



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Metopirone (metyrapon)
we wskazaniu
zespół Cushinga (ICD-10: E24)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

nr OT.422.18.2020

Data ukończenia: 4 marca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Laboratoire HRA Pharma, HRA Pharma Rare Diseases) 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Laboratoire HRA Pharma, HRA Pharma Rare Diseases).

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 2019 r., poz. 1429) 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: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

AA	gruczolak nadnerczy (adrenal adenoma)
ACC	Rak kory nadnerczy (adrenocortical carcinoma)
ACTH	adrenokortykotropina
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	choroba Cushinga (Cushing Diseases)
CDC	średnia dzienny poziom kortyzolu w surowicy
EAS	ektopowy zespół wydzielania ACTH (ectopic ACTH syndrome)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
GKS	glikokortykosteroidy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
LNSC	poziom w ślinie kortyzolu mierzony późno w nocy (late night salivary cortisol)
MET	metyrapon
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
UFC	stężenia wolnego kortyzolu w 24-godzinnej zbiórce moczu
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.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	11
3.1. Przegląd Agencji	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	11
3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	14
3.2.3 Dodatkowe informacje	15
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	17
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	18
6. Konkurencyjność cenowa	20
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	21
8. Piśmiennictwo	22
9. Załączniki.....	23
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	23

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Metopirone (metyrapon), kapsułki miękkie, 250 mg, 50 kaps. we wskazaniu: zespół Cushinga (ICD-10: E24) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Zgodnie z informacjami dołączonymi do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły: pacjent z chorobą Cushinga w przebiegu mikrogruczolaka przysadki, nieskuteczność leczenia operacyjnego, cechy choroby przetrwałej, brak odpowiedzi na leczenie deksametazonem.

Technologia lekowa, o której mowa powyżej była oceniana przez Agencję w 2016 roku we wskazaniu endogenny zespół Cushinga (wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto) w ramach programu lekowego. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne.

Produkt leczniczy Metopirone (metyrapon) był także przedmiotem oceny w AOTMiT w 2013 w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację we wskazaniach ACTH-zależny zespół Cushinga i ACTH-niezależny zespół Cushinga. Zarówno stanowisko Rady Przejrzystości, jak i rekomendacja Prezesa były pozytywne.

Problem zdrowotny

Choroba Cushinga to stan hiperkortyzolemii spowodowany nadmiernym wydzielaniem kortykotropiny (ACTH) przez gruczolak przysadki. Nieleczona choroba Cushinga niesie ze sobą bardzo wysokie ryzyko zgonu – 50% chorych, którzy nie zostali poddani skutecznej terapii umiera w ciągu 5 lat od diagnozy.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Do dnia ukończenia raportu nie otrzymano opinii eksperckich.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny odnoszący się do zastosowania metyraponu w leczeniu choroby Cushinga - Gadelha 2014, włączony do analizy klinicznej wnioskodawcy (analiza weryfikacyjna Agencji nr OT - 4351-41/2015) dokonano weryfikacji treści badania i włączono go do analizy klinicznej w niniejszym raporcie.

Dodatkowo odnaleziono: badanie Daniel 2014, oraz badanie Ceccato 2018.

Skuteczność

Przegląd systematyczny Gadelha 2014

Najwyższy wskaźnik odpowiedzi uzyskano w małych retrospektywnych badaniach metyraponu (75%, 1 badanie) i mitotanu (72%, 1 badanie). Wskaźnik odpowiedzi wynosił 25-50% dla kabergoliny (4 badania) i 45% dla ketokonazolu (1 badanie). Wskaźnik odpowiedzi po zastosowaniu pasyreotydu na podstawie danych z 3 badań (1 badanie randomizowane, 2 badania prospektywne, jednoramienne, otwarte) wynosił 17-29%.

Badanie Daniel 2014

U 52% pacjentów leczonych metyraponem (47 z 91 pacjentów monitorowanych pod kątem CDC) uzyskano średni dzienny poziom kortyzolu w surowicy docelowo na poziomie 150–300 nmol/L, u 83% pacjentów (102 z 123 pacjentów monitorowanych) poziom kortyzolu mierzony o 9 rano wynosił mniej niż 600 nmol/L.

Trzydziestu jeden pacjentów (29 CD, 1 EAS, 1 łagodna choroba nadnerczy) otrzymywało metyrapon jako leczenie wtórne po operacji lub radioterapii przysadki: 21 z 31 w monoterapii i 10 w terapii skojarzonej. U 76% pacjentów osiągnięto średni dzienny poziom kortyzolu w surowicy docelowo na poziomie 150–300 nmol/L, u 78% poziom kortyzolu mierzony o 9 rano wynosił mniej niż 331 nmol/L, a u 94% poziom kortyzolu mierzony o 9 rano był niższy niż 600 nmol/L.

Badanie Ceccato 2018

Poziomy mUFC i mLNSC spadły po pierwszym miesiącu leczenia. Odpowiednio mediana -67% (IQR 55-82) i -57% (IQR 26-80) w stosunku do wartości wyjściowej. Redukcja kortyzolu utrzymywała się również w 3 miesiącu leczenia: mediana -70% (IQR 54-91) i -63% (IQR 46-83) w stosunku do wartości wyjściowej (mediana -43% i -28% od miesiąca 1). Biorąc pod uwagę wszystkich pacjentów, po 3 miesiącach leczenia

uzyskano normalizację mUFC u 68% pacjentów. Poziomy mUFC spadły po 1-3 miesiącach, osiągając trwałą normalizację do 12 i 24 miesięcy.

Bezpieczeństwo

Przegląd systematyczny Gadelha 2014

U pacjentów leczonych metyraponem występowały takie zdarzenia niepożądane jak: objawy ze strony przewodu pokarmowego, wysypka, zawroty głowy, osłabienie mięśni, hirsutyzm, trądzik, obrzęki, nadciśnienie tętnicze, hipokalemia

Badanie Daniel 2014

Zdarzenia niepożądane odnotowano u 48/195 pacjentów (25%). Odsetek zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych przez ponad 6 miesięcy wynosił 11% (4/38 pacjentów). Zaburzenia żołądka i jelit (23%) i hipoadrenalizm (7%, objawy zawrotów głowy, niedociśnienie, z potwierdzeniem biochemicznym) były najczęstszymi zdarzeniami niepożadanymi. Większość zdarzeń niepożądanych (39/56) wystąpiła w ciągu 15 dni od rozpoczęcia stosowania metyraponu lub po zwiększeniu dawki.

Badanie Ceccato 2018

Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożadanymi były nudności (ze zmniejszonym apetytem) i ból w górnej części brzucha u jednej trzeciej pacjentów (wszystkie stopnia 1.), zawroty głowy (n=3, stopnia 1.) i bóle mięśniowe (n=1, stopnia 1.) Dwa pacjentów przerwało stosowanie metyraponu po pierwszym miesiącu leczenia z powodu obrzęku obwodowego, nudności, astenii w jednym przypadku i alergicznego zapalenia skóry z bólem stawów w drugim. U żadnego z pacjentów nie wystąpiła niewydolność nadnerczy podczas leczenia metyraponem. Dziesięć kobiet zgłosiło wzrost poziomu androgenów, a połowa z nich skarżyła się na nadmierne owłosienie (w jednym przypadku z łysieniem, co spowodowało przerwanie leczenia). U pacjentów z chorobą Cushinga nie zaobserwowano znaczącego wzrostu poziomu ACTH podczas terapii MET (>50% w stosunku do wartości wyjściowej zaobserwowanej w dwóch przypadkach) ani wzrostu wielkości gruczolaka przysadki.

