1 mg deksametazonu stopniowo zwiększało zarówno stężenie ACTH, jak i kortyzolu w osoczu w ciągu 2 tygodni, czego efektem była ósma faza hiperkortyzolemii. Leczenie przy użyciu kombinacji deksametazonu i metyraponu nie zwiększyło stężenia ACTH lub kortyzolu w osoczu i skutecznie zapobiegło rozwojowi hiperkortyzolemii zależnej od ACTH.</p>
<p>Rajeev 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy nie deklarują konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: opis przypadku Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> konwencjonalna chemioterapia cytotoksyczna streptozocyną, 5-fluorouracyłem i doksorubicyną, z zastosowaniem metyraponu w celu kontrolowania hiperkortyzolemii 	<p>34 letni pacjent, u którego stwierdzono senność, uogólnione osłabienie kończyn górnych i dolnych oraz znaczny przyrost masy ciała. Niedawno rozpoznano u niego cukrzycę typu 2 i rozpoczęto podawanie insuliny w dawce 30 jednostek dwa razy na dobę. U pacjenta rozpoznano również guz neuroendokryny trzustki (pNET - pancreatic neuroendocrine tumour). Poziom kortyzolu u pacjenta wynosił 2003 nmol/L, a ACTH 50 pmol/L</p>
<p>Schalin-Jantii 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> b.d.</p>	<p>Typ badania: opis przypadku Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> metyrapone (250 mg/dzień) operacja usunięcia guza grasicy 	<p>41 letni pacjent rasy kaukaskiej z ostrym zespołem Cushinga. Pacjent zgłosił pojawienie się zaczerwienienia i obrzęku twarzy, obrzęk kostek, osłabienie mięśni, przyrost masy ciała, zmęczenie i zaburzenia snu. Poziom kortyzolu u pacjenta wynosił 1938 nmol/l, a poziom ACTH 4425 ng/l.</p>
<p>Kondo 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>Typ badania: opis przypadku Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> metyrapone (759 mg/dobę) przez 3 miesiące 	<p>64-letnia kobieta z zespołem ektopowego wydzielania ACTH przez guz neuroendokryny trzustki z przerzutami do wątroby. Badania endokrynologiczne wykazały istotnie podwyższone stężenia</p>

Badanie	Metodyka	Charakterystyka pacjenta
<u>Konflikt interesów:</u> b.d.	<ul style="list-style-type: none"> konwencjonalna chemoembolizacja przezciętnicza i leczenie analogami somatostatyny: LAR (ang. octreotide long-acting release) (20 mg/miesiąc) TACE (ang. Transarterial Chemoembolization): 100 mg cysplatin + 20–30 mg epirubicin hydrochloride + 2–3,5 ml lipiodol dawkowano z odstępami od 4 do 6 tyg. 	ACTH (735,0 pg/mL) i kortyzolu (34,7 µg/dL) związane z hipokaliemią (2,7 mEq/L), cukrzycą i typowymi cechami zespołu Cushinga. Wcześniejsze leczenie: - insulina 32 j./dobę

Tabela 8. Charakterystyka i wyniki przeglądu systematycznego

Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																																																																														
Broersen 2018 <u>Źródła finansowania:</u> Badanie to nie otrzymało żadnej konkretnej dotacji od żadnej agencji finansującej w sektorze publicznym, komercyjnym lub non-profit.																																																																																																																
<p><u>Cel:</u> - określenie skuteczności leczenia zespołu Cushinga w praktyce klinicznej w zakresie wydzielenia kortyzolu, poprawy objawów klinicznych i jakości życia. - porównanie terapii medycznych pod kątem występowania działań niepożądanych.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa i ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> marzec 2017 r.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy deklarują, że nie mają konfliktu interesów.</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z Zespołem Cushinga</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> randomizowane badania kontrolne (RCT) i badania kohortowe, w których oceniano skuteczność zatwierdzonego przez FDA/EMA leczenia zespołu Cushinga, de novo lub z utrzymującą się lub nawracającą chorobą, randomizowane badania kontrolne (RCT) i badania kohortowe, w których oceniano skuteczność kabergoliny, ketokonazolu, metyraponu, mitotanu, pasyreotydu i mifepistonu w leczeniu zespołu Cushinga. publikacje w języku angielskim. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> badania, w których uczestnicy nie byli podzieleni na podgrupy pacjentów z zespołem Cushinga. badania obejmujące tylko dzieci (wiek <18 lat). <p><u>Interwencja:</u> farmakologiczne leczenie zespołu Cushinga</p>	<p><u>Włączone badania:</u> N=35 (lata 1971–2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 badań (interwencja: leczenie mitotaniem) - 2 badania (interwencja: leczenie pasyreotydem) - 3 badania (interwencja: leczenie kabergoliną) - 8 badań (interwencja: leczenie ketokonazolem) - 5 badań (interwencja: leczenie metyraponem) - 2 badania (interwencja: leczenie mifepistonem) - 10 badań (interwencja: leczenie skojarzone). <p><u>Populacja:</u> 1520 pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek: średni wiek pacjentów zawierał się w przedziale 32,2–60 lat pleć: kobiety (21,7–95%), mężczyźni (5%) <p><u>Interwencja:</u> farmakologiczne leczenie zespołu Cushinga <u>Komparator:</u> brak leczenia.</p> <p><u>Wyniki metaanalizy uwzględniające różną etiologię zespołu Cushinga:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Etiologie: przysadkowa, rakowa, ektopowa, inna niż rak nadnerczy</th> <th colspan="2">Ektopowe wydzielanie ACTH w ZC</th> </tr> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Procent wystąpienia danego punktu końcowego</th> <th>95%CI</th> <th>Procent wystąpienia danego punktu końcowego</th> <th>95%CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Normalizacja poziomu kortyzolu za pomocą:</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mitotan</td> <td>61,6</td> <td>51,8; 71,0</td> <td>83,3</td> <td>64,5; 96,8</td> </tr> <tr> <td>Pasireotide</td> <td>81,8</td> <td>75,4; 87,6</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> </tr> <tr> <td>Cabergoline</td> <td>41,1</td> <td>32,7; 49,8</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> </tr> <tr> <td>Ketokonazole</td> <td>35,7</td> <td>24,6; 47,6</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> </tr> <tr> <td>Metyrapone</td> <td>49,3</td> <td>42,6; 56,0</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> </tr> <tr> <td>Mifepristone</td> <td>75,9</td> <td>57,5; 90,9</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> </tr> <tr> <td>Skojarzona terapia</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> </tr> <tr> <td>Skojarzona terapia</td> <td>67,8</td> <td>51,9; 81,9</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> </tr> <tr> <td>Leczenie w I linii</td> <td>49,4</td> <td>41,3; 57,5</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> </tr> <tr> <td>Leczenie w II linii</td> <td>48,6</td> <td>41,2; 56,1</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> </tr> <tr> <td>Leczenie adjuwantowe:</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Brak innego leczenia</td> <td>52,7</td> <td>40,1; 65,1</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> </tr> <tr> <td>Terapia skojarzona</td> <td>67,8</td> <td>51,9; 81,9</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> </tr> <tr> <td>Radioterapia</td> <td>83,6</td> <td>75,5; 90,4</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> </tr> <tr> <td>Działania niepożądane:</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Łagodne:</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mitotan</td> <td>40,2</td> <td>27,4; 53,8</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> </tr> <tr> <td>Mitotan</td> <td>68,5</td> <td>59,1; 77,2</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> </tr> <tr> <td>Pasireotide</td> <td>58,3</td> <td>51,4; 65,1</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> </tr> </tbody> </table>	Etiologie: przysadkowa, rakowa, ektopowa, inna niż rak nadnerczy			Ektopowe wydzielanie ACTH w ZC		Punkt końcowy	Procent wystąpienia danego punktu końcowego	95%CI	Procent wystąpienia danego punktu końcowego	95%CI	Normalizacja poziomu kortyzolu za pomocą:					Mitotan	61,6	51,8; 71,0	83,3	64,5; 96,8	Pasireotide	81,8	75,4; 87,6	b.d.	b.d.	Cabergoline	41,1	32,7; 49,8	b.d.	b.d.	Ketokonazole	35,7	24,6; 47,6	b.d.	b.d.	Metyrapone	49,3	42,6; 56,0	b.d.	b.d.	Mifepristone	75,9	57,5; 90,9	b.d.	b.d.	Skojarzona terapia	-	-	b.d.	b.d.	Skojarzona terapia	67,8	51,9; 81,9	b.d.	b.d.	Leczenie w I linii	49,4	41,3; 57,5	b.d.	b.d.	Leczenie w II linii	48,6	41,2; 56,1	b.d.	b.d.	Leczenie adjuwantowe:					Brak innego leczenia	52,7	40,1; 65,1	b.d.	b.d.	Terapia skojarzona	67,8	51,9; 81,9	b.d.	b.d.	Radioterapia	83,6	75,5; 90,4	b.d.	b.d.	Działania niepożądane:					Łagodne:					Mitotan	40,2	27,4; 53,8	b.d.	b.d.	Mitotan	68,5	59,1; 77,2	b.d.	b.d.	Pasireotide	58,3	51,4; 65,1	b.d.	b.d.
Etiologie: przysadkowa, rakowa, ektopowa, inna niż rak nadnerczy			Ektopowe wydzielanie ACTH w ZC																																																																																																													
Punkt końcowy	Procent wystąpienia danego punktu końcowego	95%CI	Procent wystąpienia danego punktu końcowego	95%CI																																																																																																												
Normalizacja poziomu kortyzolu za pomocą:																																																																																																																
Mitotan	61,6	51,8; 71,0	83,3	64,5; 96,8																																																																																																												
Pasireotide	81,8	75,4; 87,6	b.d.	b.d.																																																																																																												
Cabergoline	41,1	32,7; 49,8	b.d.	b.d.																																																																																																												
Ketokonazole	35,7	24,6; 47,6	b.d.	b.d.																																																																																																												
Metyrapone	49,3	42,6; 56,0	b.d.	b.d.																																																																																																												
Mifepristone	75,9	57,5; 90,9	b.d.	b.d.																																																																																																												
Skojarzona terapia	-	-	b.d.	b.d.																																																																																																												
Skojarzona terapia	67,8	51,9; 81,9	b.d.	b.d.																																																																																																												
Leczenie w I linii	49,4	41,3; 57,5	b.d.	b.d.																																																																																																												
Leczenie w II linii	48,6	41,2; 56,1	b.d.	b.d.																																																																																																												
Leczenie adjuwantowe:																																																																																																																
Brak innego leczenia	52,7	40,1; 65,1	b.d.	b.d.																																																																																																												
Terapia skojarzona	67,8	51,9; 81,9	b.d.	b.d.																																																																																																												
Radioterapia	83,6	75,5; 90,4	b.d.	b.d.																																																																																																												
Działania niepożądane:																																																																																																																
Łagodne:																																																																																																																
Mitotan	40,2	27,4; 53,8	b.d.	b.d.																																																																																																												
Mitotan	68,5	59,1; 77,2	b.d.	b.d.																																																																																																												
Pasireotide	58,3	51,4; 65,1	b.d.	b.d.																																																																																																												

Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski				
	<p>Komparator: brak leczenia.</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> skuteczność leczenia zespołu Cushinga, <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba zdarzeń niepożądanych (łagodnych lub ciężkich): <ul style="list-style-type: none"> za ciężkie działania niepożądane uznano te, które wymagały dostosowania terapii lub przerwania leczenia, a także wszystkie działania niepożądane określone przez autorów jako ciężkie. za łagodne działania niepożądane uznano te, które nie zostały sklasyfikowane jako poważne. 	Cabergoline	24,0	14,4; 35,1	b.d.	b.d.
		Ketoconazole	-	-	b.d.	b.d.
		Metyrapone	32,2	16,3; 50,3	b.d.	b.d.
		Mifepristone	-	-	b.d.	b.d.
		Terapia skojarzona	25,5	7,6; 48,5	b.d.	b.d.
		Ciężkie:	16,2	10,1; 23,3	b.d.	b.d.
		Mitotan	28,4	19,0; 40,1	b.d.	b.d.
		Pasireotide	15,7	10,9; 21,2	b.d.	b.d.
		Cabergoline	4,8	0,5; 11,9	b.d.	b.d.
		Ketoconazole	18,8	13,5; 24,6	b.d.	b.d.
		Metyrapone	27,1	12,2; 44,7	b.d.	b.d.
		Mifepristone	-	-	b.d.	b.d.
		Terapia skojarzona	20,9	13,6; 29,2	b.d.	b.d.
		Wynik ciężkiego zdarzenia niepożądanego:				
		Terapia dostosowana do pacjenta	23,6	10,0; 40,4	b.d.	b.d.
		Terapia przerwana	8,5	2,8; 16,3	b.d.	b.d.

Średni czas obserwacji wynosił od 2 tygodni do 11,5 lat.

Podsumowanie wyników przeglądu systematycznego:

- łagodne działania niepożądane zgłaszano u 40,2% pacjentów w populacji z zespołem Cushinga i etiologią inną niż rak nadnerczy, zaś ciężkie działania niepożądane w tej populacji obserwowano u 16,2% pacjentów po leczeniu;

- z powodu braku wystarczających danych nie przeprowadzono metaanalizy dla punktów końcowych tj.: poprawa w zakresie objawów klinicznych zespołu Cushinga lub poprawy jakości życia;

- różnice w skuteczności leczenia produktami leczniczymi oraz dotyczące zdarzeń niepożądanych między różnymi grupami pacjentów (różne etiologie choroby) były niewielkie. Jedynie w przypadku pacjentów z ektopowym zespołem Cushinga, odsetek pacjentów, którzy osiągnęli normalizację poziomu kortyzolu był wyższy (83,3%) niż w pozostałych populacjach etiologicznych (61,6%).

- porównując zastosowanie różnych produktów leczniczych w poszczególnych grupach pacjentów wydaje się, że wysoki odsetek pacjentów, u których nastąpiła normalizacja poziomu kortyzolu jest proporcjonalna do wysokiego odsetka pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi. Jednak wszystkie zastosowane dawki leków mieściły się w granicach zalecanych przez Europejską Agencję Leków (EMA) oraz Agencję Żywności i Leków (FDA).

- leczenie mitotaniem i metyraponem dało wysoki odsetek pacjentów, u których poziom kortyzolu unormował się (mitotan: 81,8%, metyrapone: 75,9%), ale wart uwagi jest fakt, że często (83,6% przypadków) stosuje się terapię łączoną z radioterapią.

- stosowanie leku w skojarzeniu lub dawkowanie sukcesywne, zwiększa prawdopodobieństwo powodzenia leczenia, tj. normalizacji poziomu kortyzolu. Sugeruje to, że wrażliwość na różne produkty lecznicze może się różnić w zależności od pacjenta.

- nie wykazano żadnej różnicy w zakresie normalizacji poziomu kortyzolu między pacjentami stosującymi leki w I linii leczenia a lekami w II linii, co sugeruje, że skuteczność innych leków jest niezależna od zastosowanych metod leczenia.

- na podstawie wyników metaanalizy można stwierdzić, że stosowane leki indukują skutecznie normalizację kortyzolu u dużego odsetka pacjentów.

- w oparciu o wyniki, leki zastosowane w poszczególnych populacjach (w zależności od etiologii) można uznać za alternatywę dla: operacji przysadki u pacjentów z chorobą Cushinga z przeciwwskazaniami do operacji, pacjentów z nawrotem choroby po operacji oraz pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do zabiegu operacyjnego. Dla pacjentów z chorobą Cushinga operacja przysadki pozostaje leczeniem pierwszego wyboru. W przypadku innych etiologii zespołu Cushinga nie ma obecnie wystarczających dowodów, aby zalecić stosowanie leczenia w celu obniżenia poziomu kortyzolu. Jednak sugeruje się, że proponowane leki mają podobną skuteczność w normalizacji poziomów kortyzolu dla wszystkich etiologii zespołu Cushinga. Nie ma dowodów na to, który lek należy najpierw zastosować.

- w przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub braku efektu leczenia można rozważyć alternatywną terapię medyczną lub terapię skojarzoną.

- w oparciu o obecne badanie mitotan lub metyrapon wydają się być najbardziej skuteczne w normalizacji poziomu kortyzolu, ale także wywołują największy odsetek zdarzeń niepożądanych u pacjentów.

