



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Signifor (pasyreotyd)
we wskazaniu:

zespół Cushinga zależny od ektopowego
wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji
pozaprzysadkowej (ICD-10: E24)

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

Nr: OT.422.119.2019

Data ukończenia: 16 stycznia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Europharm Limited, 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: Novartis Europharm Limited, Laboratoire HRA Pharma.

Wykaz wybranych skrótów

ACC	rak kory nadnerczy (ang. adrenal cortical carcinoma)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. adverse event)
ACTH	hormon adrenokortykotropowy
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CS	zespół Cushinga
EAS	zespół ektopowego wydzielania ACTH (ectopic ACTH secretion)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (ang. Food and Drug Administration)
HR	ryzyko względne (ang. hazard ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KTZ	ketoconazol
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
MTP	metyrapon
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/o	nie oszacowano
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NOS	Skala <i>Newcastle-Ottawa</i>
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. overall response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
PSUR	Okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. periodic safety update report)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowej
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.)
TK	tomografia komputerowa
UFC	wolny kortyzol w moczu (ang. urinary free cortisol)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.)

WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
------------	---

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	10
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Technologia wnioskowana	11
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją	13
6. Analiza kliniczna	15
6.1. Opis metodyki.....	15
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	15
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	15
6.3. Wyniki.....	16
6.3.1. Analiza skuteczności	16
6.3.1.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności	16
6.3.2. Analiza bezpieczeństwa	16
6.3.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	17
6.3.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	17
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	18
8. Konkurencyjność cenowa	19
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	20
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej	21
11. Opinie ekspertów.....	27
12. Piśmiennictwo	28
13. Załączniki.....	29
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	29
13.2. Diagram selekcji badań	31

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego:

27.12.2019 r., znaki pisma: PLD.46434.6151.2019.1.AB

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Signifor (pasyreotyd)

- Wnioskowane wskazanie:

Zespół Cushinga zależny od ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli 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 cykli 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 cykle (3 ampułki 40 mg)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 24.12.2019 r., znak PLD.46434.6151.2019.1.AB (data wpływu do AOTMiT 27.12.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Signifor (pasyreotyd)

we wskazaniu: zespół Cushinga zależny od ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24). W załączniku do zlecenia wskazano, że dotychczas u pacjenta zastosowano ketokonazol – terapia przerwana z powodu braku dostępności leku, radioterapię paliatywną, Sandostin LAR, kabergolinę – terapia nieskuteczna.

Produkt leczniczy Signifor nie był dotychczas przedmiotem Agencji w analizowanym wskazaniu. Był on jednak kilkakrotnie oceniany we wskazaniu choroba Cushinga oraz akromegalia:

Zarówno choroba Cushinga jak i zespół ektopowego wydzielania ACTH są rodzajami zespołu Cushinga. Należy jednak zaznaczyć, iż choroba Cushinga obejmuje nadmierne wydzielanie ACTH przez przysadkę, zaś zespół ektopowego wydzielania ACTH dotyczy guza o umiejscowieniu pozaprzysadkowym.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2019 r. produkt leczniczy Signifor jest refundowany w ramach programu lekowego B.99 Leczenie Akromegalii Pasyreotydem (ICD-10 E22.0).

Problem zdrowotny

Zespół ektopowego wydzielania ACTH to szybko nasilające się objawy hiperkortyzolemii w wyniku wydzielania ACTH przez nowotwór pozaprzysadkowy.

W ok 50% przypadków ektopowego wydzielania ACTH przyczyną choroby jest rak drobnokomórkowy płuca. Wydzielanie ACTH zdarza się w ok 2% wszystkich przypadków tego nowotworu. Rzadziej przyczyną ektopowego wydzielania ACTH są nowotwory neuroendokrynne, w tym również rakowiaki, rak rdzeniasty tarczycy, guz chromochłonny.

Technologie alternatywne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery opracowania rekomendacje klinicznych dotyczących leczenia zespołu Cushinga: amerykańskie (NCCN 2019), europejskie (ERCUSYN 2018), europejskie (ES 2015), włoskie (SID/SIE 2016). Wszystkie rekomendacje odnoszą się do leczenia zespołu Cushinga, jednak nie wymieniają stosowania pasyreotydu w leczeniu zespołu Cushinga zależnego od ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej.

W wytycznych w leczeniu zespołu Cushinga wymieniane są opcje terapeutyczne: pasyreotyd, ketokonazol, metyrapon, mitotan, kabergolina, etomidat i mifepriston. Według opinii eksperta pasyreotyd i metyrapon to technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu. Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne, opinię eksperta można stwierdzić, że w ocenianym wskazaniu technologią alternatywną (rozumianej jako aktywne leczenie) dla ocenianej technologii lekowej jest metyrapon.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden opis przypadku: R. Attanasio 2017. Zgodnie z opisem pacjent odpowiedział na leczenie pasyreotydem podawanym w dawce 300 µg dwa razy dziennie, należy jednak podkreślić, że nie przeprowadzono diagnostyki pozwalającej na postawienie ostatecznego rozpoznania, u pacjenta nie było możliwości rozróżnienia między gruczolakiem wydzielającym ACTH a ektopowym wydzielaniem ACTH.

ChPL Kiovig

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

Choroba Cushinga

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

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Wielkość populacji docelowej pacjentów u których można byłoby wykorzystać możliwość leczenia pasyreotydem według opinii eksperta wynosi ok. 25-50 chorych/rok.

Na podstawie danych ze zlecenia MZ, oszacowany koszt terapii rocznej (12 cykli) dla 1 pacjenta produktem Signifor (pasyreotyd) wynosi ████████ PLN netto, natomiast dla 50 pacjentów wynosi ████████ PLN netto.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 24.12.2019 r., znak PLD.46434.6151.2019.1.AB (data wpływu do AOTMiT 27.12.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Signifor (pasyreotyd)

we wskazaniu: zespół Cushinga zależny od ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24). W załączniku do zlecenia wskazano, że dotychczas u pacjenta zastosowano ketokonazol – terapia przerwana z powodu braku dostępności leku, radioterapię paliatywną, Sandostin LAR, kabergolinę – terapia nieskuteczna.

Produkt leczniczy Signifor nie był dotychczas przedmiotem Agencji w analizowanym wskazaniu. Był on jednak kilkakrotnie oceniany we wskazaniu choroba Cushinga oraz akromegalia:

- w 2019 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Signifor (pasyreotyd) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)” zlecenie w BIP Agencji nr [187/2019](#). Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za zasadne finansowanie leku we wnioskowanym wskazaniu.
- w 2018 r. odnośnie zbadania zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego (ICD-10: E24.0) – zlecenie w BIP Agencji nr [79/2018](#). Opinia Rada Przejrzystości i Prezes Agencji była pozytywna.
- w 2013 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Signifor (pasyreotyd) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem (ICD-10 E 24.0)” – zlecenie w BIP Agencji nr [148/2013](#). Rada Przejrzystości i Prezes Agencji odnieśli się pozytywnie do finansowania leku w tym wskazaniu, powołując się na skuteczność pasyreotydu.

Zarówno choroba Cushinga jak i zespół ektopowego wydzielania ACTH są rodzajami zespołu Cushinga. Należy jednak zaznaczyć, iż choroba Cushinga obejmuje nadmierne wydzielanie ACTH przez przysadkę, zaś zespół ektopowego wydzielania ACTH dotyczy guza o umiejscowieniu pozaprzysadkowym (patrz rozdz. 4.1. Problem zdrowotny).

Wniosek o finansowanie Signifor w leczeniu akromegalii oceniano w 2017 r. i w 2018 r. (zlecenie nr [090/2017](#) i [56/2018](#)).

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2019 r. produkt leczniczy Signifor jest refundowany w ramach programu lekowego B.99 Leczenie Akromegalii Pasyreotydem (ICD-10 E22.0).