Informacje o bezpieczeństwie wg ChPL Metopirone:

Do często ($\geq 1/100$) występujących działań niepożądanych produktu Metopirone należą: zawroty głowy, sedacja, ból głowy, obniżenie ciśnienia tętniczego, nudności, wymioty.

Ponadto zgodnie z ChPL Metopirone: leczenie metyraponem prowadzi do szybkiego zmniejszenia stężenia 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). Długotrwałe leczenie produktem leczniczym Metopirone może powodować nadciśnienie tętnicze w wyniku nadmiernego wydzielania dezokortykosteronu.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona na etapie rejestracji w ramach procedury wzajemnego uznania (Mutual Recognition Procedure – MRP). W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi u pacjentów z chorobą Cushinga po niepowodzeniu leczenia operacyjnego można zastosować metyrapon, ketokonazol, kabergolinę lub pasyreotyd. Żadna z wymienionych substancji nie jest refundowana w Polsce w ocenianym wskazaniu, zatem może stanowić potencjalny komparator. Należy jednak zwrócić uwagę, że pasyreotyd podaje się we wstrzyknięciu podskórnym, natomiast pozostałe leki stosuje się doustnie. Ponadto stosowanie kabergoliny i pasyreotydu otrzymało słabą rekomendację ES 2015/NCCN 2019, a stosowanie metyraponu i ketokonazolu silną. Ketoconazole HASCO (ketokonazol) był refundowany w ocenianym wskazaniu do końca 2018 r. jako lek stosowany off-label. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Ketoconazole HASCO jest obecnie zawieszona. EMA zarejestrowała jednak w ocenianym wskazaniu lek Ketoconazole HRA (ketokonazol). Na tej podstawie uznano, że komparatorem dla wnioskowanej terapii będzie stosowanie ketokonazolu.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 90-dniowej terapii lekiem Metopirone (metyrapon) wynosi [REDACTED] zł brutto. Koszt 90-dniowej terapii lekiem Ketoconazole HRA (ketoconazolum) wynosi od [REDACTED] do [REDACTED] zł brutto w zależności od przyjętego dawkowania

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 100 pacjentów przez 3 miesiące (90 dni) wyniesie [REDACTED], a 1 000 pacjentów przez taki sam okres czasu [REDACTED]

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 13 lutego 2020 r., znak PLD.4530.296.20201.AB (data wpływu do Agencji 13 lutego 2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 2 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Metopirone (metyrapon), kapsułki miękkie, 250 mg, 50 kaps. we wskazaniu: zespół Cushinga (ICD-10: E24) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły:

- pacjent z chorobą Cushinga w przebiegu mikrogruczolaka przysadki
- nieskuteczność leczenia operacyjnego
- cechy choroby przetrwałej, brak odpowiedzi na leczenie deksametazonem

W 2016 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczego we wskazaniu endogeny zespół Cushinga (wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto) w ramach programu lekowego. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne. Główne argumenty decyzji dotyczyły *„braku wystarczających dowodów, 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.”*

źródło: SRP 94/2016, RPA 55/2016

Produkt leczniczy Metopirone (metyrapon) był także przedmiotem oceny w AOTMiT w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację we wskazaniach ACTH-zależny zespół Cushinga i ACTH-niezależny zespół Cushinga. Zarówno stanowisko Rady Przejrzystości, jak i rekomendacja Prezesa były pozytywne. Ww. dokumenty dotyczyły zgody na import docelowy.

źródło: AWA OT.4351.41.2015

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Identyfikacja poprzez kody 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) to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru glikokortykosteroidów (GKS). Subkliniczny zespół Cushinga to stan niewielkiego nadmiaru GKS spowodowany nadmiernym wydzielaniem kortyzolu przez guz nadnercza, powodujący zahamowanie wydzielania GKS przez przeciwległe nadnercze, bez charakterystycznych objawów albo tylko z nieznacznie wyrażonymi zmianami somatycznymi (np. tzw. poduszki tłuszczowe w dołkach nadobojczykowych).

Endogenny zespół Cushinga obejmuje wszystkie przypadki nadmiernego wydzielania GKS przez korę nadnerczy, niezależnie od przyczyny tego zaburzenia.

Choroba Cushinga to stan hiperkortyzolemii spowodowany nadmiernym wydzielaniem kortykotropiny (ACTH) przez gruczolak przysadki. Przyczyny:

- gruczolak przysadki umiejscowiony w przysadce (najczęściej);
- zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (rzadziej);
- zespół ektopowego wydzielania podwzgórzowej kortykoliberyny (CRH, najrzadziej)

Nadmiar hormonu może mieć pochodzenie:

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

- egzogenne – spowodowane przyjmowaniem leków glikokortykosteroidowych.

Choroba Cushinga stanowi najczęstszą postać zespołu Cushinga o etiologii endogennej.

Źródło: AWA OT.4331.47.2019, raport OT.422.17.2018

Epidemiologia

Częstość występowania choroby Cushinga w populacji europejskiej szacuje się na 30/ 1 mln, a roczna zapadalność na 2-3/ 1 mln lub 1-10/ mln. Szczyt zachorowań przypada na 20-30 r.ż.; kobiety chorują 4-8 krotnie częściej od mężczyzn.

Według danych EMA choroba Cushinga występuje z częstością 0,9 na 10 000 mieszkańców w populacji europejskiej (EMA 2015).

Źródło: AWA OT.4331.47.2019

Obraz kliniczny

Charakteryzującą chorobę Cushing hiperkortyzolemia ma istotny wpływ na funkcjonowanie całego organizmu. Nadmiar kortyzolu powoduje wystąpienie zespołu metabolicznego, otyłości, cukrzycy, dyslipidemii, nadciśnienia,

miopatii, hirsutyizmu, osteoporozy oraz zaburzeń umysłowych. Zaburzenia te wpływają znacząco na jakość życia i codzienne funkcjonowanie osób chorych.

Źródło: AWA OT.4331.47.2019

Rokowanie

Nieleczona choroba Cushinga niesie ze sobą bardzo wysokie ryzyko zgonu – 50% chorych, którzy nie zostali poddani skutecznej terapii umiera w ciągu 5 lat od diagnozy. Najczęstsze przyczyny zgonów to choroby układu krążenia (udar i zawał serca), nieleczona cukrzyca i trudne do wyleczenia infekcje organizmu. Po dostosowaniu do wieku i płci stosunek śmiertelności chorych z przetrwałą chorobą Cushinga do śmiertelności populacji generalnej wynosi 10,7 (95% CI: 2,3 – 48,6). Do populacji generalnej zalicza się również chorych, u których nastąpiła już remisja choroby.

Źródło: AWA OT.4331.47.2019

W opinii dr n. med. Wandy Foltyn, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie endokrynologii, „Zespół Cushinga jest chorobą zagrażającą życiu. Rokowanie jest niekorzystne. 5 letnie przeżycie obserwuje się tylko u 50% chorych nieleczonych lub nieskutecznie leczonych. Najczęstszą przyczyną zgonów u chorych z zespołem Cushinga są choroby układu sercowo naczyniowego tj, zawał m. sercowego, udar mózgu oraz uogólnione infekcje (71,4%)”.

W opinii prof. dr hab. n. med. Andrzeja Lewińskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii. „u pacjentów, u których nie zmniejsza się hiperkortyzolemia rokowanie jest złe. Brak adekwatnego leczenia stanowi dla chorego zagrożenie życia związane przede wszystkim z powikłaniami sercowo-naczyniowymi i zakrzepowo-zatorowymi. Nieleczona choroba upośledza funkcjonowanie właściwe wszystkich narządów i układów, a jakość życia chorych jest bardzo niska”.