6.3 Wyniki

6.3.1 Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 9. Szczegółowy opis wyników leczenia (badanie retrospektywne Daniel 2015)

Interwencja	Punkty końcowe	Liczba pacjentów	Wyniki przed leczeniem	Wyniki w trakcie leczenia	Wyniki w ostatnim przeglądzie leczenia
Monoterapia metyraponem wyniki łączne	Średnia krzywa dobową kortyzolu (CDC)	91	722,9 nmol/L (26.2 µg/dL)	396.4 nmol/L (14.4 µg/dL) p< 0,0001	348.6 nmol/L (12.6 µg/dL) p< 0,0001
	Wartość kortyzolu w surowicy (badanie poranne o godzinie 9:00)	123	882,9 nmol/L (32.0 µg/dL)	527.8 nmol/L (19.1 µg/dL) p< 0,0001	491.1 nmol/L (17.8 µg/dL) p< 0,0001
	24-godzinny wolny kortyzol w moczu (UFC)	37	1483 nmol/24 h (537 µg/24 h)	1070 nmol/24 h (388 µg/24 h) p= 0,588	453 nmol/24 h (164 µg/24 h) p= 0,003
Monoterapia przedoperacyjna metyraponem	Średnia krzywa dobową kortyzolu (CDC)	70	691,5 nmol/L (25.1 µg/dL)	407,7 nmol/L (14.8 µg/dL) p< 0,0001	351,5 nmol/L (12,7 µg/dL) p< 0,0001
	Wartość kortyzolu w surowicy (badanie poranne o godzinie 9:00)	82	779,7 nmol/L (28.3 µg/dL)	508,0 nmol/L (18.4 µg/dL) p< 0,0001	495.6 nmol/L (18,0 µg/dL) p< 0,0001
	24-godzinny wolny kortyzol w moczu (UFC)	25	1318 nmol/24 h (478 µg/24 h)	1049 nmol/24 h (380 µg/24 h) p= 0,704	525 nmol/24h (190 µg/24 h) p= 0,008

Monoterapia metyraponem jako druga linia leczenia	Średnia krzywa dobową kortyzolu (CDC)	12	478,5 nmol/L (17,3 µg/dL)	311,0 nmol/L (11,3 µg/dL) p= 0,001	248,9 nmol/L (9,0 µg/dL) p= 0,001
	Wartość kortyzolu w surowicy (badanie poranne o godzinie 9:00)	17	659,6 nmol/L (23,9 µg/dL)	361,3 nmol/L (13,1 µg/dL) p= 0,0001	281,3 nmol/L (10,2 µg/dL) p = 0,002
Długoterminowa monoterapia metyraponem (powyżej 6 miesięcy trwania terapii)	Średnia krzywa dobową kortyzolu (CDC)	24	451,4 nmol/L (16,4 µg/dL)	339,5 nmol/L (12,3 µg/dL) p= 0,07	366,2 nmol/L (13,3 µg/dL) p= 0,35
	Wartość kortyzolu w surowicy (badanie poranne o godzinie 9:00)	31	734,2 nmol/L (26,6 µg/dL)	428,2 nmol/L (15,5 µg/dL) p< 0,0001	38,5 nmol/L (13,9 µg/dL) p< 0,0001
Terapia skojarzona metyraponem I gl kokortykosteroidami	Średnia krzywa dobową kortyzolu (CDC)	17	830,8 nmol/L (30,1 µg/dL)	314,2 nmol/L (11,4 µg/dL) p< 0,0001	278,7 nmol/L (10,1 µg/dL) p< 0,0001
	Wartość kortyzolu w surowicy (badanie poranne o godzinie 9:00)	20	1149 nmol/L (41,6 µg/dL)	522,9 nmol/L (19,0 µg/dL) p< 0,0001	471,9 nmol/L (17,1 µg/dL) p= 0,003

Podsumowanie analizy skuteczności i bezpieczeństwa (Daniel 2015):

Odnotowano istotny statystycznie, znaczący spadek poziomu kortyzolu u pacjentów leczonych monoterapią metyraponem. W przypadku pomiaru średniej krzywej dobowej kortyzolu średni wynik przed leczeniem wynosił 722,9 nmol/L (26,2 µg/dL) natomiast w ostatnim przeglądzie leczenia wynik ten wynosił 348,6 nmol/L (12,6 µg/dL), p< 0,0001. Wartość kortyzolu w surowicy (badanie poranne o 9:00) przed leczeniem metyraponem wynosiła 882,9 nmol/L (32,0 µg/dL), gdy w ostatnim przeglądzie leczenia spadła ona do 491,1 nmol/L (17,8 µg/dL), p< 0,0001. W przypadku pomiaru 24-godzinnej wolnej kortyzolu w moczu jego poziom przed leczeniem wynosił 1483 nmol/24 h (537 µg/24 h), a w ostatnim przeglądzie 453 nmol/24 h (164 µg/24 h), p= 0,003.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 25% pacjentów i były to przeważnie: łagodne zaburzenia żołądkowo-jelitowe (23%) i zawroty głowy (7%). Zwykle w ciągu 2 tygodni od wprowadzenia leczenia metyraponem lub zwiększenia dawki, ustąpiły. Odsetek zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych dłużej niż 6 miesięcy wynosił 11% (4/38 pacjentów). Nie odnotowano ani jednego przypadku zgonu spowodowanego zdarzeniem niepożądanym. Średnia dawka metyraponu aplikowana pacjentom wynosiła 1600 mg.

W 12 przypadkach (23%) podawanie metyraponu zostało chwilowo lub trwale zatrzymane, ponieważ w 11/12 przypadków zauważono znaczną poprawę w ustąpieniu objawów zespołu Cushinga, zaś w 1 przypadku objawy utrzymywały się nadal, ale stały się mniej nasilone.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa (case study)

Badanie	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Familiar 2019	<ul style="list-style-type: none"> Pomimo stosowania inhibitorów enzymu steroidogenezy, eukortyzolizm (definiowany jako prawidłowe stężenie wolnego kortyzolu w moczu w dwóch kolejnych oznaczeniach) osiągnięto dopiero po 1 miesiącu od radioterapii. Zaobserwowano dużą poprawę stanu klinicznego pacjenta i zdecydowano o wycofaniu leków na nadciśnienie tętnicze. Badanie rezonansem magnetycznym 1 rok po radioterapii wykazało stabilność wie kości guza. 	<ul style="list-style-type: none"> Z powodu hepatotoksyczności przerwano podawanie ketokonazolu po 6 tygodniach terapii.

Badanie	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Liu 2019	<ul style="list-style-type: none"> Pacjentka otrzymała hydrochlorotiazyd (brak inf. o dawce) z powodu choroby Hashimoto. Po leczeniu temozolomidem i kapecytabiną stan się ustabilizował na około dwa lata. Po wykryciu kolejnych przerzutów do wątroby, kręgosłupa, mózgu, tkanek miękkich ramienia i oczodołów rozpoczęto radioembolizację przerzutów wątrobowych i przeprowadzono zabieg nożem gamma oraz podano leki octreotide, everolimus i lanreodyt (brak inf. o dawkach). Leki podawano przez okres 3 lat. Po przyjęciu do szpitala pacjentka miała objawy rozproszonego bólu, przewlekłego zmęczenia i ogólnego osłabienia. Nie występowały inne objawy charakterystyczne dla zespołu Cushinga. Badania laboratoryjne wykazały jednak hipokaliemię, zasadowicę metaboliczną, hipernatremię, podwyższone stężenie hemoglobiny, podwyższone stężenie fosfatazy a kalicznej i niedoczynność tarczycy. Poziom kortyzolu wynosił 48 mcg/dL, a po teście deksametazonem (1 mg) wzrósł do 61 mcg/dL. Poziom ACTH wynosił 141 pg/mL. Stwierdzono również, że pacjentka ma cukrzycę (diabetes insipidus) w związku z czym podano desmopresynę (brak inf. o dawce). Zaprzestano podawania hydrochlorotiazynu jednak hipokaliemia nadal utrzymywała się aż do podania spironolaktonu w dawce 50 mg/dzień. Podano również lewotyrosynę w dawce 50-75 mg/dzień. Leczenie metyraponem zostało zainicjowane, a dawka była regularnie zwiększana, ale hiperkortyzolizm utrzymywał się i pacjentka zmarła na wieloogniskowe zapalenie płuc. 	<ul style="list-style-type: none"> Mimo podania metyraponu i zwiększania jego dawki, u pacjentki nadal utrzymywał się podwyższony poziom kortyzolu, pacjentka zmarła na wieloogniskowe zapalenie płuc.
Inoue 2018	<ul style="list-style-type: none"> Po podaniu metyraponu poziom kortyzolu w surowicy gwałtownie spadł do 6,4 µg/dL. Dawkę metyraponu zmniejszono do 250 mg/dobę i zainicjowano suplementację hydrokortyzonem (15 mg/dobę). Po 6 dniach od wprowadzenia leczenia metyraponem, poziom ACTH w osoczu szybko zmniejszył się z 390,0 pg/ml do 85,1 pg/ml, a po 33 dniach spadł do 34,8 pg/ml. Po prawostronnej adrenalektomii (50 dni po przyjęciu do szpitala) – całkowita remisja guza i redukcja objawów zespołu Cushinga. Rok po zabiegu chirurgicznym nie stwierdzono przerzutów ani nawrotu choroby. Poziom ACTH w osoczu był niski. 	<ul style="list-style-type: none"> Po dwóch dniach od podania metyraponu pacjent stracił 2 kg masy ciała i skarżył się na silne pragnienie sugerujące odwodnienie, wymagające fizjologicznego wlewu soli fizjologicznej (3000 ml/dobę)
Iwayama_2018	<ul style="list-style-type: none"> 19 dnia stężenia ACTH w surowicy spadło do 62,4 pg/ml wraz ze spadkiem stężenia kortyzolu w surowicy. Odstąpiono od leczenia chirurgicznego ze względu na obniżenie poziomu ACTH do wartości normalnych (29,6–48,2 pg/ml) wraz z obniżeniem poziomu kortyzolu i regresją guza płucnego. Zauważono poprawę w zakresie hipokaliemii i hiperqlikemii. Pacjent po 6 tyg. wypisany ze szpitala i obserwowany. 	<ul style="list-style-type: none"> 14 dnia TK wykazała powiększenie guza płuc, wzrost poziomu ACTH do 358,5 pg/ml, poziom kortyzolu nie zmienił się
Seki 2018	<ul style="list-style-type: none"> Początkowo pacjentka otrzymała metyrapon w dawce od 250 do 1000 mg/dzień przez okres 7 miesięcy aż do uzyskania poprawnych wyników kortyzolu i ACTH. Po zakończeniu terapii u pacjentki odnotowano krótkie epizody hiperkortyzolemii, które kończyły się w ciągu kilku tygodni do 7 miesięcy po rozpoczęciu terapii metyraponem. Tym samym zdiagnozowano u pacjentki cykliczny Zespół Cushinga. W wieku 75 lat szósty epizod hiperkortyzolemii zakończył się po 22 dniach podawania metyraponu, jednak pacjentka nadal odczuwała zmęczenie pomimo zaprzestania podawania leku. Postawiono rozpoznanie wtórnej niewydolności kory nadnerczy i zastosowano leczenie hydrokortyzonem w dawce 15 mg/dzień. Jednak pacjentka nie zastosowała się do zaleceń lekarza i przyjmowała lek w dawce 25 mg/dzień. Po pogorszeniu się stanu zdrowia pacjentki i wystąpieniu obrzęków twarzy oraz rąk zaprzestano podawania hydrokortyzonu na rzecz metyraponu w dawce 250 mg/dzień. Po otrzymaniu pisemnej zgody pacjentki zaprzestano podawania metyraponu po obniżeniu się poziomu kortyzolu i ACTH. Rozpoczęto natomiast podawanie 1 mg/dzień deksametazonu przez 2 tygodnie. Poziom ACTH i kortyzolu w osoczu ponownie znormalizowano za pomocą leczenia metyraponem (250 mg/dzień) wraz z deksametazonem (1 mg/dzień) przez kolejne 7 miesięcy aż do wstąpienia udaru. 	<ul style="list-style-type: none"> W ciągu kolejnych trzech lat leczenia wystąpiły 3 hiperkortyzolemie. Rozpoczęto podawanie kombinacji 250 mg/dzień metyraponu z 30 mg/dzień hydrokortyzonu przez kolejne 7 miesięcy, po tym czasie u pacjentki wystąpił udar mózgu.