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

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

Klasyfikacja:

1. Endogenny ZC
 - 1) niezależny od ACTH, czyli postać nadnerczowa, stanowi 15-20% przypadków endogennego
 - a) autonomiczny guz albo mnogie guzy kory nadnerczy (gruczolak albo rak)
 - b) zmiany rozrostowe nadnerczy (makro- i mikroguzkowe)
 - c) aktywująca mutacja receptora melanokortynowego MC2
 - 2) zależny od ACTH (wtórna nadczynność nadnerczy)
 - a) postać przysadkowa (nadmierne wytwarzanie ACTH przez przysadkę) – choroba Cushinga (najczęstsza przyczyna, ~70% przypadków endogennego ZC)
 - b) zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (~10% przypadków endogennego ZC)**
 - c) zespół ektopowego wydzielania CRH.
2. Egzogenny ZC – spowodowany lekami glikokortykosteroidowymi.

Zespół ektopowego wydzielania ACTH to szybko nasilające się objawy hiperkortyzolemii w wyniku wydzielania ACTH przez nowotwór pozaprzysadkowy.

[Szczeklik 2017]

Etiologia i patogeneza

W ok 50% przypadków ektopowego wydzielania ACTH przyczyną choroby jest rak drobnokomórkowy płuca. Wydzielanie ACTH zdarza się w ok 2% wszystkich przypadków tego nowotworu. Rzadziej przyczyną ektopowego wydzielania ACTH są nowotwory neuroendokrynne, w tym również rakowiaki, rak rdzeniasty tarczycy, guz chromochłonny.

[Szczeklik 2017]

Obraz kliniczny

U chorych na raka drobnokomórkowego płuca wydzielającego ACTH niektóre cechy somatyczne zespołu Cushinga mogą się nie ujawnić ze względu na jego szybki przebieg. Dlatego w obrazie klinicznym dominuje osłabienie mięśniowe, utrata masy ciała, hiperpigmentacja, hipokaliemia i zasadowica nieoddechowa.

Guzy neuroendokrynne charakteryzują się dłuższym przebiegiem klinicznym, dlatego obok ciężkiej hipokalemii obserwuje się typowe, często znacznie nasilone cechy zespołu Cushinga. Mogą również występować charakterystyczne objawy zespołu rakowiaka.

[Szczeklik 2017]

Diagnostyka

W każdym przypadku szybko narastających objawów hiperkortyzolemii z ciężką hipokaliemią oraz znacznie zwiększonymi stężeniami ACTH i kortyzolu należy brać pod uwagę możliwość ektopowego wydzielania ACTH. Rozpoznanie ułatwia wykazanie braku hamowania wydzielania ACTH oraz kortyzolu i jego metabolitów wydalanych z moczem w 2. dobie testu z 8 mg deksametazonu, a także brak istotnego przyrostu (>35%) wydzielania ACTH po stymulacji CRH.

W poszukiwaniu guzów ektopowo wydzielających ACTH przydatna jest TK klatki piersiowej i brzucha oraz scyntygrafia receptorowa. Czasami w trudnych przypadkach różnicowania między chorobą Cushinga a zespołem ektopowego wydzielania ACTH jedyną i najlepszą metodą potwierdzenia jest obustronne cewnikowanie zatok skalistych dolnych.

[Szczeklik 2017]

Epidemiologia

Zespół ektopowego wydzielania ACTH stanowi 10-15% wszystkich przypadków ACTH-zależnego zespołu Cushinga i występuje 5 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet.

[Szczeklik 2017]

Rokowanie

Nawet w łagodnej postaci nieleczony ZC zwiększa 4-krotnie umieralność głównie z powodu chorób sercowo-naczyniowych i zakażeń) w porównaniu z populacją ogólną. Po skutecznym leczeniu operacyjnym wiele objawów ZC, w tym nadciśnienie tętnicze i cukrzyca, ustępuje lub ulega złagodzeniu w ciągu 12 miesięcy. Mimo to jednak przez ok 5 lat utrzymuje się zwiększone ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych.

[Szczeklik 2017]

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Signifor, 40 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań*
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	H01CB05 Hormony przysadki i podwzgórza oraz ich analogi, somatostatyna i analogi
Substancja czynna	Pasyreotyd
Wnioskowane wskazanie	Zespół Cushinga zależny od ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24)**. Przebieg leczenia: ketokonazol – terapia przerwana z powodu braku dostępności leku, radioterapia paliatywna, Sandostin LAR, kabergolina– terapia nieskuteczna.
Dawkowanie	40 mg co 28 dni***
Droga podania	Signifor jest dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych oraz w postaci proszku i rozpuszczalnika do wstrzykiwań domięśniowych.**
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 cykle
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pasyreotyd jest cykloheksapeptydem, czyli analogiem somatostatyny w postaci wstrzyknięć. Podobnie jak w przypadku naturalnych hormonów białkowych, somatostatyny-14 i somatostatyny-28 (nazywanej również czynnikiem hamującym uwalnianie somatotropiny, ang. SRIF) oraz innych analogów somatostatyny, działanie farmakologiczne pasyreotydu polega na wiązaniu się z receptorami somatostatyny. Znanych jest pięć podtypów receptorów somatostatyny u ludzi: hsst1, 2, 3, 4 i 5. Podtypy receptorów występują w różnych tkankach w normalnych warunkach fizjologicznych. Analogi somatostatyny wiążą się z receptorami hsst z różnym nasileniem. Pasyreotyd wiąże się z dużym powinowactwem i aktywuje cztery z pięciu receptorów hsst, zwłaszcza hsst5, w komórkach kortykotropowych gruczołaków wytwarzających ACTH, co prowadzi do zahamowania wydzielania ACTH.

Źródło: ChPL Signifor, zlecenie MZ

*ChPL produktu Signifor przewiduje następujące postacie leku: Signifor 0,3 mg/ 0,6 mg/ 0,9 mg roztwór do wstrzykiwań oraz Signifor 10 mg/ 20 mg/ 30 mg/ 40 mg/ 60 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.

**Według klasyfikacji ICD-10 zespół ektopowego wydzielania ACTH został przypisany do bardziej szczegółowego kodu E 24.3.

***Zgodnie z ChPL Signifor, lek w leczeniu choroby Cushinga może być stosowany zarówno podskórnie jak i domięśniowo: „Zalecana początkowa dawka wynosi 0,6 mg pasyreotydu podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy na dobę” lub „Zalecana dawka początkowa w leczeniu choroby Cushinga wynosi 10 mg pasyreotydu podawana w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym co 4 tygodnie. Należy ocenić korzyści kliniczne u pacjenta po pierwszym miesiącu leczenia, a następnie oceniać je okresowo. Dawkę można stopniowo dostosować co 2 do 4 miesięcy, w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji. Maksymalna dawka produktu leczniczego Signifor w chorobie Cushinga wynosi 40 mg co 4 tygodnie”.

W zleceniu MZ nie zawarto informacji odnośnie drogi podania leku. Biorąc pod uwagę przedstawiony w załączeniu do zlecenia sposób dawkowania pasyreotydu oraz informacje zawarte w ChPL Signifor, w niniejszym opracowaniu założono, że będzie to podanie domięśniowe.

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	24.04.2012, EMA data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 listopada 2016 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny. Leczenie choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem. Dawka 60 mg jest przeznaczona do stosowania wyłącznie w leczeniu akromegalii.
Status leku sierocego	Tak (Choroba Cushinga, Akromegalia)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.

Zródło: ChPL Signifor

Komentarz Agencji

Produkt leczniczy Signifor jest zarejestrowany w leczeniu choroby Cushinga, która polega na nadmiernym wydzielaniu ACTH przez przysadkę. Z kolei wnioskowane w ramach niniejszej oceny wskazanie dotyczy ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej. W związku z tym oceniane wskazanie wykracza poza zapisy rejestracyjne dla leku Signifor.

ChPL odnosi się do badania III fazy z udziałem pacjentów z chorobą Cushinga (G2304). Badanie oceniało skuteczność i bezpieczeństwo domięśniowego stosowania pasyreotydu podczas 12-miesięcznego okresu leczenia pacjentów z przetrwałą lub nawracającą chorobą Cushinga lub u pacjentów *de novo*, u których leczenie chirurgiczne było niewskazane lub którzy odmówili zgody na leczenie chirurgiczne. Wśród kryteriów włączenia znalazły się następujące zapisy:

- wiek ≥ 18 . r.ż.;
- potwierdzona diagnoza przetrwałej, nawracającej choroby Cushinga lub choroby *de novo* (w przypadku chorych niebędących kandydatami do leczenia chirurgicznego);
- potwierdzone przysadkowe pochodzenie zespołu Cushinga;

Badanie zostało opublikowane w formie pełnotekstowej w 2018 roku (Lacroix A et al. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Jan;6(1):17-26).