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję. Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według ekspertów klinicznych

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	dr n. med. Wandy Foltyn – Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie endokrynologii	prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński – Konsultant Krajowy 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

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Metopirone]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Metopirone (metyrapon), 250 mg, kapsułki miękkie, 50 sztuk
Wnioskowane wskazanie	zespół Cushinga (ICD-10: E24)
Wskazania zarejestrowane	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.
Wnioskowane dawkowanie	270 kapsułek (3 x 1 kapsułka)
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

Dokonano aktualizacji przeglądu przeprowadzonego w 2015 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zespołu Cushinga wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25 lutego 2020 r. Wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4351.41.2015. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania. Ograniczeniem niniejszego opracowania jest to, że wyszukiwania i selekcji abstraktów dokonała tylko jedna osoba.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z zespołem Cushinga	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	metyrapon podawany doustnie	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	jakikolwiek punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	badania wtórne – przeglądy systematyczne RCT z metaanalizą lub bez, badania pierwotne – RCT, quasi-RCT, w przypadku braku badań wyższej jakości włączano badania obserwacyjne, wykluczano badania typu opis przypadku lub serii przypadków	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w pełnym tekście, • publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w postaci abstraktu, • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

Biorąc pod uwagę wskazanie określone w zleceniu MZ, tzn. „zespół Cushinga (ICD-10: E24)” oraz informacje dodatkowe przedstawione w zleceniu „pacjent z chorobą Cushinga w przebiegu mikrogruczolaka przysadki, nieskuteczność leczenia operacyjnego” do analizy włączono tylko badania dotyczące choroby Cushinga.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny odnoszący się do zastosowania metyraponu w leczeniu choroby Cushinga – Gadelha 2014, włączony do analizy klinicznej wnioskodawcy (analiza weryfikacyjna Agencji nr OT - 4351-41/2015) dokonano weryfikacji treści badania i włączono go do analizy klinicznej w niniejszym raporcie. Dodatkowo odnaleziono badania Daniel 2014 oraz Ceccato 2018.

Tabela 4. Opis przeglądu systematycznego Gadelha 2014

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji
Gadelha 2014 <u>Źródła finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals Corporation (autorzy nie zadeklarowali potencjalnego konfliktu interesów)	<u>Cel:</u> systematyczna analiza skuteczności terapii stosowanych w leczeniu choroby Cushinga oraz ocena siły dowodów. <u>Synteza wyników:</u> jakościowa <u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> luty 2013(bazy objęte wyszukiwaniem: PubMed)	<u>Populacja:</u> dorośli pacjenci z chorobą Cushinga <u>Interwencja:</u> ketokonazol, metyrapon, mitotan, kabergolina, mifeprison, etomidat, okreotyd, pasyreotyd, lanreotyd, lapatynib, bromokryptona, aminoglutetimid, trilostan <u>Komparatory:</u> dowolne <u>Punkty końcowe:</u> wskaźnik odpowiedzi na leczenie (odpowiedź definiowana jako normalizacja wolnego kortyzolu w moczu, w surowicy lub ślinie) <u>Metodyka:</u> <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 10 uczestników badania z rozpoznaną chorobą Cushinga, • odpowiedź na leczenie wyrażona jako odsetek pacjentów, u których osiągnięto zdefiniowaną odpowiedź <u>Kryteria wyłączenia:</u> badania, w których: <ul style="list-style-type: none"> • stosowano farmakoterapię skojarzoną • rozpoznanie choroby Cushinga nie zostało zdefiniowane • farmakoterapia trwała krócej niż 1 tydzień <p>W 10 badaniach oceniano wskaźnik odpowiedzi specyficzny dla choroby Cushinga, pozostałe 5 badań obejmowało również chorych z innymi postaciami zespołu Cushinga. Dla wszystkich leków z wyjątkiem mifepristonu w badaniach raportowano odsetek chorych, u których osiągnięto normalizację wolnego kortyzolu w moczu, w surowicy lub ślinie.</p>

Przegląd systematyczny Gadelha 2014 omawiający 10 badań:

- pasyreotyd:
 - Boscaro 2009 – badanie prospektywne, wielośrodkowe, otwarte, jednoramienne, włączono 39 pacjentów;
 - Colao 2012 - badanie prospektywne, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, włączono 162 pacjentów;
 - Felders 2010 - badanie prospektywne, wielośrodkowe, otwarte, włączono 17 pacjentów;
- metyrapon:
 - Verhelst 1991 – badanie retrospektywne (opisowe), jednośrodkowe, włączono 53 pacjentów;
- ketoconazol:
 - Castinetti 2008 – badanie retrospektywne (opisowe), jednośrodkowe, włączono 38 pacjentów;
- mitotane:
 - Baudry 2012 - badanie retrospektywne (opisowe), jednośrodkowe, włączono 67 pacjentów;
- kabergolina:
 - Godbout 2010 – badanie retrospektywne (opisowe), wielośrodkowe, włączono 30 pacjentów;
 - Lila 2010 – badanie prospektywne, jednośrodkowe, włączono 18 pacjentów;
 - Pivonello 2009 – badanie prospektywne, jednośrodkowe, włączono 20 pacjentów;
 - Vilar 2010 – badanie prospektywne, jednośrodkowe, włączono 12 pacjentów;

Jedynym leczeniem ocenionym w randomizowanym badaniu był pasyreotyd. Wiarygodność dowodów na skuteczność pozostałych leków (kabergolina, ketokonazol, metyrapon, mitotan) była niska wg GRADE, bo pochodziła najczęściej z retrospektywnych opisów przypadków, rzadziej z prospektywnych jednoramiennych badań kohortowych.

Badania różnią się pod wieloma istotnymi względami: różne były metody leczenia chorych przed włączeniem do badania, różny był czas dokonywania oceny odpowiedzi na leczenie oraz do oceny odpowiedzi na leczenie używano różnych metod.

Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Daniel 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> HRA Pharma</p>	<p>Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie, prowadzone w 13 ośrodkach</p> <p>- interwencja: metyrapon</p> <p>Średni czas trwania leczenia 8 miesięcy (mediana= 3 miesiące, przedział od 3 dni do 11,6 lat).</p> <p>Średnia dawka początkowa wynosiła 1040 mg (mediana= 750 mg (205 – 3750));</p> <p>Średnia dawka końcowa wynosiła 1425 mg (mediana= 1500 mg (500 – 4000))</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci leczeni metyraponem w latach 1997 - 2013</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> N= 195 (n= 115 pacjentów z chorobą Cushinga), n= 37 pacjentów z zespołem ektopowego wydzielania ACTH, n=29 pacjentów z rakiem nadnerczy oraz n= 14 z gruczolakiem nadnerczy).</p> <p>Większości pacjentów metyrapon podawany był przed operacją (n= 124), n= 21 pacjentom podawano metyrapon po operacji lub radioterapii przysadki</p> <p>Średni wiek pacjentów 49,6 ± 15,7</p> <p>Kobiety stanowiły większość pacjentów wyłączonych do badania (74% CD (ang. Cushing Diseases, choroba Cushinga), 49% EAS (ang. ectopic ACTH syndrome, ektopowy zespół wydzielania ACTH), 86% AA (ang. adrenal adenoma, gruczolak nadnerczy) 80% ACC (ang. adrenocortical carcinoma, rak kory nadnerczy)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> poprawa wyników biochemicznych: CDC – średnia dzienny poziom kortyzolu w surowicy (docelowo 150–300 nmol/L), poziom kortyzolu o 9 rano, UFC - stężenia wolnego kortyzolu w 24-godzinnej zbiorce moczu</p>
<p>Ceccato 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p>	<p>Badania obserwacyjne przedłużonej fazy badania klinicznego (sierpień 2015 r. – październik 2017 r.)</p> <p>- interwencja: metyrapon</p> <p>Średni czas trwania leczenia: 9 miesięcy (IQR 3-12 miesięcy)</p> <p>Mediana dawki: 1000 mg (IQR 500-1500)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci leczeni MET przez co najmniej 1 miesiąc</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> N=31 n=24 kobiety, średni wiek 49 ±16 lat n=20 z chorobą Cushinga, n=6 z zespołem ektopowego wydzielania ACTH, n=5 z autonomicznym wydzielaniem kortyzolu</p> <p>Metyrapon był stosowany jako leczenie podstawowe u 16 pacjentów (w celu kontroli hiperkortyzolizmu przed zabiegiem chirurgicznym lub jeśli operacja nie była wykonalna) i po niepowodzeniu chirurgicznym u pozostałych 15 pacjentów.</p> <p>W przypadku pacjentów z CD terapię MET stosowano jako podstawową terapię medyczną (n=6) lub po niepowodzeniu chirurgicznym (n=14), (9 z uporczywym i 5 z nawracającym hiperkortyzolizmem po zabiegu neurochirurgicznym.)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Poprawa wyników biochemicznych: normalizacja UFC (obserwacja po 1,3,6,12 i 24 miesiącach).</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> Poziom LNSC (poziom w ślinie kortyzolu mierzony późno w nocy ang. late night salivary cortisol)</p>

3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu

Skuteczność

Przegląd systematyczny Gadelha 2014

Tabela 6. Wyniki systematycznego przeglądu literatury dotyczącego skuteczności farmakoterapii w chorobie Cushinga (Gadelha 2014)

Interwencja	Liczba pacjentów	Wskaźnik odpowiedzi (liczba pacjentów)	Czas do uzyskania odpowiedzi	Rodzaj badania	Wiarygodność dowodów
Pasyreotyd	N=39	17%	15 dni	prospektywne badania kohortowe (n=2)	umiarkowana
	N=17	29%	28 dni		
	N=162	26%	6 miesięcy	randomizowane badanie	
Kabergolina	N=30	37%	3-6 miesięcy	retrospektywny opis serii przypadków	niska
		30%	12-60 miesięcy		
	N=18	28%	5 miesięcy	prospektywne badanie kohortowe (n=4),	
		22%	12 miesięcy		
	N=20	35%	3 miesiące		
		50%	12 miesięcy		
		40%	24 miesiące		
N=12	25%	6 miesięcy			
Ketokonazol	N=38	45% (n=17)	23 miesiące	retrospektywny opis serii przypadków	niska
Metyrapon	N=53	75% (n=40)	1-16 tygodni	retrospektywny opis serii przypadków	niska
Mitotan	N=67	72% (n=48)	Średnio: 6,7 miesięcy, 95% CI: (5,2; 8,2)	retrospektywny opis serii przypadków	niska

Wskaźnik odpowiedzi po zastosowaniu pasyreotydu na podstawie danych z 3 badań (1 badanie randomizowane, 2 badania prospektywne, jednoramienne, otwarte) wynosił 17-29% , a poziom wiarygodności dowodów oceniono na umiarkowany wg GRADE. Najwyższy wskaźnik odpowiedzi uzyskano w małych retrospektywnych badaniach metyraponu (75%, 1 badanie) i mitotanu (72%, 1 badanie). Wskaźnik odpowiedzi wynosił 25-50% dla kabergoliny (4 badania) i 45% dla ketokonazolu (1 badanie).

Badanie Daniel 2014

U 52% pacjentów leczonych metyraponem (47 z 91 pacjentów monitorowanych pod kątem CDC) uzyskano średni dzienny poziom kortyzolu w surowicy docelowo na poziomie 150–300 nmol/L, u 83% pacjentów (102 z 123 pacjentów monitorowanych) poziom kortyzolu mierzony o 9 rano wynosił mniej niż 600 nmol/L.

Trzydziestu jeden pacjentów (29 CD, 1 EAS, 1 łagodna choroba nadnerczy) otrzymywało metyrapon jako leczenie wtórne po operacji lub radioterapii przysadki: 21 z 31 w monoterapii i 10 w terapii skojarzonej. Spośród pacjentów, którzy otrzymali metyrapon po operacji pierwotnej, 19 miało operację przysadki z powodu CD. Spośród pacjentów z CD 7/19 było również poddanych radioterapii przysadki. Średnia dawka początkowa metyraponu w monoterapii wynosiła 1300 mg. Pacjenci byli leczeni średnio przez 17,1 miesiąca. U 76% pacjentów osiągnięto średni dzienny poziom kortyzolu w surowicy docelowo na poziomie 150–300 nmol/L, u 78% poziom kortyzolu mierzony o 9 rano wynosił mniej niż 331 nmol/L, a u 94% poziom kortyzolu mierzony o 9 rano był niższy niż 600 nmol/L.

Badanie Ceccato 2018

Poziomy mUFC i mLNSC spadły po pierwszym miesiącu leczenia. Odpowiednio mediana -67% (IQR 55-82) i -57% (IQR 26-80) w stosunku do wartości wyjściowej. Redukcja kortyzolu utrzymywała się również w 3 miesiącu leczenia: mediana -70% (IQR 54-91) i -63% (IQR 46-83) w stosunku do wartości wyjściowej (mediana -43% i -28% od miesiąca 1). Biorąc pod uwagę wszystkich pacjentów, po 3 miesiącach leczenia uzyskano normalizację mUFC u 68% pacjentów. Poziomy mUFC spadły po 1-3 miesiącach, osiągając trwałą normalizację, która trwała do 12 i 24 miesięcy. U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim hiperkortyzolizmem leczenie MET

znormalizowano poziomy mUFC w pierwszym miesiącu leczenia. W przypadku pacjentów z bardzo ciężką postacią hiperkortyzolizmu, normalizacja następowała po 3-6 miesiącach. Biorąc pod uwagę pacjentów z ciężkim hiperkortyzolizmem na początku badania (n=10), mediana redukcji mUFC i mLNSC wyniosła odpowiednio -86% (IQR 80-92) i -80% (IQR 70-88) po 1 miesiącu leczenia. Po normalizacji UFC zaobserwowano zmniejszenie masy ciała (-4 kg).