Badanie	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Rajeev 2014	<ul style="list-style-type: none"> Pacjent otrzymał metyrapon w rosnącej dawce do 100 mg/dzień. Zaobserwowano odpowiedź kliniczną (z ustąpieniem objawów i zmniejszeniem dawki insuliny) oraz odpowiedź biochemiczną (normalizacja poziomu potasu w surowicy i obniżenie średniego stężenia kortyzolu na krzywych dnia kortyzolu) przed rozpoczęciem chemioterapii. Po 3 miesiącach od rozpoczęcia chemioterapii całkowicie zaprzestano podawania metyraponu ze względu na dobre wyniki poziomu kortyzolu 315 nmol/L oraz ACTH 11 pmol/l. 	<ul style="list-style-type: none"> Po obniżeniu poziomu kortyzolu, zaprzestano podawania metyraponu.
Schalin-Jantii 2012	<ul style="list-style-type: none"> Początkowo pacjent otrzymał wysoką dawkę 250 mg/dobę metyraponu, w celu opanowania hiperkortyzolemii. Po opanowaniu hiperkortyzolemii pacjent został poddany operacji usunięcia guza grasicy znalezionej podczas badania TK. Po 6 latach remisji u pacjenta ponownie rozwinął się obrzęk twarzy i kostek, osłabienie mięśni, zmęczenie i zaburzenia snu. Po zdiagnozowaniu zespołu Cushinga w badaniach laboratoryjnych ponownie rozpoczęto terapię metyraponem w celu opanowania hiperkortyzolemii. Po wykryciu kolejnego guza pacjent został poddany operacji. Ze względu na wysoką zawartość kortyzolu w moczu oraz wysokie stężenie ACTH pacjentowi ponownie podano metyrapon. Ze względu na znaczącą poprawę wyników badań terapię tym lekiem zakończono po 3 tygodniach. 	<ul style="list-style-type: none"> Po 6 latach remisji nastąpił nawrót objawów zespołu Cushinga, włączono ponownie terapię metyraponem, która przyniosła oczekiwane efekty w postaci obniżenia poziomu kortyzolu i pacjent mógł być podany zabiegowi usunięcia guza.
Kondo 2010	<ul style="list-style-type: none"> Włączenie leczenia metyraponem, a następnie zastosowanie konwencjonalnej chemoembolizacji przez tętniczej i analogów somatostatyny, skutecznie obniżyło poziom ACTH i kortyzolu, a także unormowało glikemię. Uzyskano kontrolowane wydzielanie hormonów i zahamowano wzrost guza u tego pacjenta przez ponad 20 miesięcy Podawanie LAR oraz metyraponu zaowocowało zmniejszeniem poziomu kortyzolu w osoczu z 30–40 do 10–15 µg/dL Włączenie terapii kombinowanej TACE z użyciem cysplatin, epirubicin hydrochloride i lipiodol radykalnie obniżyły poziom ACTH i kortyzolu w ciągu 3 miesięcy. Dzięki temu dawki metyraponu i insuliny uległy zmniejszeniu (poziom HbA1c spadł z 7,8% do 5,5%). Stan pacjenta był dobry (od ponad 20 miesięcy), poziom kortyzolu i ACTH był w normie, zmiany przerzutowe w wątrobie były zredukowane 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia TACE nie podziałała na guz trzustki, zaplanowano leczenie chirurgiczne.

• **Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Metopirone:**

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z ChPL Metopirone (data ostatniej aktualizacji: 15.07.2014 r.):

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą ze zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu i z opublikowanego piśmiennictwa. Działania niepożądane podano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz zalecanej terminologii MedDRA zgodnie z następującą konwencją dotyczącą częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 11. Działania niepożądane leku na podstawie ChPL

Częstość	Klasyfikacja układów i narządów/preferowane nazewnictwo
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Zaburzenia czynności szpiku kostnego
Zaburzenia endokrynologiczne	
Rzadko	Niewydolność nadnerczy
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy, sedacja, ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	

Częstość	Klasyfikacja układów i narządów/preferowane nazewnictwo
Często	Obniżenie ciśnienia tętniczego
Nieznana	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności, wymioty
Rzadko	Ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Rzadko	Hirsutyzm, uczuleniowe zapalenie skóry
Nieznana	Łysienie

Ponadto zgodnie z ChPL Metopirone:

- *Leczenie metyraponem prowadzi do szybkiego zmniejszenia krążącego kortyzolu i potencjalnie do hipokortyzolizmu/hipoadrenalizmu. Dlatego niezbędne jest monitorowanie pacjentów i poinformowanie ich w zakresie rozpoznawania objawów i oznak związanych z hipokortyzolizmem (np. osłabienie, męczliwość, jadłowstręt, nudności, wymioty, niedociśnienie, hiperkaliemia, hiponatremia, hipoglikemia).*
- *U pacjentów z ektopowym zespołem Cushinga, w trakcie leczenia metyraponem, istnieje ryzyko zakażeń oportunistycznych takich jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. U pacjentów z tej grupy należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego.*
- *Długotrwałe leczenie produktem leczniczym Metopirone może powodować nadciśnienie tętnicze w wyniku nadmiernego wydzielania dezokortykosteronu.*

6.3.2 Ograniczenia analizy

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- odnalezione dowody naukowe nie są dowodami najwyższej jakości. Do analizy włączono jedno badanie obserwacyjne retrospektywne: Daniel 2015 oraz 8 opisów przypadków, co utrudnia wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji w populacji wnioskowanej.
- wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii pochodzą głównie z pojedynczych opisów przypadków, niemniej należy podkreślić rzadki charakter choroby.
- badania nie odpowiadają w całości wnioskowanemu wskazaniu, które jest opisane dość szczegółowo.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących metyraponu, wnioski naukowe są następujące:

Na podstawie łącznej oceny raportów dotyczących hematologicznych działań niepożądanych, zamieszczonych w bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania i przedstawionych do oceny w ramach niniejszego raportu PSUR, stwierdzono, że wprawdzie niewiele jest informacji dotyczących niewydolności szpiku kostnego, to jednak w związku ze stosowaniem metyraponu zgłaszano zdarzenia związane z cytopenią w 3 liniach komórek krwi. Dlatego komitet PRAC zaleca aktualizację punktu 4.8 ChPL w celu zastąpienia działania niepożądanego „zaburzenia czynności szpiku kostnego” wpisem „leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia” (częstość występowania pozostaje nieznana), co lepiej opisuje zgłaszane przypadki hematologiczne.