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

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie.

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie eksperckie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W toku przygotowywania niniejszego opracowania otrzymano dwie opinie od prof. Andrzeja Lewińskiego i od Dr. Wanda Foltyn. Eksperti w przesłanych opiniach odnieśli się do istotności wnioskowanej technologii medycznej, co przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Dr. n. med. Wanda Foltyn Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii
	Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia		X	X
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi		X	X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość			
Uzasadnienie		<i>Technologia nie prowadzi do pełnego wyzdrowienia, ale pozwala kontrolować chorobę i zapobiega powikłaniom. Leczenie hiperkortyzolemii zawsze wydłuża życie chorego.</i>	<i>Wobec braku innych form skutecznego leczenia hiperkortyzolemii w pozaprzysadkowym ACTH zależnym zespole Cushinga, możliwość zastosowania pasyreotydu (o szerokim spektrum działania w porównaniu do analogów somatostatyny I generacji) daje szanse na poprawę ogólnego stanu zdrowia Pacjentów zarówno w immunoterapii jak i w połączeniu everolimusem.</i>

Ekspertów zapytano również o stan przed i po zastosowaniu wnioskowanej interwencji oraz o następstwa choroby, a odpowiedzi zestawiono w tabelach poniżej.

Tabela 4. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Uzyskany stan		Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii		Dr. n. med. Wanda Foltyn Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	
			stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu*
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem			X		
	Jakieś problemy z chodzeniem	X	X	X		
	Brak możliwości chodzenia	X		X		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką			X		
	Jakieś problemy z samoopieką	X	X	X		
	Brak możliwości mycia lub ubierania się	X		X		

Uzyskany stan		Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii		Dr. n. med. Wanda Foltyn Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	
			stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu*
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności			X		
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	X	X	X		
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	X		X		
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu			X		
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	X	X	X		
	Krańcowy ból lub dyskomfort			X		
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia					
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	X	X	X		
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	X		X		

*Ekspert nie posiada takiego doświadczenia;

Tabela 5. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia		Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Dr. n. med. Wanda Foltyn Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii
Przedwczesny zgon			X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji			X	X
Niezdolność do pracy			X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba			X	X
Obniżenie jakości życia			X	X
Uzasadnienie			<p>Choroba nieleczona zawsze prowadzi do przedwczesnego zgonu, najczęściej w przebiegu powikłań sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych, drastycznie obniża jakość życia, a w sytuacji przebytego udaru, złamań osteoporotycznych czy innych ciężkich powikłań pozbawia chorego zdolności do samodzielnej egzystencji.</p>	<p>Stan przewlekłej hiperkortyzolemii stanowi zagrożenie życia. Najczęstszą przyczyną zgonu są powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego tj. zawał m., udaru mózgu. Drugą co do częstości przyczyną zgonu może być sepsa z uwagi na silne działanie immunosupresyjne wydzielanego w nadmiarze kortyzolu. Zanki mięśniowe i patologiczne złamania będące następstwem hiperkortyzolemii prowadzą do ograniczenia aktywności ruchowej, często uniemożliwiają chodzenie, wówczas chory wymaga stałej opieki osoby drugiej.</p>

¹Wg Ustawy o świadczeniach

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leku Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu: zespół Cushinga zależny od ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej, wykonano przeszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Postulowano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.01.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale „13. Załączniki”. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

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

Interwencja: Signifor (pasyreotyd).

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, w przypadku braku przeglądów systematycznych, kwalifikowano badania z niższego poziomu wiarygodności (badania randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, nierandomizowane badania obserwacyjne prospektywne, retrospektywne i serie przypadków/ opisy przypadków).

W sytuacji odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania o najwyższej jakości.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji, badania z dostępnymi wynikami.

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 produktu leczniczego Signifor w ocenianej populacji. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden opis przypadku: R. Attanasio 2017.

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono charakterystykę i wyniki dowodów naukowych spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu:

Tabela 6. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu

Badanie	Populacja	Interwencja	Wyniki
<p>R. Attanasio 2017</p> <p>opis przypadku</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Autorzy badania nie otrzymali żadnego wsparcia finansowego od publicznej czy komercyjnej instytucji.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>32-letni mężczyzna oczekujący na przeszczep serca z powodu idiopatycznej kardiomiopatii.</p> <p>Badanie fizykalne wykazało poważnie zaburzony stan ogólny, oznaki hiperkortyzolizmu i liczne złamania kompresyjne kręgow.</p> <p>Parametry kliniczne wskazywały na hiperkortyzolizm zależny od ACTH (poziom kortyzolu w surowicy wynosił 24,2 µg/dl rano i 20,3 µg/dl po 1 mg deksametazonu przez noc, wolny kortyzol w moczu (UFC) wynosił 258 µg/24 godziny, a ACTH 125 pg/ml). Dodatkowo TK przysadki mózgowej było ujemne.</p> <p>Nie można było przeprowadzić dalszych procedur diagnostycznych w celu rozróżnienia między gruczolakiem wydzielającym ACTH a ektopowym wydzielaniem ACTH.</p> <p>Ektopowe wytwarzanie ACTH z neuroendokrynnych nowotworów nie zostało formalnie wykluczone u pacjenta, ale zdaniem autorów publikacji diagnoza ta wydaje się bardzo mało prawdopodobna.</p>	<p>Pasyreotydy początkowo podawany w dawce 300 µg bid (dwa razy dziennie), dawka zwiększana do 600 µg bid.</p> <p>Ze względu na wystąpienie działań niepożądanych dawkę obniżono do 300 µg bid.</p>	<p>Leczenie było dobrze tolerowane, osiągnięto radykalną poprawę obrazu klinicznego przy postępującej normalizacji parametrów hormonalnych (UFC i ACTH osiągnęły odpowiednio 30 µg/24h i 52pg/ml).</p> <p>Wystąpiła przejściowa niedoczynność kory nadnerczy (nudności, wymioty i zmęczenie oraz poranny poziom kortyzolu w surowicy 9,8 µg/dL), po przejściowym zmniejszeniu dawki pasyreotydy, objawy ustąpiły. Metabolizm glukozy nie był zaburzony (zakres glikemii na czczo: 100–120 mg/dl).</p> <p>Pasyreotydy był efektywny u pacjenta zarówno na poziomie klinicznym jak i w normalizacji hiperkortyzolizmu. Leczenie było dobrze tolerowane bez żadnych zaburzeń metabolizmu glukozy, parametrów wątroby lub nerek.</p> <p>Po normalizacji metabolizmu kortyzolu pacjent przeszedł udany przeszczep serca.</p>

6.3. Wyniki

6.3.1. Analiza skuteczności

Wyniki dotyczące skuteczności pasyreotydy z publikacji R. Attanasio 2017 opisano w rozdziale „6.2.1.Charakterystyka badań włączonych do przeglądu” niniejszego opracowania.

6.3.1.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii dr. n. med. Wanda Foltyn wskazał trzy dodatkowe publikacje nie odnalezione w ramach przeglądu systematyczne, jako referencje do zastosowania pasyreotydy w leczeniu hiperkortyzolemii w pozaprzysadkowym ACTH zależnym zespole Cushinga. Wymienione publikacje dotyczą zastosowania pasyreotydy w monoterapii bądź w skojarzeniu z ewerolimusem u pacjentów z zaawansowanymi rakowiakami płuc i grasicy (badanie LUNA publikacja Ferolla P. 2017), nowotworami neuroendokrynnymi (publikacja Wolin E. 2015), guzami neuroendokrynnymi trzustki (badanie COOPERATE-2, publikacja Kulke M. 2017). W żadnej z powyższych publikacji nie przedstawiono wyników z wyszczególnieniem subpopulacji pacjentów z zespół ektopowego wydzielania ACTH.

6.3.2. Analiza bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa pasyreotydy z publikacji R. Attanasio 2017 przedstawiono w rozdziale „6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu”.