Bezpieczeństwo

Przegląd systematyczny Gadelha 2014

Tabela 7. Profil bezpieczeństwa leków stosowanych w farmakoterapii choroby Cushinga (Gadelha 2014)

Interwencja	Bezpieczeństwo
pasyreotydy	Hipergikemia (u 73% pacjentów z 163) Objawy ze strony przewodu pokarmowego, bradykardia zatokowa, kamica żółciowa
metyrapon	Objawy ze strony przewodu pokarmowego, wysypka, zawroty głowy, osłabienie mięśni, hirsutyzm, trądzik, obrzęki, nadciśnienie tętnicze, hipokalemia
ketokonazol	Ryzyko ciężkiej hepatotoksyczności – konieczne monitorowanie czynności wątroby, objawy ze strony przewodu pokarmowego, odwracalny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych, wysypka, sedacja, ryzyko hipogonadyzmu u mężczyzn (ginekomastia, obniżenie libido, zaburzenia erekcji)
mitotan	Objawy ze strony przewodu pokarmowego, zaburzenia neurologiczne (zawroty głowy, ataksja, upośledzenie pamięci, splątanie), zaburzenia lipidowe. Lek pozostaje w krążeniu długo po zaprzestaniu podawania. Potencjalnie teratogenny, może powodować poronienie; przeciwwskazany u kobiet planujących ciążę w ciągu następnych 5 lat
kabergolina	Zawroty głowy, nudności, hipotonia ortostatyczna, ryzyko włóknienia zastawek serca po długotrwałej terapii

Badanie Daniel 2014

Zdarzenia niepożądane odnotowano u 48/195 pacjentów (25%). Odsetek zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych przez ponad 6 miesięcy wynosił 11% (4/38 pacjentów). Zaburzenia żołądka i jelit (23%) i hipoadrenalizm (7%, objawy zawrotów głowy, niedociśnienie, z potwierdzeniem biochemicznym) były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi. Większość zdarzeń niepożądanych (39/56) wystąpiła w ciągu 15 dni od rozpoczęcia stosowania metyraponu lub po zwiększeniu dawki.

Badanie Ceccato 2018

Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności (ze zmniejszonym apetytem) i ból w górnej części brzucha u jednej trzeciej pacjentów (wszystkie stopnia 1.), zawroty głowy (n=3, stopnia 1.) i bóle mięśniowe (n=1, stopnia 1.) Dwóch pacjentów przerwało stosowanie metyraponu po pierwszym miesiącu leczenia z powodu obrzęku obwodowego, nudności, astenii w jednym przypadku i alergicznego zapalenia skóry z bólem stawów w drugim. U żadnego z pacjentów nie wystąpiła niewydolność nadnerczy podczas leczenia metyraponem. Dziesięć kobiet zgłosiło wzrost poziomu androgenów, a połowa z nich skarżyła się na nadmierne owłosienie (w jednym przypadku z łysieniem, co spowodowało przerwanie leczenia). U pacjentów z chorobą Cushinga nie zaobserwowano znaczącego wzrostu poziomu ACTH podczas terapii MET (>50% w stosunku do wartości wyjściowej zaobserwowanej w dwóch przypadkach) ani wzrostu wielkości gruczolaka przysadki.

3.2.3 Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Dr n. med. Wanda Foltyn, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie endokrynologii ankietowana przez Agencję przekazała następujące informacje dotyczące skuteczności praktycznej ocenianej technologii lekowej: „w badaniu wykazały normalizację stężenia kortyzolu w trakcie leczenia metyraponem u 45-75% pacjentów. W największym retrospektywnym badaniu wielośrodkowym obejmującym 195 chorych z zespołem Cushinga leczonych 8 miesięcy metyraponem stwierdzono normalizację porannego kortyzolu u 46-76% Chorych i prawidłowe stężenie wolnego kortyzolu w moczu dobowym u 43% Pacjentów. Dalsza 18 miesięczna obserwacja u 38 chorych wykazała normalizację kortyzolu u 72% chorych (badanie Daniel 2014)”.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewniński, Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii przekazał informacje dotyczące skuteczności praktycznej metyraponu w skojarzeniu z ketokonazolem, schemat ten nie jest przedmiotem oceny w niniejszym raporcie.

Informacje na podstawie ChPL

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 preferowanej terminologii MedDRA zgodnie z następującą konwencją dotyczącą częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Do często ($\geq 1/100$) występujących działań niepożądanych produktu Metopirone należą: zawroty głowy, sedacja, ból głowy, obniżenie ciśnienia tętniczego, nudności, wymioty.

Tabela 8. Działania niepożądane leku na podstawie ChPL.

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

Ponadto zgodnie z ChPL Metopirone:

- Leczenie metyraponem prowadzi do szybkiego zmniejszenia stężenia 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.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano przeszukania stron internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA). Nie odnaleziono istotnych, dodatkowych komunikatów i ostrzeżeń odnoszących się do wnioskowanej technologii medycznej.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Lek Metopirone (metyrapon) został zarejestrowany w ocenianym wskazaniu w procedurze wzajemnego uznania (Mutual Recognition Procedure – MRP). Procedura MRP stosowana jest w przypadku gdy dany produkt leczniczy został już dopuszczony do obrotu w jednym z państw członkowskich UE (państwo referencyjne – RMS) i podmiot odpowiedzialny chce go zarejestrować w kolejnym państwie UE (państwo zainteresowane – CMS). Ocena danego produktu leczniczego w CMS odbywa się na podstawie raportu oceniającego przygotowanego przez RMS.

Źródło: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zagadnienia-rejestracyjne/nowa-rejestracja/procedura-narodowa-0>,
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

W opinii dr n. med. Wandy Foltyn Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie endokrynologii: „korzyści ze stosowania leczenia metyraponem znacznie przewyższają ryzyko powikłań, gdyż utrzymująca się hiperkortyzolemia jest stanem zagrożenia życia. Metyrapon hamuje 11 β -hydroksylazę, prowadząc do zahamowania syntezy kortyzolu i aldosteronu. Badania wykazały, że leczenie Metyraponem w większości przypadków powoduje normalizację stężenia kortyzolu we krwi i wolnego kortyzolu w moczu dobowym (badanie Verhelst 1997, Daniel 2014). Działanie metyraponu prowadzi także do nadmiernej produkcji prekursorów mineralokortykosteroidów (11 deoksykortyzolu, 11-deoksykortykosteronu) i androgenów. W efekcie takiego działania występują objawy niepożądane takie jak hipokaliemia, nadciśnienie tętnicze, obrzęki i objawy androgenizacji u kobiet (hirsutyzm, trądzik). Jest to jedyny lek dopuszczony do leczenia zespołu Cushinga w ciąży.”

W opinii prof. dr hab. n. med. Andrzeja Lewińskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii: „korzyści zdrowotne są bez porównania wyższe w stosunku do ryzyka stosowania (...) profil bezpieczeństwa leku jest bardzo dobry, do głównych działań niepożądanych należą przejściowe zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz możliwe pogorszenie hirsutyzmu i trądziku.”

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 24.02.2020 r. przeprowadzono aktualizację wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej przedstawionych w raporcie OT.4331.47.2019 (wyszukiwanie 6-7.09.2019 r.). Nie odnaleziono nowych wytycznych.