Na podstawie przeglądu danych z raportu PSUR w kontekście przypadków przedawkowania metyraponu, komitet PRAC uważa, że aktualizacja punktu 4.9 ChPL zagwarantuje zmianę przestarzałej informacji o ogólnym sposobie leczenia przedawkowania płukaniem żołądka i wymuszeniem wymiotów, ponieważ te środki nie są zalecane do stosowania w ramach aktualnych wytycznych terapeutycznych dotyczących rutynowego postępowania w przypadku zatrucia.

Grupa koordynacyjna CMDh¹ zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących metyraponu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną metyrapon pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Źródło: Metyrapone: CMDh scientific conclusions, amendments to product information and implementation timetable - PSUSA/00002046/201806 (PDF/67.49 KB) (data: 05.04.2019 r.); https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/metyrapone-cmdh-scientific-conclusions-amendments-product-information-implementation-timetable-psusa/00002046/201806_pl.pdf [dostęp: 4.12.2019]

¹ Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human

8. Konkurencyjność cenowa

Produkt leczniczy Metopirone (metyraponum) nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) (na dzień 10.12.2019 r.). Wskazany produkt leczniczy może być sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Metyrapon, ze względu na szybki początek działania oraz profil bezpieczeństwa, aktualnie jest lekiem najczęściej stosowanym na świecie w leczeniu zespołu Cushinga.

Na podstawie danych uzyskanych z bazy leków, uzyskano informację na temat aktualnej ceny metyraponu. (<http://bazalekow.leksykon.com.pl/informacja-o-leku-Metopirone-27318387.html> dostęp: 5.12.2019 r.).

Tabela 12. Dane ze strony: <http://bazalekow.leksykon.com.pl/informacja-o-leku-Metopirone-27318387.html>

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena za opakowanie [zł]
metyraponum	Metopirone, kapsułki miękkie, 250 mg	Kapsułki miękkie 50 sztuk	1190 *
* w bazie leków nie podano informacji, czy podana cena jest ceną netto czy brutto			

Poniżej przedstawiono przybliżony miesięczny koszt terapii metyraponem dla jednego pacjenta, biorąc pod uwagę zalecane dawkowanie zgodne z ChPL.

Tabela 13. Przybliżony miesięczny koszt terapii metyraponem, [zł]

Ilość leku/miesiąc	Źródło danych	metyrapon
100 kapsułek/2 op./miesiąc	na podstawie danych z bazy leków	2 380 zł *
	według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
* w bazie leków nie podano informacji, czy podana cena jest ceną netto czy brutto		

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt dla NFZ refundacji 3 miesięcy terapii lekiem Metopirone (300 kapsułek miękkich, rzeczywisty czas leczenia 12 tygodni) wynosi ██████████.

Na podstawie przeprowadzonych analiz uznano, że ze względu na brak dostępności części produktów leczniczych, a także brak szczegółowych danych klinicznych tj.: dawkowanie we wskazaniach off-label i niewielkie prawdopodobieństwo wykorzystania alternatywnych terapii u wnioskowanego pacjenta, odstąpiono od szacowania ich kosztów.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 8 niniejszego opracowania.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net>)
- The Endocrine Society (<http://www.endocrine.org>)
- European Society of Endocrinology (<http://www.es-e-hormones.org>)
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance>)
- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (<http://www.ptendo.org.pl>)

Korzystano również z wyszukiwarki google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.11.2019 r. Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich i międzynarodowych. Najważniejsze informacje zawarte we wspomnianych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Autor, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																					
<p>Italian Society of Endocrinology 2016 (Włochy)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia <u>hiperglikemii</u> współwystępującej z zespołem Cushinga i akromegalią. Podsumowanie dostępnych dowodów pozwoliło stwierdzić, że metyrapon w dawce 250–4500 mg/d może wpłynąć na poprawę metabolizmu glukozy u chorych z zespołem Cushinga (rekomendacja klasy I, poziom C).</p> <p>Klasyfikacja rekomendacji:</p> <table border="1" data-bbox="424 965 1426 1290"> <tr> <td data-bbox="424 965 491 1037">I</td> <td data-bbox="491 965 1139 1037">Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna</td> <td data-bbox="1139 965 1426 1037">Jest rekomendowana, wskazana</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1037 491 1115">II</td> <td data-bbox="491 1037 1139 1115">Sprzeczne dowody i/lub różnica poglądów na temat użyteczności/skuteczności danej interwencji (leczenia lub procedury)</td> <td data-bbox="1139 1037 1426 1115"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1115 491 1167">IIa</td> <td data-bbox="491 1115 1139 1167">Dowody przemawiają bardziej na korzyść danej interwencji</td> <td data-bbox="1139 1115 1426 1167">Powinna być brana pod uwagę</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1167 491 1218">IIb</td> <td data-bbox="491 1167 1139 1218">Dowody przemawiają raczej na niekorzyść danej interwencji</td> <td data-bbox="1139 1167 1426 1218">Może być brana pod uwagę</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1218 491 1290">III</td> <td data-bbox="491 1218 1139 1290">Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) nie przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna</td> <td data-bbox="1139 1218 1426 1290">Nie jest rekomendowana</td> </tr> </table> <p>Klasyfikacja dowodów:</p> <table border="1" data-bbox="424 1357 1426 1473"> <tr> <td data-bbox="424 1357 491 1391">A</td> <td data-bbox="491 1357 1426 1391">Dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1391 491 1424">B</td> <td data-bbox="491 1391 1426 1424">Dane pochodzą z jednego randomizowanego badania lub dużych nierandomizowanych badań</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1424 491 1473">C</td> <td data-bbox="491 1424 1426 1473">Zgodna opinia ekspertów lub dowody z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</td> </tr> </table>	I	Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna	Jest rekomendowana, wskazana	II	Sprzeczne dowody i/lub różnica poglądów na temat użyteczności/skuteczności danej interwencji (leczenia lub procedury)		IIa	Dowody przemawiają bardziej na korzyść danej interwencji	Powinna być brana pod uwagę	IIb	Dowody przemawiają raczej na niekorzyść danej interwencji	Może być brana pod uwagę	III	Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) nie przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna	Nie jest rekomendowana	A	Dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz	B	Dane pochodzą z jednego randomizowanego badania lub dużych nierandomizowanych badań	C	Zgodna opinia ekspertów lub dowody z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów
I	Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna	Jest rekomendowana, wskazana																				
II	Sprzeczne dowody i/lub różnica poglądów na temat użyteczności/skuteczności danej interwencji (leczenia lub procedury)																					
IIa	Dowody przemawiają bardziej na korzyść danej interwencji	Powinna być brana pod uwagę																				
IIb	Dowody przemawiają raczej na niekorzyść danej interwencji	Może być brana pod uwagę																				
III	Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) nie przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna	Nie jest rekomendowana																				
A	Dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz																					
B	Dane pochodzą z jednego randomizowanego badania lub dużych nierandomizowanych badań																					
C	Zgodna opinia ekspertów lub dowody z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów																					
<p>Korean Endocrine Society 2015 (Korea)</p>	<p>Podstawową terapią w zespole Cushinga jest <u>leczenie chirurgiczne</u> polegające na usunięciu gruczolaka. <u>Farmakoterapia</u> pełni rolę wspomagającą, jako II linia leczenia, a także w postępowaniu przy nawrotach choroby. Obejmuje ona zastosowanie substancji, które mają na celu blokowanie uwalniania ACTH na <u>poziomie nadnerczy</u> (mitotan, ketokonazol, metyrapon, LCI699) lub przysadki (<u>pazyreotyd, agonści dopaminy</u>).</p> <p>Metyrapon nie jest dopuszczony do obrotu w Korei, pomimo skutecznego zmniejszenia poziomu kortyzolu u 75% pacjentów z zespołem Cushinga stosujących tę terapię. Powodem jest występowanie wielu skutków ubocznych (m.in. zwiększenie wydzielania ACTH poprzez sprzężenie zwrotne).</p> <p>Treść rekomendacji wskazuje na odstąpienie od leczenia ketokonazolem, z uwagi na jego hepatotoksyczność. Sygnalizuje również nową możliwość leczenia, jaką jest zastosowanie pazyreotydu u pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego.</p>																					
<p>Endocrine Society 2015 (USA)</p>	<p>U pacjentów z zespołem Cushinga (ZC) zaleca się normalizację poziomu kortyzolu lub aktywności jego receptorów, aby wyeliminować objawy i powikłania związane z hierkortyzolizmem (11 ØØØØ). Pierwszą linią leczenia ZC jest <u>leczenie operacyjne</u> pozwalające na usunięcie zmiany będącej przyczyną schorzenia. Wybór terapii drugiego rzutu, w tym <u>leczenia farmakologicznego, dwustronnej adenektomii i radioterapii</u> powinien być ustalany indywidualnie dla każdego pacjenta.</p> <p><u>Inhibitory steroidogenezy</u> rekomendowane są: w leczeniu II rzutu u pacjentów z chorobą Cushinga po przezklinowej selektywnej adenomektomii (TSS) jako leczenie podstawowe u pacjentów z ektopowym</p>																					