6.3.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL Signifor

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

Choroba Cushinga

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

6.3.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych dowodów:

- Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Signifor odnoszą się do dorosłych pacjentów z chorobą Cushinga (nadmierne wytwarzanie ACTH przez przysadkę) u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem, natomiast wniosek RDTL dotyczy pacjenta z nadmiernym wytwarzaniem ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej.
- Odnalezione dowody naukowe nie są dowodami najwyższej jakości, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych AOTMiT, opis przypadku należy do typu IVD.
- Odnaleziony opis przypadku nie odpowiada w całości wnioskowanemu wskazaniu, zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów publikacji nie przeprowadzono diagnostyki pozwalającej na rozróżnienie między gruczolakiem wydzielającym ACTH a ektopowym wydzielaniem ACTH.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Rozpatrywane w niniejszym opracowaniu wskazanie wykracza poza zapisy rejestracyjne dla leku Signifor (patrz rozdz. 3.1.2.). Wobec tego relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie była oceniana przez EMA.

W opinii prof. Andrzeja Lewińskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii: *„W obliczu faktu, że jest to terapia ratunkowa mająca przedłużyć życie chorych i zapobiec ciężkim powikłaniom, stosunek korzyści do ryzyka jest bardzo wysoki. Działania niepożądane leku obejmują bowiem nudności, biegunkę, kamicy żółciową, hipertriglicerydemię, przejściowy wzrost stężenia enzymów wątrobowych oraz wydłużenie odstępu QT”.*

W opinii Dr. n. med. Wandy Foltyn - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii: *„Ewentualne korzyści ze stosowanego leczenia pasyreotydem znacznie przewyższają ryzyko powikłań, gdyż utrzymująca się hiperkortyzolemia jest stanem zagrożenia życia.*

Do objawów ubocznych stosowanej terapii należy hiperglikemia, zwiększenie stężenia aminotransferaz, cholestaza ze zwiększonym ryzykiem powstania kamicy żółciowej oraz możliwość wydłużenia QT, dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, z upośledzoną funkcją wątroby oraz u chorych narażonych na istotne ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT, takich jak pacjenci z: wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, niekontrolowanymi lub istotnymi chorobami serca, w tym niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dusznicą bolesną lub istotną klinicznie bradykardią: hipokaliemią i (lub) hipomagnezemią oraz pacjenci przyjmujący antyarytmiczne produkty leczenia lub inne substancje, o których wiadomo, że prowadzą do wydłużenia odstępu QT”.

8. Konkurencyjność cenowa

W toku procesu analitycznego zidentyfikowano alternatywną technologię możliwą do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu, tj.: metyrapon. Wskazana technologia nie jest objęta refundacją w Polsce, jednakże jest zarejestrowana w endogennym zespole Cushinga [ChPL Metopirone, raportu AOTMiT WS.422.3.2019]. Wybór metyraponu jako technologii alternatywnej został również potwierdzony wytycznymi praktyki klinicznej oraz w opiniach ekspertów.

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że u przedmiotowego pacjenta zostały już wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

W poniższej tabeli przedstawiono dane kosztowe dla technologii wnioskowanej na podstawie zlecenia MZ oraz technologii alternatywnej na podstawie informacji przedstawionych w opracowaniu AOTMiT WS.422.3.2019.

Tabela 7. Dane kosztowe dla technologii ocenianej i opcjonalnej

Dane kosztowe [PLN]	Signifor (pasyreotyd)	Metopiron (metyrapon)
Koszt 3 cykli terapii (netto)	■■■■■ PLN*	■■■■■ PLN^&
Koszt 1 cyklu terapii (netto)	■■■■■ PLN^	■■■■■ PLN**

*^obliczenia własne; & terapii lekiem Metopirone (300 kapsulek miękkich 250 mg, czas leczenia 12 tygodni;) *sposób dawkowania 40 mg co 28 dni; ** przybliżony miesięczny koszt terapii metyraponem dla jednego pacjenta według wniosku dołączonego do zlecenia MZ (raport AOTMiT WS.422.3.2019).*

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

Wielkość populacji docelowej według ekspertów:

- **Dr n. med. Wanda Foltyn** Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii: „*Wg mojej opinii liczba pacjentów, u których można byłoby wykorzystać możliwość leczenia pasyreotyd to ok. 25-50 chorych/rok.*”
- **Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński** Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii: „*kilkunastu pacjentów łącznie.*”

Wydatki związane z finansowaniem wnioskowanej terapii w przeliczeniu na 1 pacjenta przedstawiono w rozdz. 8 „Konkurencyjność cenowa”.

Na podstawie danych ze zlecenia MZ, oszacowany koszt terapii rocznej (12 cykli) dla 1 pacjenta produktem Signifor (pasyreotyd) wynosi ████████ PLN netto, natomiast dla 50 pacjentów wynosi ████████ PLN netto.

Tabela 8. Dane kosztowe dla technologii ocenianej

Signifor (pasyreotyd)	Koszt roczny (12 cykli) terapii (netto)	Koszt 3 cykli terapii # (netto)	Koszt 1 cyklu terapii # (netto)
Koszt terapii dla 1 pacjenta (netto)	██████ PLN [^]	██████ PLN [*]	██████ PLN [^]
Koszt terapii dla 50 pacjentów (netto)	██████ PLN [^]	██████ PLN [*]	██████ PLN [^]

[^]obliczenia własne; ^{*}sposób dawkowania 40 mg co 28 dni; # na podstawie zlecenia MZ

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 13-14.01.2020 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery opracowania rekomendacje klinicznych dotyczących leczenia zespołu Cushinga: amerykańskie (NCCN 2019), europejskie (ERCUSYN 2018), europejskie (ES 2015), włoskie (SID/SIE 2016). Wszystkie rekomendacje odnoszą się do leczenia zespołu Cushinga, jednak nie wymieniają stosowania **pasyreotydu** w leczeniu zespołu Cushinga zależnego od ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej.

W wytycznych europejskich (ERCUSYN 2018) u pacjentów z zespołem ektopowego wydzielania ACTH (ang. ectopic source of ACTH) można zastosować leczenie w przypadku łagodnego guza, podatnego na leczenie operacyjne. U pacjentów z przerzutami operacja może być opcją paliatywną.

Wytyczne europejskich (ES 2015) wskazują na dwustronną adrenalektomię w przypadku ukrytego i przerzutowego ektopowego wydzielania ACTH lub leczenie ratujące życie u pacjentów z bardzo ciężką chorobą zależną od ACTH.

Wytyczne zalecają zastosowanie substancji mających na celu obniżenie poziomu kortyzolu przez blokowanie wydzielania ACTH (inhibitory steroidogenezy). W wytycznych w leczeniu zespołu Cushinga wymieniane są opcje terapeutyczne: **pasyreotyd**, ketokonazol, metyrapon, mitotan, kabergolina, etomidat i mifepriston.

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

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższych tabelach..

Tabela 9. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej leczenia zespołu Cushinga