Tabela 9. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej leczenia zespołu Cushinga

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2019 (USA) <u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów (https://www.nccn.org/disclosures/guidelinepanelisting.aspx)</p>	<p>Przy pojawiających się łagodnych zmianach należy stosować zalecenia ES 2015 (Nieman 2015) [zalecenia ES 2015 przedstawiono poniżej – przyp. analiza].</p> <p><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>ES 2015 (USA) <u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów</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 adrenalektomia) (2 ⊕⊕○○)</p> <p>Rekomenduje się zastosowanie inhibitorów steroidogenezy (metyrapon, ketokonazol) w następujących sytuacjach: leczenie drugiej linii po leczeniu chirurgicznym z dostępu przez zatokę klinową z lub bez radioterapią/radiocirurgią; jako podstawowe leczenie ektopowego ACTH-zależnego zespołu Cushinga (EAS) u pacjentów z ukrytym lub przerzutowym EAS; oraz jako leczenie wspomagające w celu zmniejszenia poziomu kortyzolu w raku nadnerczy (1 ⊕⊕⊕○).</p> <p>Sugeruje się leczenie farmakologiczne ukierunkowane na guza przysadki (kabergolina i pasyreotyd) u pacjentów z chorobą Cushinga (CD), u których wykonanie zabiegu operacyjnego guza przysadki nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem (2 ⊕⊕⊕○).</p> <p>Sugeruje się leczenie farmakologiczne antagonistami glukokortykoidów (mifepriston) 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: dla silnych rekomendacji użyto określenia „rekomenduje się” oraz przypisano liczbę „1”, dla słabych rekomendacji 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>ERCUSYN 2018 (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Leczeniem z wyboru zespołu Cushinga 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. Po niepowodzeniu leczenia operacyjnego w drugiej linii leczenia można zastosować radioterapię.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</p>
<p>ESE 2018 (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Guzy kortykotropowe wykazujące ekspresję receptora SST5 i rzadziej – SSTR2 i receptorów dopaminy. Obecnie pasyreotyd jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu choroby Cushinga ukierunkowanym na czynności wydzielnicze guza przysadki. W badaniu obejmującym 162 pacjentów, pasyreotyd prowadził do normalizacji UFC u 26% pacjentów. Dane dotyczące wpływu na rozmiar guza są ograniczone (Colao 2012). W przypadku agonistów dopaminy nie potwierdzono jakiegokolwiek efektu na kortykotropowy wzrost guza (Burman 2016).</p> <p>Jakość dowodów naukowych: +ooo - bardzo niska, ++oo – niska, +++o – umiarkowana, ++++ - silna.</p> <p>Siła rekomendacji: nie podano</p>

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)

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi u pacjentów z chorobą Cushinga po niepowodzeniu leczenia operacyjnego można zastosować metyrapon, ketokonazol, kabergolinę lub pasyreotyd. Żadna z wymienionych substancji nie jest refundowana w Polsce w ocenianym wskazaniu, zatem może stanowić potencjalny komparator. Stosowanie kabergoliny i pasyreotydu otrzymało słabą rekomendację ES 2015/NCCN 2019, a stosowanie metyraponu i ketokonazolu silną. Ponadto należy zwrócić uwagę, że pasyreotyd podaje się we wstrzyknięciu podskórnym, natomiast pozostałe leki stosuje się doustnie. Ketoconazole HASCO (ketokonazol) był refundowany w ocenianym wskazaniu do końca 2018 r. jako lek stosowany off-label. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Ketoconazole HASCO jest obecnie zawieszono. EMA zarejestrowała jednak w ocenianym wskazaniu lek Ketoconazole HRA (ketokonazol). Na tej podstawie uznano, że komparatorem dla wnioskowanej terapii będzie stosowanie ketokonazolu.

W opinii prof. dr hab. n. med. Andrzeja Lewińskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii, „najskuteczniejszą technologią w podanym wskazaniu jest leczenie operacyjne, a w przypadku jego nieskuteczności bądź przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego najskuteczniejszą metodą leczenia jest łączne stosowanie ketokonazolu i metyraponu. Najlepiej tolerowany jest niewątpliwie metyrapon”.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Wyniki efektywności klinicznej i bezpieczeństwa dla ketokonazolu na podstawie odnalezionych badań przedstawionych w opracowaniu Agencji nr OT.4330.5.2018.

W dwóch retrospektywnych badaniach dotyczących pacjentów z chorobą Cushinga leczonych ketokonazolem, pełną kontrolę choroby (stężenie wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu w normie) stwierdzono u 49-52% chorych. W przypadku chorych przyjmujących leczenie przed operacją oraz w przypadku chorych z przeciwwskazaniem do operacji / w przypadku braku efektów leczenia po operacji / w oczekiwaniu na radioterapię odpowiednio u 36% i 23% pacjentów odnotowano częściową kontrolę ze zmniejszeniem stężenia wolnego kortyzolu w moczu (UFC) o co najmniej 50% (bez normalizacji). Kontrola choroby nie została osiągnięta odpowiednio u 15% i 27% pacjentów w badaniu Castinetti 2014 oraz u 42% w badaniu Castinetti 2008.

W badaniu Castinetti 2014 poprawę objawów klinicznych po zastosowaniu ketokonazolu stwierdzono u 42% chorych przed zabiegiem chirurgicznym oraz u 55% pacjentów z przeciwwskazaniem do operacji lub w przypadku braku efektów leczenia po operacji lub w oczekiwaniu na radioterapię.

W badaniu Castinetti 2008 autorzy badania podają, że wśród 17 chorych z kontrolą choroby u wszystkich stwierdzono regresję klinicznych objawów hiperkortyzolizmu: unormowanie poziomu ciśnienia krwi po 3-6 miesiącach, utrata masy ciała 1-2 kg w 3 miesiące oraz 5 kg w 1 rok. U 5 pacjentów z cukrzycą doszło do poprawy kontroli parametrów metabolicznych.

Do najczęściej spotykanych zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących ketokonazol należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, niedoczynność nadnerczy, hepatotoksyczność oraz podwyższone stężenie enzymów wątrobowych.

6. Konkurencyjność cenowa

Nie odnaleziono odpowiedników dla leku Metopirone. Lek Metopirone nie znajduje się na aktualnej liście refundacyjnej. W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej oraz komparatora. Wniosek obejmuje 270 tab., natomiast jedyne zarejestrowane opakowanie leku Metopirone zawiera 50 tab., dlatego też odstąpiono od oszacowania kosztu za opakowanie jednostkowe.

Jak wskazano w rozdziale 5. niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest stosowanie ketokonazolu. Cena komparatora na podstawie proponowanej ceny leku Ketoconazole HRA (ketoconazolium) wg AWA OT.4330.5.2018. Przyjęto, że komparator będzie stosowany w ramach RDTL, zatem nie dodano marży detalicznej ani nie uwzględniono odpłatności pacjenta. Oszacowania dla dawki dziennej ketokonazolu od 800 do 1200 mg za ChPL Ketoconazole HRA (nie uwzględniono dawki 400-600 mg podczas rozpoczynania leczenia, którą „można szybko zwiększyć”). Oszacowania nie uwzględniają proponowanego RSS.

Tabela 10. Koszty wnioskowanej terapii oraz terapii komparatorem

Produkt leczniczy	Źródła danych	Koszt 3-miesięcznej (90-dniowej) terapii [PLN]
Metopirone (metyrapon)	wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ^A
Ketoconazole HRA (ketoconazolium)	wg AWA OT.4330.5.2018	800 mg dziennie: ██████████ ^B
		1200 mg dziennie: ██████████ ^B

^A Podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%).

^B Do proponowanej ceny zbytu netto dodano 8% VAT i 5% marży hurtowej.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 90-dniowej terapii lekiem Metopirone (metyrapon) wynosi ██████████ zł brutto. Koszt 90-dniowej terapii lekiem Ketoconazole HRA (ketoconazolium) wynosi od ██████████ do ██████████ zł brutto w zależności od przyjętego dawkowania.

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

W opinii dr n. med. W. Foltyn liczebność populacji docelowej wynosi od 200 do 1000 pacjentów, ponieważ u znacznego odsetka chorych nie uzyskuje się całkowitego wyleczenia za pomocą leczenia chirurgicznego i konieczne jest stosowanie kilkuletniego leczenia farmakologicznego. Z kolei prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński szacuje tę populację na ok. 100 osób dorosłych i nie więcej niż 20 dzieci. Poniżej przedstawiono oszacowania dla 100 i 1000 pacjentów.