Autor, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>ACTH oraz w terapii wspomagającej redukcję poziomu kortyzolu u pacjentów z rakiem kory nadnerczy (1 ØØØØ).</p> <p>W zakresie leczenia farmakologicznego wymieniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>ketokonazol (w dawce 400-1600 mg/d)</u> • <u>metyrapon (w dawce 500 mg – 6 g/d)</u> • <u>mitotan</u> • <u>etomidat</u> • <u>kabergoline</u> • <u>pazyreotyd</u> • <u>mifepriston</u> <p>Skuteczność monoterapii <u>metyraponem</u> w kontrolowaniu hiperkortyzolemii, potwierdza się u 50-75% osób z zespołem Cushinga.</p> <p>Ponadto w ciężkich przypadkach hiperkortyzolemii, metyrapon i ketokonazol mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym.</p> <p>Poziom dowodów w rekomendacji określono następująco:</p> <p>W przypadku silnej rekomendacji użyto sformułowań „rekomenduje/zaleca się” oraz nadano nr 1, w przypadku słabej rekomendacji użyto zwrotu „sugeruje się” oraz nadano nr 2. Ponadto jakość dowodów zobrazowano w postaci wypełnionych okręgów, przy czym: ØØØØ - bardzo niska jakość dowodów, ØØØØ - niska jakość dowodów, ØØØØ - średnia jakość dowodów oraz ØØØØ - wysoka jakość dowodów.</p>
<p>NORD (wytyczne/artykuły) 2017</p>	<p>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z Zespołem Cushinga: (wg NORD – National Organization for Rare Disorders)</p> <p>Lek <u>ketokonazol</u> może być podawany samodzielnie lub w połączeniu z radioterapią celem zahamowania produkcji kortyzolu. Inne leki stosowane w celu zmniejszenia produkcji kortyzolu w nadnerczach obejmują <u>metyrapon i mitotan</u>. Lek, cabergoline, zmniejsza produkcję kortyzolu u około 20% pacjentów, działając na guz przysadki mózgowej.</p> <p>Usunięcie lub zniszczenie guzów wydzielających ACTH jest niezbędne do zahamowania ektopowego wydzielania ACTH. Zabieg chirurgiczny jest skutecznym sposobem leczenia nowotworów łagodnych i niektórych nowotworów złośliwych. Inne metody leczenia nowotworów wywołujących zespół Cushinga zależą od rodzaju nowotworu i stopnia jego rozprzestrzeniania się. Takie leczenie może obejmować: operację, leczenie promieniowaniem jonizującym, chemioterapię i/lub immunoterapię. Ponadto ważnym elementem tego leczenia może być podanie leku hamującego działanie kortyzolu, takiego jak ketokonazol lub mitotan.</p> <p>https://rarediseases.org/rare-diseases/cushing-syndrome/ dostęp 6.12.2019</p>
Inne:	
<p>Orphanet 2019</p>	<p>Idealnym sposobem leczenia zespołu Cushinga jest operacja guza, która może prowadzić do pełnego wyzdrowienia, ale istnieją przypadki nawrotu choroby. Jeśli przeprowadzenie operacji nie jest możliwe z powodu przerzutów, zaleca się leczenie obejmujące: chemioterapię, radioterapię, analogi hormonalne i/lub leczenie radionuklidami w celu kontrolowania wzrostu guza i związanych z nim objawów. Jeśli guz jest niewykrywalny, zaleca się stosowanie leków obniżających poziom kortyzolu (<u>metyrapon, ketokonazol, mitotan, a nawet etomidat</u>). Sporadycznie stosuje się somatostatynę i agonistów dopaminowych. Dwustronna adrenalectomia może rozwiązać problem hiperkortyzolizmu w przypadkach nieoperacyjnych lub w przypadkach złej tolerancji i nieskuteczności leczenia.</p> <p>https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=99889 dostęp 3.12.2019r.</p>
<p>Endokrynologia Polska 2016</p>	<p>W ramach przygotowania do leczenia operacyjnego oraz w przypadku postępowania paliatywnego, leczenie polega na zastosowaniu inhibitorów steroidogenezy. Do leków powszechnie stosowanych w polskich warunkach należy <u>ketokonazol</u> (pierwotnie zarejestrowany jako lek przeciw grzybiczy, stosowane dawki w CS 800-1200 mg/d.). Z innych leków należy wymienić <u>aminoglutetymid, metyrapon, etomidat oraz mitotan</u>. Wymienione leki w większości zamawiane są w ramach importu docelowego lub wymagają indywidualnej zgody płatnika (Narodowy Fundusz Zdrowia) na leczenie w przypadku refundacji. <u>Metyrapon</u>, ze względu na szybki początek działania oraz profil bezpieczeństwa, aktualnie jest lekiem najczęściej stosowanym na świecie. Ze względu na wąski zakres terapeutyczny, leki te dość często stosuje się w skojarzeniu z glikokortykosteroidami w dawce substytucyjnej.</p>

Komentarz analityków (podsumowanie treści powyższych wytycznych):

1. U pacjentów z zespołem Cushinga (ZC) zaleca się leczenie mające na celu przede wszystkim normalizację poziomu kortyzolu lub aktywności jego receptorów, co pozytywnie wpływa na objawy i powikłania związane z hiperkortyzolizmem.
2. Według wytycznych klinicznych pierwszą linią leczenia zespołu Cushinga (zespołu ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej) jest leczenie operacyjne, natomiast farmakoterapia pełni rolę wspomagającą i w tym schorzeniu stanowi II linię leczenia.
3. Wytyczne zalecają zastosowanie substancji mających na celu obniżenie poziomu kortyzolu przez blokowanie wydzielania ACTH (inhibitory steroidogenezy).

W każdej z powyższych wytycznych w zakresie farmakoterapii w zespole Cushinga metyrapon wymieniany jest jako jeden z leków zalecanych.

Do pozostałych substancji zalicza się: ketokonazol i mitotan, które blokują uwalnianie ACTH na poziomie nadnerczy oraz pazyreotyd i antagoniści dopaminy działający na poziomie przysadki mózgowej.

4. Wybór terapii drugiego rzutu, w tym leczenia farmakologicznego, dwustronnej adrenalectomii i radioterapii powinien być ustalany indywidualnie dla każdego pacjenta.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Przeprowadzono analizę pod kątem wskazania terapii alternatywnej u wnioskowanego pacjenta, uwzględniając zalecenia wskazane w wytycznych klinicznych i informacje z ChPL.

Wśród odnalezionych wytycznych zidentyfikowano następujące komparatory, które mogą stanowić alternatywę dla pacjentów w ocenianym wskazaniu. Należą do nich: metyrapon, ketokonazol, mitotan, etomidat, kabergolina, pazyreotyd.

Spośród leków wymienionych jako potencjalna alternatywa dla metyraponu, tylko Ketoconazole HRA ma zarejestrowane wskazanie w endogennym zespole Cushinga u dorosłych i młodzieży > 12 r.ż. [ChPL Ketoconazole HRA]. *Zgodnie z komunikatami Prezesa URPL z dnia 26.07.2013 oraz z dnia 29.11.2013 oraz rekomendacją EMA (EMA/458028/2013), Ketokonazol do stosowania doustnego może być udostępniany do stosowania w kontrolowanych warunkach poza wskazaniami, tj. u pacjentów cierpiących na zespół i chorobę Cushinga.* Jednak z powodu ryzyka ciężkiego uszkodzenia wątroby, ketokonazol w tabletkach należy stosować wyłącznie w sytuacjach, gdy oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają potencjalne ryzyko.

Produktami leczniczymi dostępnymi w Polsce są: mitotan i pazyreotyd, jednak ich zarejestrowane wskazania są ograniczone do szczególnych postaci zespołu Cushinga. Zarejestrowanym wskazaniem dla:

- mitotanu - jest leczenie objawowe zaawansowanego raka kory nadnerczy z przerzutami lub wznową nowotworową [ChPL Lysodren],
- pazyreotydu - leczenie choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem [ChPL Signifor].