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2019 (USA) Konflikt interesów: Część autorów zgłosiła konflikt interesów (https://www.nccn.org/disclosures/guidelinesanelisting.aspx)</p>	<p><u>Leczenie zespołu Cushinga (ang. Cushing's syndrome):</u> W przypadku guza <4cm należy przeprowadzić adrenalektomię ze względu na podejrzenie raka. W przypadku guza >4 cm należy wykonać badania w kierunku obecności przerzutów. Należy wykonać adrenalektomię, w przypadku występowania przerzutów należy postępować jak przy nowotworach kory nadnerczy. Przy pojawiających się łagodnych zmianach należy stosować zalecenia ES 2015 (Nieman 2015) [zalecenia ES 2015 przedstawiono poniżej – przyp. analityka]. <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: 2A - rekomendacja oparta o słabej jakości dowody naukowe, konsensus NCCN, że dane postępowanie jest właściwe.</i></p>
<p>ERCUSYN 2018 (Europa) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące optymalnej diagnozy i leczenia zespołu Cushinga wynikający z nadmiaru glukokortykoidów</u> Leczeniem z wyboru zespołu Cushinga (ang. cushing's syndrome) zależnego od przysadki jest operacyjne usunięcie guza przysadki. W przypadku wystąpienia pooperacyjnej hiperkortyzolemii należy rozpocząć leczenie substytucyjne hydrokortyzonem, aż do przywrócenia funkcji osi przysadka–nadnercza. U pacjentów z zespołem ektopowego wydzielania ACTH (ang. ectopic source of ACTH) można zastosować leczenie w przypadku łagodnego guza, podatnego na leczenie operacyjne. U pacjentów z przerzutami operacja może być opcją paliatywną. Po niepowodzeniu leczenia operacyjnego w drugiej linii leczenia można zastosować radioterapię. Farmakoterapia przy pomocy inhibitorów steroidogenezy nadnerczowej (metyrapon, ketokonazol) może być stosowana w okresie przedoperacyjnym w celu opanowania objawów hiperkortyzolemii i jej szkodliwych skutków, a także być może zmniejszeniu powikłań pooperacyjnych. Farmakoterapia może być stosowana w przypadkach, w których oczekuje się na efekty radioterapii. Leczenie farmakologiczne należy również zastosować u pacjentów, u których leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia było nieskuteczne, zanim zostanie przeprowadzona obustronna adrenalektomia. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii farmakologicznych ukierunkowanych na czynność wydzielniczą guza przysadki, takich jak kabergolina i SOM230 pasyreotyd u pacjentów z gruczolakami przysadki wydzielającymi ACTH pozostaje obecnie w sferze badań. <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ES 2015 (europejskie) Konflikt interesów: Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia zespołu Cushinga</u></p> <p>Pierwszą linią leczenia jest <u>leczenie operacyjne</u> pozwalające na usunięcie zmiany będącej przyczyną schorzenia (1 ⊕⊕⊕⊕).</p> <p>Wybór terapii drugiego rzutu, w tym <u>leczenia farmakologicznego, dwustronnej adrenalectomii i radioterapii</u> powinien być ustalany indywidualnie dla każdego pacjenta.</p> <p>U pacjentów z ACTH-zależnym zespołem Cushinga, u których wykonanie zabiegu operacyjnego guza przysadki nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, sugeruje się podejmowanie decyzji odnośnie dalszego leczenia wspólnie z pacjentem, ze względu na to, że dostępne jest kilka opcji terapeutycznych leczenia drugiej linii (powtórny zabieg chirurgiczny, radioterapia, farmakoterapia, obustronna adrenalectomia) (2 ⊕⊕○).</p> <p>Wytyczne wskazują na dwustronną adrenalectomię w przypadku ukrytego i przerzutowego ektopowego wydzielania ACTH lub leczenie ratunkowe ratujące życie u pacjentów z bardzo ciężką chorobą zależną od ACTH (2 ⊕⊕⊕○).</p> <p><u>Farmakoterapia:</u></p> <p>W zakresie leczenia farmakologicznego inhibitorami steroidogenezy wymieniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>ketokonazol</u> • <u>metyrapon</u> • <u>mitotan</u> • <u>etomidat</u> • <u>kabergoline</u> • <u>pasyreotyd</u> • <u>mifepriston</u> <p>W wytycznych wskazano badania in vitro w których pasyreotyd zmniejszał wydzielanie ACTH.</p> <p>Kabergolina i pasyreotyd działają bezpośrednio na guzy kory nadnerczy hamując produkcję ACTH. Na ogół nie są one skuteczne w postaciach nadnerczowych w zespole Cushinga, a ich rola w leczeniu ektopowego wydzielania ACTH pozostaje do ustalenia.</p> <p>Wytyczne wymieniają badanie, w którym u pacjentów z ciężkim zespołem Cushinga zależnym od zespołu ektopowego wydzielania ACTH i rakiem kory nadnerczy zastosowano terapię skojarzoną metyraponem i ketokonazolem. Osiągnięto kontrolę hiperkortyzolizmu i zaobserwowano u 78% pacjentów poprawę stanu klinicznego w ciągu 1 miesiąca. Kilka opisów przypadków pokazuje, że oktreotyd, może kontrolować wydzielanie ACTH i kortyzolu przez krótki okres u pacjentów z nawracającymi lub nieoperacyjnymi ektopowymi guzami wydzielającymi ACTH. Leczenie oktreotydem zwykle miało niewielki lub żaden wpływ na wzrost guza.</p> <p>Dostępnie badania sporadycznie raportują kontrolę hormonalną z zastosowaniem kabergoliny w monoterapii lub w połączeniu z agonistą SST2. W trzech doniesieniach naukowych inhibitory kinazy tyrozynowej wandetanib i sorafenib całkowicie i szybko kontrolują hiperkortyzolizm spowodowany wydzielaniem ACTH z przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Zależność między zmniejszeniem wydzielania ACTH a brakiem redukcji guza sugeruje bezpośredni efekt przeciwwydzielniczy.</p> <p>Sugeruje się leczenie farmakologiczne <u>antagonistami glikokortykoidów</u> u pacjentów z chorobą Cushinga (CD) z cukrzycą lub nietolerancją glukozy, u których wykonanie zabiegu operacyjnego guza przysadki nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem (2 ⊕⊕⊕○).</p> <p><i>Siła rekomendacji – użyto określenia „rekomenduje się” oraz przypisano liczbę „1”, przy rekomendacjach o słabej sile dowodów użyto określenia „sugeruje się” oraz przypisano im liczbę „2”.</i></p> <p><i>Jakość dowodów: bardzo niską jakość oznaczono jako jeden przekreślony okrąg, niską jakość określono jako 2 przekreślone okręgi, umiarkowaną jakość określono jako 3 przekreślone okręgi oraz wysoką jakość dowodów określono jako 4 przekreślone okręgi.</i></p>
<p>SID/SIE 2016 (Włochy)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia hiperglikemii współwystępującej z zespołem Cushinga i akromegalia.</u></p> <p>Hiperglikemia często występuje w przypadku zwiększonego wydzielania hormonu wzrostu i poziomów glukokortykoidów.</p> <p>W zespole Cushinga z powodu gruczolaków nadnerczy opcją terapeutyczną („złoty standard”) jest monolateralna adrenalectomia (ang. monolateral adrenalectomy). Tą opcję leczenia można również rozważyć w przypadkach zmian guzowatych w nadnerczach (ang. adrenal incidentaloma) z „subklinicznym” zespołem Cushinga, szczególnie jeśli pacjent jest młody i / lub ma choroby współistniejące, takie jak cukrzyca, nadciśnienie i osteoporoza.</p> <p>Podsumowanie dostępnych dowodów pozwoliło stwierdzić, że;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ketokonazol w dawce 200-1200 mg / dobę może poprawić metabolizm glukozy u pacjentów z zespołem Cushinga (klasa I, poziom dowodów C). ▪ metyrapon w dawce 250–4500 mg/d może wpłynąć na poprawę metabolizmu glukozy u chorych z zespołem Cushinga (rekomendacja klasy I, poziom C).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mifepriston w dawce 300-2000 mg/dzień może poprawiać tolerancję glukozy u pacjentów z zespołem Cushinga (klasa I, poziom dowodów B). ▪ kabergolina może umiarkowanie poprawić tolerancję glukozy u pacjentów z <u>chorobą Cushinga</u>, niezależnie od kontroli hiperkortyzolizmu (klasa IIa, poziom dowodów C). ▪ pasyreotyd znacznie pogarsza tolerancję glukozy, u pacjentów z zespołem Cushinga pomimo kontroli hiperkortyzolizmu (klasa I, poziom dowodów B). 				
	<p>Mitotan jest głównie wskazany w raku nadnerczy, a jego stosowanie jest ograniczone ze względu na zmienną skuteczność i skutki uboczne.</p>				
	<p>Klasyfikacja rekomendacji:</p>				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="402 566 478 647">I</td> <td data-bbox="478 566 1136 647">Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna</td> </tr> </table>	I	Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1136 566 1437 647">Jest rekomendowana, wskazana</td> </tr> </table>	Jest rekomendowana, wskazana
I	Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna				
Jest rekomendowana, wskazana					
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="402 647 478 710">II</td> <td data-bbox="478 647 1437 710">Sprzeczne dowody i/lub różnica poglądów na temat użyteczności/skuteczności danej interwencji (leczenia lub procedury)</td> </tr> </table>		II	Sprzeczne dowody i/lub różnica poglądów na temat użyteczności/skuteczności danej interwencji (leczenia lub procedury)	
II	Sprzeczne dowody i/lub różnica poglądów na temat użyteczności/skuteczności danej interwencji (leczenia lub procedury)				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="402 710 478 763">IIa</td> <td data-bbox="478 710 1136 763">Dowody przemawiają bardziej na korzyść danej interwencji</td> </tr> </table>	IIa	Dowody przemawiają bardziej na korzyść danej interwencji	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1136 710 1437 763">Powinna być brana pod uwagę</td> </tr> </table>	Powinna być brana pod uwagę
IIa	Dowody przemawiają bardziej na korzyść danej interwencji				
Powinna być brana pod uwagę					
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="402 763 478 817">IIb</td> <td data-bbox="478 763 1136 817">Dowody przemawiają raczej na niekorzyść danej interwencji</td> </tr> </table>	IIb	Dowody przemawiają raczej na niekorzyść danej interwencji	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1136 763 1437 817">Może być brana pod uwagę</td> </tr> </table>	Może być brana pod uwagę
IIb	Dowody przemawiają raczej na niekorzyść danej interwencji				
Może być brana pod uwagę					
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="402 817 478 893">III</td> <td data-bbox="478 817 1136 893">Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) nie przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna</td> </tr> </table>		III	Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) nie przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna	
III	Dowody i/lub ogólna zgoda, że dana interwencja (leczenie lub procedura) nie przynosi korzyści. Jest rekomendowana/wskazana, użyteczna, efektywna				
	<p>Klasyfikacja dowodów:</p>				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="402 931 478 969">A</td> <td data-bbox="478 931 1437 969">Dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz</td> </tr> </table>		A	Dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz	
A	Dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="402 969 478 1008">B</td> <td data-bbox="478 969 1437 1008">Dane pochodzą z jednego randomizowanego badania lub dużych nierandomizowanych badań</td> </tr> </table>		B	Dane pochodzą z jednego randomizowanego badania lub dużych nierandomizowanych badań	
B	Dane pochodzą z jednego randomizowanego badania lub dużych nierandomizowanych badań				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="402 1008 478 1081">C</td> <td data-bbox="478 1008 1437 1081">Zgodna opinia ekspertów lub dowody z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</td> </tr> </table>		C	Zgodna opinia ekspertów lub dowody z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów	
C	Zgodna opinia ekspertów lub dowody z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów				