Tabela 11. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt 3-miesięcznej (90-dniowej) brutto terapii w populacji docelowej [PLN]	
	100 pacjentów	1 000 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 100 pacjentów przez 3 miesiące (90 dni) wyniesie ██████████, a u 1 000 pacjentów przez taki sam okres czasu ██████████

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku, liczby pacjentów czy czasu leczenia.

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

8. Piśmiennictwo

Badania	
Gadelha 2014	Gadelha M. et al. Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review, 2014, Clinical Endocrinology, 80, 1–12, doi: 10.1111/cen.12345
Daniel 2015	Daniel E. et. al. Effectiveness of Metyrapone in Treating Cushing's Syndrome: A Retrospective Multicenter Study in 195 Patients, 2015, J Clin Endocrinol Metab.100(11): 4146–4154. doi:10.1210/jc.2015-2616.
Ceccato 2018	Ceccato F. et. al. Metyrapone treatment in Cushing's syndrome: a real-life study, 2018, Endocrine, https://doi.org/10.1007/s12020-018-1675-4
Rekomendacje	
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network, Neuroendocrine and Adrenal Tumors, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 1.2019 (marzec 5, 2019)
ES 2015	Nieman L. K.. et al. The Journal of clinical endocrinology & metabolism, Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab. 2015 Aug; 100(8): 2807–2831, doi: 10.1210/jc.2015-1818: 10.1210/jc.2015-1818
ESE 2018	Raverot G. et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas, European Journal of Endocrinology, 2018, 178, G1–G24, https://doi.org/10.1530/EJE-17-0796
ERCUSYN 2018	ERCUSYN. Guidelines for optimal diagnosis and treatment. https://www.ercusyn.eu/ercusyn/wp-content/uploads/sites/2/2018/05/ERCUSYN-_guidelines_for_optimal_diagnosis_and_treatment-1.pdf
Inne	
ChPL Ketoconazole HRA	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ketoconazole HRA (dostęp: 25.02.2020)
ChPL Metopirone	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metopirone (dostęp: 25.02.2020)
Szczeklik 2018	Gajewski P. et. al: Interna Szczeklika 2018, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, str. 1738 - 1739
AWA OT.4331.47.2019	Analiza Weryfikacyjna Agencji dla leku Signifor (pasyreotyd)
AWA OT.422.17.2018	Analiza Weryfikacyjna Agencji dla leku Ketoconazole HRA (ketoconazolium)

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 25.02.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#15	Search (((("ACTH-Secreting Pituitary Adenoma"[Mesh]) OR ((ACTH Secreting Pituitary Adenoma[Title/Abstract] OR ACTH-Secreting Pituitary Adenomas[Title/Abstract] OR Pituitary Adenomas, ACTH-Secreting[Title/Abstract] OR Corticotroph Adenoma[Title/Abstract] OR Adenoma\$, Corticotroph[Title/Abstract] OR Corticotroph Adenomas[Title/Abstract] OR Pituitary Corticotropin-Secreting Adenoma[Title/Abstract] OR Corticotropin-Secreting Adenoma\$, Pituitary[Title/Abstract] OR Pituitary Corticotropin Secreting Adenoma\$[Title/Abstract] OR ACTH\$Producing Pituitary Adenoma[Title/Abstract] OR ACTH-Producing Pituitary Adenoma\$[Title/Abstract] OR Pituitary Adenoma\$, ACTH-Producing[Title/Abstract] OR Pituitary Adenoma, ACTH\$Secreting[Title/Abstract]))) OR (("Cushing Syndrome"[Mesh]) OR ((Syndrome, Cushing[Title/Abstract] OR Cushing's Syndrome[Title/Abstract] OR Syndrome, Cushing's[Title/Abstract] OR Hypercortisolism[Title/Abstract]))) OR (("Pituitary ACTH Hypersecretion"[Mesh]) OR ((ACTH Hypersecretion, Pituitary[Title/Abstract] OR Cushing Disease\$, Pituitary[Title/Abstract] OR Pituitary Cushing Disease\$[Title/Abstract] OR Pituitary-Dependant Hypercortisolism Disorder[Title/Abstract] OR Hypercortisolism Disorder\$, Pituitary-Dependant[Title/Abstract] OR Pituitary Dependant Hypercortisolism Disorder[Title/Abstract] OR Pituitary-Dependant Hypercortisolism Disorders[Title/Abstract] OR Pituitary\$Dependant Cushing Syndrome[Title/Abstract] OR Pituitary-Dependant Hypercortisolism[Title/Abstract] OR Hypercortisolism\$, Pituitary-Dependant[Title/Abstract] OR Pituitary Dependant Hypercortisolism[Title/Abstract] OR Cushing Disease[Title/Abstract] OR Disease, Cushing[Title/Abstract] OR Pituitary Cushing Syndrome[Title/Abstract] OR Cushing Syndrome, Pituitary[Title/Abstract] OR Inappropriate ACTH Secretion Syndrome[Title/Abstract] OR Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion[Title/Abstract] OR Adrenocorticotrophic Hormone, Inappropriate Secretion[Title/Abstract]))) AND (("Metyrapone"[Mesh]) OR ((Methopyrnone[Title/Abstract] OR Methopyrnone[Title/Abstract] OR SU 4885[Title/Abstract] OR Metopirone[Title/Abstract] OR M\$topirone[Title/Abstract] OR Metopiron\$)[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2015/01/01	<u>24</u>
#14	Search (((("ACTH-Secreting Pituitary Adenoma"[Mesh]) OR ((ACTH Secreting Pituitary Adenoma[Title/Abstract] OR ACTH-Secreting Pituitary Adenomas[Title/Abstract] OR Pituitary Adenomas, ACTH-Secreting[Title/Abstract] OR Corticotroph Adenoma[Title/Abstract] OR Adenoma\$, Corticotroph[Title/Abstract] OR Corticotroph Adenomas[Title/Abstract] OR Pituitary Corticotropin-Secreting Adenoma[Title/Abstract] OR Corticotropin-Secreting Adenoma\$, Pituitary[Title/Abstract] OR Pituitary Corticotropin Secreting Adenoma\$[Title/Abstract] OR ACTH\$Producing Pituitary Adenoma[Title/Abstract] OR ACTH-Producing Pituitary Adenoma\$[Title/Abstract] OR Pituitary Adenoma\$, ACTH-Producing[Title/Abstract] OR Pituitary Adenoma, ACTH\$Secreting[Title/Abstract]))) OR (("Cushing Syndrome"[Mesh]) OR ((Syndrome, Cushing[Title/Abstract] OR Cushing's Syndrome[Title/Abstract] OR Syndrome, Cushing's[Title/Abstract] OR Hypercortisolism[Title/Abstract]))) OR (("Pituitary ACTH Hypersecretion"[Mesh]) OR ((ACTH Hypersecretion, Pituitary[Title/Abstract] OR Cushing Disease\$, Pituitary[Title/Abstract] OR Pituitary Cushing Disease\$[Title/Abstract] OR Pituitary-Dependant Hypercortisolism Disorder[Title/Abstract] OR Hypercortisolism Disorder\$, Pituitary-Dependant[Title/Abstract] OR Pituitary Dependant Hypercortisolism Disorder[Title/Abstract] OR Pituitary-Dependant Hypercortisolism Disorders[Title/Abstract] OR Pituitary\$Dependant Cushing Syndrome[Title/Abstract] OR Pituitary-Dependant Hypercortisolism[Title/Abstract] OR Hypercortisolism\$, Pituitary-Dependant[Title/Abstract] OR Pituitary Dependant Hypercortisolism[Title/Abstract] OR Cushing Disease[Title/Abstract] OR Disease, Cushing[Title/Abstract] OR Pituitary Cushing Syndrome[Title/Abstract] OR Cushing Syndrome, Pituitary[Title/Abstract] OR Inappropriate ACTH Secretion Syndrome[Title/Abstract] OR Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion[Title/Abstract] OR Adrenocorticotrophic Hormone, Inappropriate Secretion[Title/Abstract]))) AND (("Metyrapone"[Mesh]) OR ((Methopyrnone[Title/Abstract] OR Methopyrnone[Title/Abstract] OR SU 4885[Title/Abstract] OR Metopirone[Title/Abstract] OR M\$topirone[Title/Abstract] OR Metopiron\$)[Title/Abstract]))	<u>452</u>
#13	Search (((("ACTH-Secreting Pituitary Adenoma"[Mesh]) OR ((ACTH Secreting Pituitary Adenoma[Title/Abstract] OR ACTH-Secreting Pituitary Adenomas[Title/Abstract] OR Pituitary Adenomas, ACTH-Secreting[Title/Abstract] OR Corticotroph Adenoma[Title/Abstract] OR Adenoma\$, Corticotroph[Title/Abstract] OR Corticotroph Adenomas[Title/Abstract] OR Pituitary Corticotropin-Secreting Adenoma[Title/Abstract] OR Corticotropin-Secreting Adenoma\$, Pituitary[Title/Abstract] OR Pituitary Corticotropin Secreting Adenoma\$[Title/Abstract] OR ACTH\$Producing Pituitary Adenoma[Title/Abstract] OR ACTH-Producing Pituitary Adenoma\$[Title/Abstract] OR Pituitary Adenoma\$, ACTH-Producing[Title/Abstract] OR Pituitary Adenoma, ACTH\$Secreting[Title/Abstract]))) OR (("Cushing Syndrome"[Mesh]) OR ((Syndrome, Cushing[Title/Abstract] OR Cushing's Syndrome[Title/Abstract] OR Syndrome, Cushing's[Title/Abstract] OR Hypercortisolism[Title/Abstract]))) OR (("Pituitary ACTH Hypersecretion"[Mesh]) OR ((ACTH Hypersecretion, Pituitary[Title/Abstract] OR Cushing Disease\$, Pituitary[Title/Abstract] OR Pituitary Cushing Disease\$[Title/Abstract] OR Pituitary-Dependant Hypercortisolism Disorder[Title/Abstract] OR Hypercortisolism Disorder\$, Pituitary-Dependant[Title/Abstract] OR Pituitary Dependant Hypercortisolism Disorder[Title/Abstract] OR Pituitary-Dependant Hypercortisolism Disorders[Title/Abstract] OR Pituitary\$Dependant Cushing Syndrome[Title/Abstract] OR Pituitary-Dependant Hypercortisolism[Title/Abstract] OR Hypercortisolism\$, Pituitary-Dependant[Title/Abstract] OR Pituitary Dependant Hypercortisolism[Title/Abstract] OR Cushing Disease[Title/Abstract] OR Disease, Cushing[Title/Abstract] OR Pituitary Cushing Syndrome[Title/Abstract] OR Cushing Syndrome, Pituitary[Title/Abstract] OR Inappropriate ACTH Secretion Syndrome[Title/Abstract] OR Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion[Title/Abstract] OR Adrenocorticotrophic Hormone, Inappropriate Secretion[Title/Abstract])))	<u>18154</u>
#12	Search ("ACTH-Secreting Pituitary Adenoma"[Mesh]) OR ((ACTH Secreting Pituitary Adenoma[Title/Abstract] OR ACTH-Secreting Pituitary Adenomas[Title/Abstract] OR Pituitary Adenomas, ACTH-Secreting[Title/Abstract] OR Corticotroph Adenoma[Title/Abstract] OR Adenoma\$, Corticotroph[Title/Abstract] OR Corticotroph Adenomas[Title/Abstract] OR Pituitary Corticotropin-Secreting Adenoma[Title/Abstract] OR Corticotropin-Secreting Adenoma\$, Pituitary[Title/Abstract] OR Pituitary Corticotropin Secreting Adenoma\$[Title/Abstract] OR ACTH\$Producing Pituitary Adenoma[Title/Abstract] OR ACTH-Producing Pituitary Adenoma\$[Title/Abstract] OR Pituitary Adenoma\$, ACTH-Producing[Title/Abstract] OR Pituitary Adenoma, ACTH\$Secreting[Title/Abstract])))	<u>2100</u>