Pozostałe produkty lecznicze opisane w wytycznych nie mają zarejestrowanych wskazań do stosowania w jakiegokolwiek postaci zespołu Cushinga lub są niedostępne w Polsce.

Przeanalizowano alternatywne technologie lekowe pod kątem wskazań, mechanizmu działania, zdarzeń niepożądanych, przeciwwskazań, statusu refundacyjno-rejestacyjnego i cen. Analizując przypadek pacjenta ze zlecenia MZ, uwzględniając opinię lekarza prowadzącego oraz stan zdrowia pacjenta, w poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje, które mogłyby stanowić uzasadnienie wyboru leczenia metyraponem u wnioskowanego pacjenta.

Tabela 15. Zidentyfikowane w ramach analizy wytycznych alternatywne technologie lekowe w leczeniu zespołu ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24.3) *

Technologia lekowa	Powód wykluczenia
Ketokonazol (ketoconazolium)	Dostępność: Ketoconazole Hasco – tabletki – w Polsce niedostępny, Ketoconazole HRA – na receptę do zastrzeżonego stosowania (hepatotoksyczność). Zdarzenia niepożądane: ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby .
Mitotanium (lysodren)	Wskazanie: leczenie objawowe zaawansowanego raka kory nadnerczy . Wolny początek działania . Neurotoksyczny, zaburzenia czynności wątroby .
Etomidat	Wskazanie: środek do wprowadzenia do znieczulenia ogólnego . Podawany drogą dożylną (konieczność przebywania pacjentów na OIOMie).

Kabergolina (Dostinex)	Wskazanie: leczenie gruczolaka przysadki. Zdarzenia niepożądane: niewydolność wątroby.
Pazyreotyd (Signifor)	Inny mechanizm działania: Blokowanie uwalniania ACTH na poziomie przysadki. Wskazanie: leczenie choroby Cushinga.

* analiza własna Analityków

Spośród inhibitorów steroidogenezy nadnerczowej w Polsce stosuje się dwa leki: metyrapon i ketokonazol. Zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej, należy więc założyć, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne. Decyzja na temat tego, który z leków powinien być zastosowany, powinna być podjęta w oparciu o oczekiwaną toksyczność oraz przeciwwskazania do stosowania każdego z nich.

Kluczowe informacje:

- Zgodnie ze zleceniem MZ pacjent miałby otrzymywać leczenie zespołu ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24.3).
- W leczeniu farmakologicznym najczęściej stosowanymi produktami leczniczymi mającymi na celu zredukowanie uciążliwych i zagrażających życiu objawów towarzyszących zespołowi Cushinga działającymi poprzez obniżenie poziomu kortyzolu, są: metyrapon i ketokonazol. Mechanizm ich działania jest zbliżony do siebie. Spośród leków wymienionych jako potencjalna alternatywa dla metyraponu tylko Ketokonazole HRA ma zarejestrowane wskazanie w endogennym zespole Cushinga u dorosłych i młodzieży > 12 r.ż. [ChPL Ketoconazole HRA], ale lek ten ze względu na wysoką hepatotoksyczność jest dostępny w Polsce na receptę do zastrzeżonego stosowania (ChPL - Ketoconazol w tabletkach należy stosować wyłącznie w sytuacjach, gdy oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają potencjalne ryzyko).
- Metyrapon ma zarejestrowane wskazanie: endogenny zespół Cushinga [ChPL Metopirone]. Na podstawie informacji uzyskanych od lekarza, pacjentka była leczona metyraponem na oddziale szpitalnym i uzyskano zadowalającą poprawę kliniczną, wyrównanie dyselektolitemii oraz obniżenie kortyzolemii. Została zakwalifikowana do obustronnej adrenalektomii, jednak ze względu na nieoperacyjny naciek nowotworowy, nie usunięto prawego nadnercza. Wobec wyczerpania możliwości terapeutycznych zdecydowano o kontynuacji terapii metyraponem, którego miesięczną terapię pacjentka sama sfinansowała. W chwili obecnej pacjentka pozostaje bez dostępu do leku i w stanie zagrożenia życia.

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne	
Daniel 2015	Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, Effectiveness of Metyrapone in Treating Cushing's Syndrome: A Retrospective Multicenter Study in 195 Patients. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> , November 2015, 100(11):4146–4154
Familiar 2019	Familiar C, Azcutia A, Adrenocorticotrophic Hormone-Dependent Cushing Syndrome Caused by an Olfactory Neuroblastoma. <i>Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes Volume 12</i> : 1–4
Inoue 2018	Inoue M, Okamura K, Kitaoka C, Metyrapone-responsive ectopic ACTH-secreting pheochromocytoma with a vicious cycle via a glucocorticoid-driven positive-feedback mechanism. <i>The Japan Endocrine Society</i>
Iwayama 2018	Iwayama H, Hirase S, Nomura Y, Spontaneous adrenocorticotrophic hormone (ACTH) normalisation due to tumour regression induced by metyrapone in a patient with ectopic ACTH syndrome: case report and literature review. <i>Iwayama et al. BMC Endocrine Disorders (2018) 18</i> :19
Kondo 2010	Kondo T, Matsuyama R, Ashihara H, A Case of Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone-producing Pancreatic Neuroendocrine Tumor with Multiple Liver Metastases. <i>Endocrine Journal</i> 2010, 57 (3), 229-236
Liu 2019	Liu M, Hamele-Bena D, Ausiello J, Ectopic ACTH Syndrome Emerging 5 Years after the Diagnosis of Neuroendocrine Tumor. <i>Hindawi Case Reports in Endocrinology Volume 2019</i> , Article ID 6583467, 5 pages
Rajeev 2014	Rajeev S, McDougall S, Terlizzo M, Evolution in functionality of a metastatic pancreatic neuroendocrine tumour (pNET) causing Cushing's syndrome: treatment response with chemotherapy. <i>Rajeev et al. BMC Endocrine Disorders</i> 2014, 14:70
Schalin-Jantii 2012	Schalin-Jantii C, Asa S, Arola J, Recurrent Acute-Onset Cushing's Syndrome 6 Years after Removal of a Thymic Neuroendocrine Carcinoma: From Ectopic ACTH to CRH. <i>Endocr Pathol (2013) 24</i> :25–29
Seki 2019	Seki Y, Morimoto S, Saito F, ACTH-Dependent Cyclic Cushing Syndrome Triggered by Glucocorticoid Excess Through a Positive-Feedback Mechanism. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 104: 1788–1791, 2019
Rekomendacje kliniczne	
NORD (wytyczne/artkuły) 2017	https://rarediseases.org/rare-diseases/cushing-syndrome/ dostęp 6.12.2019
Orphanet 2019	https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=99889 dostęp 3.12.2019r.
Endocrine Society 2015	Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad M.H., Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Tabarin A.: Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2015; http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2015-1818
Italian Society of Endocrinology 2016	Baroni M.G. Giorgino F. Pezzino V. Scaroni C. Avogaro A. Italian Society for the Study of Diabetes (SID)/Italian Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly. <i>Journal of Endocrinological Investigation (2016) 39</i> :2 (235-255).
Korean Endocrine Society	Hur KY, Kim JH, Kim BJ, Kim MS, Lee EJ, Kim SW. Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cushing's Disease in Korea. <i>Endocrinol Metab (Seoul)</i> . 2015 Mar 27;30(1):7-18. doi: 10.3803/EnM.2015.30.1.7
Pozostałe publikacje	
ChPL Metopirone	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metopirone (metyrapon)
Szczeklik 2018	Interna Szczeklika 2018, pod red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s. 1382-1388.
Bednarczuk et al. 2019	Bednarczuk T., Płaczkiwicz-Jankowska E., Kasperlik-Załuska A.A., Podręcznik Interna. Zespół Cushinga. 12 sierpnia 2019. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.11.2 (data dostępu: 12.11.2019 r.)
Lirov 2018	Lirov, R., & Gauger, P. G. (2018). Cushing's Syndrome. In <i>Evidence-Based Endocrine Surgery</i> (pp. 335-366). Springer, Singapore.