EAS- ektopowe wydzielanie ACTH (ang. ectopic ACTH secretion); ERCUSYN 2018 – European Registry on Cushing's Syndrome; ES – Endocrine Society; ESE – European Society of Endocrinology; NCCN – National Comprehensive Cancer Network, UFC - wolny kortyzol w moczu (urinary free cortisol); SID - Society for the Study of Diabetes; SIE – Italian Endocrinological Society.

Dodatkowo w opinii eksperta wskazano rekomendacje polskie (PSGN 2017), europejskie (ENETS 2016) i międzynarodowe (Faconi 2016) dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynych. Wytyczne polskie (PSGN 2017) wskazują, że guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego (głównie trzustki) mogą być przyczyną ektopowej produkcji kortykotropiny ACTH (będąc przyczyną ACTH-zależnego zespołu Cushinga). Wśród opcji terapeutycznych w leczeniu guzów neuroendokrynych wytyczne polskie (PSGN

2017) wymieniają pasyreotyd, natomiast wytyczne europejskie (ENETS 2016) i międzynarodowe (Faconi 2016) wskazują na analogi somatostatyny.

Opinie ekspertów

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano odpowiedź od prof. Andrzeja Lewińskiego i od Dr. Wanda Foltyn, którą przedstawiono poniżej.

Tabela 10. Opinie ekspertów dotyczące finansowania ocenianej technologii

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Dr. n. med. Wanda Foltyn Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii
<p>Technologie medyczne obecnie stosowane w Polsce</p>	<p>„Technologiami finansowanymi ze środków publicznych są w tej chwili leczenie operacyjne, leczenie okterotydem (leczenie objawów hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych) i ewentualnie trudno dostępny ketokonazol.</p> <p>Po wyczerpaniu skuteczności tych technologii możliwe jest leczenie metyraponem, ale dostępność leku w Polsce jest ograniczona, więc w rzeczywistości nie są w Polsce dostępne poza badaniami klinicznymi inne technologie”.</p>	<p>„Ektopowy ACTH zależny zespół Cushinga jest rzadką chorobą o złożonej etiopatogenezie. Najczęstszą przyczyną pozaprzysadkowego wydzielania ACTH są nowotwory neuroendokryne, o różnej lokalizacji narządowej oraz o różnym stopniu złośliwości (G1-G3), często rozsiane w chwili rozpoznania, czasami o nieustalony ognisku pierwotnym”.</p> <p>LECZENIE CHIRURGICZNE</p> <ul style="list-style-type: none"> - z intencją wyleczenia tj. wycięcie pierwotnego guza u chorego bez cech rozsiewu choroby - cytoredukcje w celu zmniejszenia masy tkanki nowotworowej aktywnej hormonalnie - obustronną adrenalectomię w przypadku nasilonej, zagrażającej życiu hiperkortyzolemii, jeśli zawodzą inne metody leczenia <p>LECZENIE FARMAKOLOGICZNE – zależne od złośliwości histologicznej nowotworu oraz stopnia zaawansowania choroby:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leki zmniejszające produkcję ACTH przez komórki nowotworowe <ul style="list-style-type: none"> - analogi somatostatyny I generacji (oktreotyd, lanreotyd) przede wszystkim w nowotworach neuroendokrynych NET G1-G2, wykazujących ekspresję receptorów dla somatostatyny; - chemioterapia celowana (np. everolimus, sunitynib) w nowotworach neuroendokrynych NET G2; - chemioterapia temozolomidem i captemem w wysokorozóżnicowanych nowotworach neuroendokrynych NET G3; - klasyczna chemioterapia w przypadku raków neuroendokrynych NEC (różne schematy w zależności od lokalizacji narządowej); 2. Leki zmniejszające steroidogenezę nadnerczową (trudności z dostępnością w Polsce) <ul style="list-style-type: none"> - ketokonazol (obecnie niedostępny), metyrapon (na wniosek), mitotan (stosowany głównie w raku kory nadnerczy), etomidat (dożylnie tylko doraźnie) 3. Antagoniści receptora glikokortykosteroidowego <ul style="list-style-type: none"> - mifepriston (nie zarejestrowany w Polsce) <p>CELOWANE LECZENIE RADIOIZOTOPOWE – w przypadku nowotworów neuroendokrynych o dobrej ekspresji receptorów somatostatynowych jako leczenie II, III rzutu</p> <p>RADIOTERAPIA – w przypadku nowotworów promienowrażliwych np. w raku drobnokomórkowych płuc</p> <p>W uzasadnionych przypadkach terapie lokoregionalne.</p>
<p>Technologia najtańsza</p>	<p>„Jeśli przyjmujemy, że leczenie ketokonazolem w sytuacji gdy leczenie operacyjne jest niemożliwe lub przeciwwskazane nie obejmuje wskazania podanego na początku formularza, to nie ma takiej technologii.”</p>	<p>„Leczenie chirurgiczne z intencją wyleczenia”</p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Dr. n. med. Wanda Foltyn Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii
Technologia najskuteczniejsza	<p>„Metyrapon, pasyreotyd</p> <p>Metyrapon jest inhibitorem steroidogenezy, który pozwala na uzyskanie redukcji stężenia kortyzolu u części pacjentów. Lek nie hamuje wzrostu guza.</p> <p>Pasireotyd jest analogiem somatostatyny, mającym wysokie powinowactwo do wielu receptorów somatostatyny, w tym SSTR5, a także do SSTR2, SSTR3 i SSTR1. Dzięki temu hamuje hiperkortyzolemię u części pacjentów z ektopowym wydzieleniem ACTH.”</p>	<p>„Najskuteczniejszą formą leczenia jest leczenie chirurgiczne (wycięcie guza ektopowo wydzielającego ACTH).</p> <p>W przypadku choroby rozsianej należy dążyć do opanowania objawów związanych z hiperkortyzolemią j.w.</p> <p>W nowotworach neuroendokrynnych- analogi somatostatyny I generacji działają antyproliferacyjnie oraz zmniejszają produkcję hormonów, co wykazały badania PROMID i CLARINET.</p> <p>Celowana terapia radioizotopowa PRRT – może przynieść korzyści w przypadku nowotworów neuroendokrynnych o dobrej ekspresji receptorów somatostatynowych jako leczenie drugiego rzutu.</p> <p>W nowotworach o wyższej aktywności proliferacyjnej np. G3 które najczęściej nie posiadają receptorów dla somatostatyny leczeniem z wyboru jest chemioterapia i radioterapia.</p> <p>W przypadku trudności w opanowaniu hiperkortyzolemii należy rozważyć obustronną adrenalectomię jako zabieg ratujący życie”.</p>
Technologia rekomendowana	<p>„W wytycznych rekomenduje się m.in. pasyreotyd, metyrapon i kabergolinę, aczkolwiek żaden z tych leków nie jest skuteczny u wszystkich chorych i wybór leku powinien zależeć od jego skuteczności u danego chorego. Dodatkowo, wg obowiązujących wytycznych, zawsze należy rozważyć leczenie mitotaniem lub – jako leczenie ratujące życie – obustronną adrenalectomię.”</p>	<p><u>Leczenie chirurgiczne:</u> Z intencją wyleczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> - paliatywne (np. resekcja przerzutów) - ratujące życie – obustronna adrenalectomia <p><u>Farmakoterapia:</u> Hamowanie wydzielania ACTH</p> <ul style="list-style-type: none"> - analogi somatostatyny I generacji (oktreotyd, lanreotyd) - inhibitory mTOR <p>Inhibitory steroidogenezy nadnerczowej</p> <ul style="list-style-type: none"> - ketokonazol – obecnie niedostępny - metyrapon – na import docelowy - mitotan – stosowany głównie w raku kory nadnerczy - etomidat – dożylnie doraźnie <p>Antagoniści receptora glikokortykosteroidowego</p> <ul style="list-style-type: none"> - mifepriston – nie zarejestrowany w Polsce

Status rejestracyjny i refundacyjny potencjalnych komparatorów

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2020 r. pasyreotyd jest finansowany w ramach programu lekowego B.99. „Leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10 E22.0)” we wskazaniu akromegalia i gigantyzm przysadkowy. Zgodnie z ChPL pasyreotyd ma zarejestrowane wskazanie w leczeniu choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem [ChPL Signifor].

Produkt leczniczy ketokonazol ma zarejestrowane wskazanie w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat [ChPL Ketoconazole HRA]. W aktualnym Obwieszczeniu MZ z dnia 20 grudnia 2020 r. nie odnaleziono ketokonazolu w wykazie leków refundowanych. Należy podkreślić, że produkt ten był w wykazie leków refundowanych w Obwieszczeniu MZ z dnia 26 października 2018 r. w zakresie wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją, tj.: w chorobie Cushinga i zespole Cushinga., podczas gdy w kolejnych wykazach MZ nie był już zamieszczany. W opinii eksperta podkreślono, że ketokonazol jest obecnie niedostępny.

Produkt leczniczy mitotan ma zarejestrowane wskazanie w leczeniu objawowym zaawansowanego raka kory nadnerczy (ACC, ang. adrenal cortical carcinoma) nieoperacyjnego, z przerzutami lub wznową nowotworową. [ChPL Lysodren].

Metyrapon ma zarejestrowane wskazanie: endogenne zespole Cushinga [ChPL Metopirone, raport AOTMiT WS.422.3.2019]. Należy podkreślić, że produkt leczniczy Metopirone (metyraponum) nie posiada pozwolenia

na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA). Ekspert wskazał, że istnieje trudność z dostępnością metyraponu w Polsce (na wniosek).

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

Komentarz: Należy podkreślić, że pasyreotyd, mitotan i ketokonazol mają zarejestrowane wskazania, które są ograniczone do poszczególnych postaci zespołu Cushinga.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Wytyczne zalecają zastosowanie substancji mających na celu obniżenie poziomu kortyzolu przez blokowanie wydzielania ACTH (inhibitory steroidogenezy).

We wszystkich wytycznych w zespole Cushinga wymienianą opcją terapeutyczną jest pasyreotyd. W wytycznych w leczeniu zespołu Cushinga wymieniane są także m.in. substancje: ketokonazol, metyrapon, mitotan, kabergolina, etomidat i mifepriston. W wytycznych SID/SIE 2016 mitotan jest głównie wskazany w raku nadnerczy, a jego stosowanie jest ograniczone ze względu na zmienną skuteczność i skutki uboczne. Również ekspert wskazał w opinii, że w leczeniu mitotaniem należy liczyć się z jego działaniami niepożądanymi. Dodatkowo mitotan zdaniem eksperta stosowany jest głównie w raku kory nadnerczy.

Według opinii eksperta pasyreotyd i metyrapon to technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu. Zgodnie z przekazanym zleceniem MZ, pacjent miał przebieg leczenia z zastosowaniem ketokonazol (terapia przerwana z powodu braku dostępności leku), Sandostin LAR, kabergolina (terapia nieskuteczna).

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne, opinię eksperta można stwierdzić, że w ocenianym wskazaniu technologią alternatywną (rozumianej jako aktywne leczenie) dla ocenianej technologii lekowej jest metyrapon. Skuteczność i bezpieczeństwo metyraponu zostało opisane w raporcie AOTMiT Nr. WS.422.3.2019.

11. Opinie ekspertów

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano dwie odpowiedzi, którą przedstawiono poniżej.

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie eksperckie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 11. Opinie ekspertów dotyczące finansowania ocenianej technologii

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Dr. n. med. Wanda Fołtyn Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii
Rokowania pacjentów	„Bez skutecznego leczenia rokowanie jest zdecydowanie złe, a choroba prowadzi do przedwczesnego zgonu, najczęściej w przebiegu powikłań sercowo-naczyniowych.”	„Zespół Cushinga jest chorobą zagrażającą życiu. Hiperkortyzolemia jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, 5 letni czas przeżycia w tej grupie chorych z ektopowym wydzieleniem ACTH wydzieleniem ACTH obserwowano u 77,6% chorych podczas gdy w przypadku choroby Cushinga (przysadkowa nadprodukcja ACTH) – 10 letni czas przeżycia dotyczył aż 95,3% chorych. Najczęstszą przyczyną zgonów u chorych z zespołem Cushinga są choroby układu sercowo naczyniowego tj, zawał m. Sercowego, udar mózgu oraz uogólnione infekcje 71,4%”.
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby	„Zmiany w wyglądzie zewnętrznym (budowa cushingoidalna, rozstępy, siniaczenie, hirsutyzm), nadciśnienie, cukrzyca, powikłania zakrzepowo-zatorowe, niewydolność serca.”	„Powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej prowadzące do rozwoju cukrzycy. Zaniki mięśniowe głównie obręczy barkowej i biodrowej utrudniające chodzenie. Osteoporoza oraz złamania patologiczne kości (kręgi, żebra, kości miednicy i kończyn dolnych) ograniczające aktywność ruchową. Hiperlipidemia. Skłonność do infekcji, duże ryzyko rozwoju uogólnionego zakażenia (sepsy). Depresja, myśli samobójcze”.
Skuteczność praktyczna ocenianej technologii	„Zespół Cushinga zależny od ektopowego wydzielenia ACTH po nieskutecznym leczeniu operacyjnym bądź w sytuacji braku możliwości takiego leczenia, wymaga aktywnej terapii, gdyż prowadzi do licznych powikłań i przedwczesnego zgonu, głównie z przyczyn sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych. Zastosowanie pasireotydu, jako leku ratunkowego w grupie chorych, u których nie są skuteczne inne technologie pozwala uzyskać redukcje hiperkortyzolemii i zapobiega ciężkim powikłaniom choroby.”	„W literaturze jest niewiele danych na temat skuteczności leczenia pasyreotydem w nowotworach ektopowo wydzielających ACTH, jednak wyniki tych prac są zachęcające. Pasyreotydy wykazuje powinowactwo do receptorów samostatynowych (SSTR) 1, 2, 3 i 5, podczas gdy analogi I generacji mają zdolność wiązania się tylko z receptorami SSTR 2 i 5. Dodatkowym autotem pasyreotydu jest 40 krotnie większe powinowactwo do receptora SSTR 5 w porównaniu do analogów somatostatyn I generacji”.

12. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Attanasio R 2017	Attanasio R et al. Efficacy of pasireotide in controlling severe hypercortisolism until cardiac transplantation. <i>Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.</i> 2017 Mar 8;2017. pii: 16-0140
Ferolla P 2017	Ferolla P et al. Efficacy and safety of long-acting pasireotide or everolimus alone or in combination in patients with advanced carcinoids of the lung and thymus (LUNA): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Dec;18(12):1652-1664.
Kulke M 2017	Kulke MH et al. A randomized, open-label, phase 2 study of everolimus in combination with pasireotide LAR or everolimus alone in advanced, well-differentiated, progressive pancreatic neuroendocrine tumors: COOPERATE-2 trial. <i>Ann Oncol.</i> 2017 Jun 1;28(6):1309-1315.
Wolin M 2015	Wolin M et al. Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. <i>Drug Des Devel Ther.</i> 2015 Sep 3;9:5075-86.
Rekomendacje kliniczne	
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Neuroendocrine and Adrenal Tumors. Version 1.2019 – March 5, 2019
ERCUSYN 2018	ERCUSYN European Registry on Cushing's Syndrome. Cushing's syndrome (CS) results from chronic exposure to excess glucocorticoids (GC) produced by the adrenal cortex. 2018.
ES 2015	European Society for Endocrinology co-sponsored the guideline. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> August 2015, 100(8):2807–2831
PSGN 2017	Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). <i>Endokrynologia Polska Tom/Volume 68; Numer/Number 2/2017</i>
SID/SIE 2016	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>Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases</i> (2016) xx, 1e18
ENETS 2016	ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. <i>Neuroendocrinology</i> 2016;103:172–185
Faconi 2016	Consensus guidelines update for the management of functional p-NETs (F-p-NETs) and non-functional p-NETs (NF-p-NETs). <i>Neuroendocrinology.</i> 2016 ; 103(2): 153–171.
Pozostałe publikacje	
AWA OT.4331.47.2019	Wniosek o objęcie refundacją leku Signifor (pasyreotyd) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.47.2019.
raportu AOTMiT WS.422.3.2019	Metopirone (metyrapronum) we wskazaniu: zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzyśadkowej (ICD-10: E24.3). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: WS.422.3.2019
ChPL Lysodren	Charakterystyka produktu leczniczego Lysodren
ChPL Signifor	Charakterystyka produktu leczniczego Signifor
Interna Szczeklika 2017	Interna Szczeklika 2017, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed, Embase via Ovid i Cochrane Library (data wyszukiwania 08-09.01.2020r.)

Pubmed

Search (((((((adrenocorticohyperplasia[Title/Abstract] OR ((hyperplas*[Title/Abstract] AND (((adrenal cortex[Title/Abstract] OR adrenal cortical[Title/Abstract] OR adrenocortical[Title/Abstract] OR arenocortical[Title/Abstract]))) OR Hypercortisolism[Title/Abstract] OR (((Syndrom*[Title/Abstract] OR diseases*[Title/Abstract])) AND Cushing[Title/Abstract])) OR "Cushing Syndrome"[Mesh])) AND (((((signifor[Title/Abstract] OR pasireotid*[Title/Abstract])) OR ((SOM-230[Title/Abstract] OR SOM 230[Title/Abstract] OR SOM230[Title/Abstract]))) OR "pasireotide" [Supplementary Concept])	82
Search (((((((adrenocorticohyperplasia[Title/Abstract] OR ((hyperplas*[Title/Abstract] AND (((adrenal cortex[Title/Abstract] OR adrenal cortical[Title/Abstract] OR adrenocortical[Title/Abstract] OR arenocortical[Title/Abstract]))) OR Hypercortisolism[Title/Abstract] OR (((Syndrom*[Title/Abstract] OR diseases*[Title/Abstract])) AND Cushing[Title/Abstract])) OR "Cushing Syndrome"[Mesh]	15966
Search (((adrenocorticohyperplasia[Title/Abstract] OR ((hyperplas*[Title/Abstract] AND (((adrenal cortex[Title/Abstract] OR adrenal cortical[Title/Abstract] OR adrenocortical[Title/Abstract] OR arenocortical[Title/Abstract]))) OR Hypercortisolism[Title/Abstract] OR (((Syndrom*[Title/Abstract] OR diseases*[Title/Abstract])) AND Cushing[Title/Abstract]	7117
Search adrenocorticohyperplasia[Title/Abstract]	1
Search (hyperplas*[Title/Abstract] AND (((adrenal cortex[Title/Abstract] OR adrenal cortical[Title/Abstract] OR adrenocortical[Title/Abstract] OR arenocortical[Title/Abstract]	1898
Search hyperplas*[Title/Abstract]	103236
Search (((adrenal cortex[Title/Abstract] OR adrenal cortical[Title/Abstract] OR adrenocortical[Title/Abstract] OR arenocortical[Title/Abstract]	43324
Search Hypercortisolism[Title/Abstract]	2542
Search (((Syndrom*[Title/Abstract] OR diseases*[Title/Abstract])) AND Cushing[Title/Abstract]	3203
Search (Syndrom*[Title/Abstract] OR diseases*[Title/Abstract]	4493332
Search Cushing[Title/Abstract]	4025
Search "Cushing Syndrome"[Mesh]	12160
Search (((((signifor[Title/Abstract] OR pasireotid*[Title/Abstract])) OR ((SOM-230[Title/Abstract] OR SOM 230[Title/Abstract] OR SOM230[Title/Abstract]))) OR "pasireotide" [Supplementary Concept]	572
Search (((signifor[Title/Abstract] OR pasireotid*[Title/Abstract])) OR ((SOM-230[Title/Abstract] OR SOM 230[Title/Abstract] OR SOM230[Title/Abstract]	536
Search (signifor[Title/Abstract] OR pasireotid*[Title/Abstract]	463
Search ((SOM-230[Title/Abstract] OR SOM 230[Title/Abstract] OR SOM230[Title/Abstract]	155
Search "pasireotide" [Supplementary Concept]	339

EmBase (OVID)

	Searches	Results
1	exp pasireotide/	1569
2	pasireotide.ab,kw,ti.	795
3	SOM-230.ab,kw,ti.	29
4	SOM230.ab,kw,ti.	221
5	signifor.ab,kw,ti.	20
6	2 or 3 or 4 or 5	897
7	1 or 6	1631
8	exp Cushing syndrome/	10738
9	Cushing.ab,kw,ti.	4299
10	"Syndrom*".ab,kw,ti.	1169144
11	"diseas*".ab,kw,ti.	4695785
12	10 or 11	5471719
13	9 and 12	3517
14	Hypercortisolism.ab,kw,ti.	3348
15	adrenal cortex.ab,kw,ti.	6837
16	adrenal cortical.ab,kw,ti.	2120

17	adrenocortical.ab,kw,ti.	15126
18	arenocortical.ab,kw,ti.	0
19	15 or 16 or 17 or 18	21428
20	"hyperplas*".ab,kw,ti.	121319
21	19 and 20	1672
22	adrenocorticohyperplasia.ab,kw,ti.	1
23	13 or 14 or 21 or 22	7713
24	8 or 23	14940
25	7 and 24	273

Cochrane

#1	(pasireotid*):ti,ab,kw OR (signifor):ti,ab,kw OR (SOM-230):ti,ab,kw OR (SOM 230):ti,ab,kw OR (SOM230):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	185
#2	MeSH descriptor: [Cushing Syndrome] explode all trees	93
#3	(Cushing):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	504
#4	(Syndrom*):ti,ab,kw OR (diseas*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	459941
#5	#3 AND #4	497
#6	(adrenal cortex):ti,ab,kw OR (adrenal cortical):ti,ab,kw OR (adrenocortical):ti,ab,kw OR (arenocortical):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3065
#7	(hyperplas*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6053
#8	#6 AND #7	43
#9	(Hypercortisolism):ti,ab,kw OR (adrenocorticohyperplasia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	133
#10	#9 OR #8 OR #5	604
#11	#10 OR #2	604
#12	#1 AND #11	53

13.2. Diagram selekcji badań