Zgliczyński 2011	Zgliczyński W. Endokrynologia. Wielka Interna, Medical Tribune Polska, 2011, cz. 2 (s. 444–692)
ORP 27/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 27/2016 z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną ketoconazol, we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
ORP 33/2014	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
Rekomendacja nr 95/2013	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
SRP nr 149/2013	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 149/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Metopirone (metyraponum) tabletki á 250 mg we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga
Broersen 2018	Broersen L., Meghna J., Nienke R., 2018, Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis, https://doi.org/10.1007/s1110-2-018-0897-z

12. Załączniki

12.1 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 2.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	Search (((((((SU-4885[Title/Abstract]) OR SU 4885[Title/Abstract]) OR Methopyrapone[Title/Abstract] OR Metopiron[Title/Abstract] OR Metopirone[Title/Abstract] OR Metyrapone[Title/Abstract] OR "Metyrapone"[Mesh])) AND (((ACTH[Title/Abstract] AND syndrom*[Title/Abstract] AND ectopic[Title/Abstract])) OR "ACTH Syndrome, Ectopic"[Mesh]))	133
#13	Search (((((((SU-4885[Title/Abstract]) OR SU 4885[Title/Abstract]) OR Methopyrapone[Title/Abstract] OR Metopiron[Title/Abstract] OR Metopirone[Title/Abstract] OR Metyrapone[Title/Abstract] OR "Metyrapone"[Mesh]))	4557
#12	Search SU-4885[Title/Abstract]	116
#11	Search SU 4885[Title/Abstract]	116
#10	Search Methopyrapone[Title/Abstract]	40
#9	Search Metopiron[Title/Abstract]	44
#8	Search Metopirone[Title/Abstract]	335
#7	Search Metyrapone[Title/Abstract]	2939
#6	Search "Metyrapone"[Mesh]	3322
#5	Search ((ACTH[Title/Abstract] AND syndrom*[Title/Abstract] AND ectopic[Title/Abstract]	1420
#4	Search ACTH[Title/Abstract]	40311
#3	Search syndrom*[Title/Abstract]	965999
#2	Search ectopic[Title/Abstract]	69907
#1	Search "ACTH Syndrome, Ectopic"[Mesh]	891

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 2.12.2019)

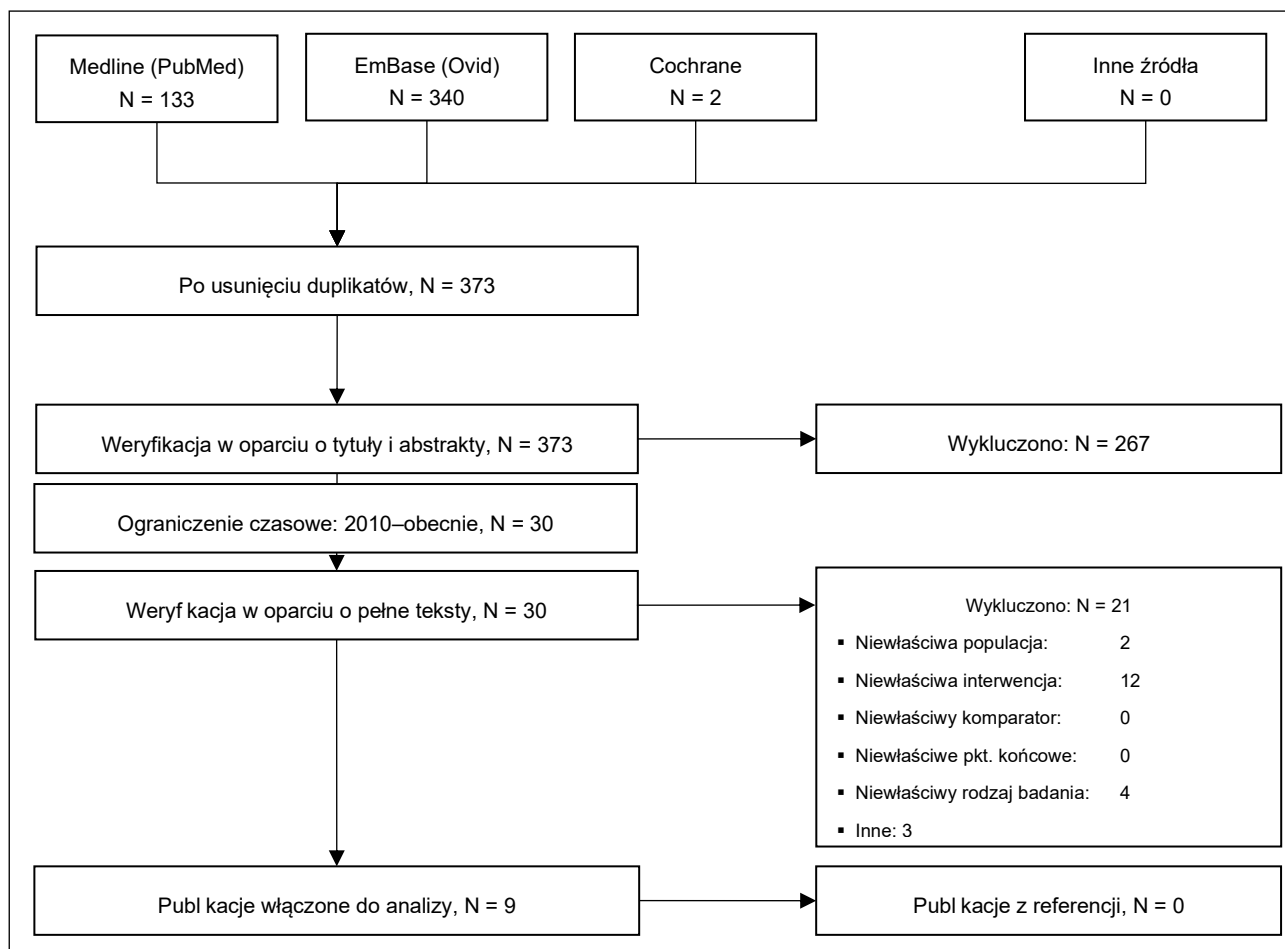
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp ectopic corticotropin production/	1202
#2	ectopic.ab,kw,ti.	85693
#3	"syndrom*".ab,kw,ti.	1294537
#4	ACTH.ab,kw,ti.	39444
#5	2 and 3 and 4	2042
#6	exp metsulfuron methyl/ or metyrapone/	5184
#7	Metyrapone.ab,kw,ti.	3021
#8	Metopirone.ab,kw,ti.	157
#9	Metopiron.ab,kw,ti.	20
#10	Methopyrapone.ab,kw,ti.	1
#11	SU 4885.ab,kw,ti.	11
#12	SU-4885.ab,kw,ti.	11
#13	1 or 5	2410

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	5800
#15	13 and 14	340

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 2.12.2019)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [ACTH Syndrome, Ectopic] explode all trees	5
#2	(ectopic):ti,ab,kw	1635
#3	(syndrom*):ti,ab,kw	87213
#4	(ACTH):ti,ab,kw	2247
#5	#2 AND #3 AND #4	26
#6	#5 or #1	26
#7	MeSH descriptor: [Metyrapone] explode all trees	85
#8	(Metyrapone):ti,ab,kw	147
#9	(Metopirone):ti,ab,kw	1
#10	(Metopiron):ti,ab,kw	1
#11	(Methopyrapone):ti,ab,kw	1
#12	(SU 4885):ti,ab,kw	4
#13	(SU-4885):ti,ab,kw	1
#14	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	153
#15	#6 and #14	2

12.2 Diagram selekcji badań



12.3 Publikacje wykluczone

Tabela 19. Wykluczone badania.

Publikacja	Powód wykluczenia	Komentarz
Alshakh 2010	Interwencja	Niewłaściwa interwencja
Bucciarelli 2015	Interwencja	Niewłaściwa interwencja
Castrooliveira 2019	Interwencja	Niewłaściwa interwencja
Corcuff 2015	Interwencja	Niewłaściwa interwencja
Doi 2010	Interwencja	Niewłaściwa interwencja
Elston 2017	Interwencja	Niewłaściwa interwencja
Feelders 2010	Rodzaj badania	Niewłaściwy rodzaj badania
Kikuchi 2013	Interwencja	Niewłaściwa interwencja
Newell-Price 2017	Rodzaj badania	Niewłaściwy rodzaj badania
Nieman 2015	Rodzaj badania	Niewłaściwy rodzaj badania
Ollivier 2018	Interwencja	Niewłaściwa interwencja
Pozza 2012	Rodzaj badania	Niewłaściwy rodzaj badania
Rahbar 2019	Populacja	Pacjent poniżej 18 r.ż.
Rydzewska 2017	Populacja	Niewłaściwa populacja
Sakuma 2013	Interwencja	Niewłaściwa interwencja
Sakuma 2016	Interwencja	Niewłaściwa interwencja
Sato 2010	Inny	Nie odnaleziono pełnego tekstu.
Satoh 2012	Interwencja	Niewłaściwa interwencja
Sharma 2011	Interwencja	Niewłaściwa interwencja
Von Stempel 2013	Inny	Nie odnaleziono pełnego tekstu.
Wilkins 2017	Inny	Nie odnaleziono pełnego tekstu.