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	Adenoma\$, Pituitary[Title/Abstract] OR Pituitary Corticotropin Secreting Adenoma\$[Title/Abstract] OR ACTH\$Producing Pituitary Adenoma[Title/Abstract] OR ACTH-Producing Pituitary Adenoma\$[Title/Abstract] OR Pituitary Adenoma\$, ACTH-Producing[Title/Abstract] OR Pituitary Adenoma, ACTH\$Secreting[Title/Abstract])	
#11	Search (ACTH Secreting Pituitary Adenoma[Title/Abstract] OR ACTH-Secreting Pituitary Adenomas[Title/Abstract] OR Pituitary Adenomas, ACTH-Secreting[Title/Abstract] OR Corticotroph Adenoma[Title/Abstract] OR Adenoma\$, Corticotroph[Title/Abstract] OR Corticotroph Adenomas[Title/Abstract] OR Pituitary Corticotropin-Secreting Adenoma[Title/Abstract] OR Corticotropin-Secreting Adenoma\$, Pituitary[Title/Abstract] OR Pituitary Corticotropin Secreting Adenoma\$[Title/Abstract] OR ACTH\$Producing Pituitary Adenoma[Title/Abstract] OR ACTH-Producing Pituitary Adenoma\$[Title/Abstract] OR Pituitary Adenoma\$, ACTH-Producing[Title/Abstract] OR Pituitary Adenoma, ACTH\$Secreting[Title/Abstract])	1599
#10	Search "ACTH-Secreting Pituitary Adenoma"[Mesh]	821
#9	Search ("Cushing Syndrome"[Mesh]) OR ((Syndrome, Cushing[Title/Abstract] OR Cushing's Syndrome[Title/Abstract] OR Syndrome, Cushing's[Title/Abstract] OR Hypercortisolism[Title/Abstract]))	16189
#8	Search (Syndrome, Cushing[Title/Abstract] OR Cushing's Syndrome[Title/Abstract] OR Syndrome, Cushing's[Title/Abstract] OR Hypercortisolism[Title/Abstract])	13022
#7	Search "Cushing Syndrome"[Mesh]	12178
#6	Search ("Pituitary ACTH Hypersecretion"[Mesh]) OR ((ACTH Hypersecretion, Pituitary[Title/Abstract] OR Cushing Disease\$, Pituitary[Title/Abstract] OR Pituitary Cushing Disease\$[Title/Abstract] OR Pituitary-Dependant Hypercortisolism Disorder[Title/Abstract] OR Hypercortisolism Disorder\$, Pituitary-Dependant[Title/Abstract] OR Pituitary Dependant Hypercortisolism Disorder[Title/Abstract] OR Pituitary-Dependant Hypercortisolism Disorders[Title/Abstract] OR Pituitary\$Dependant Cushing Syndrome[Title/Abstract] OR Pituitary-Dependant Hypercortisolism[Title/Abstract] OR Hypercortisolism\$, Pituitary-Dependant[Title/Abstract] OR Pituitary Dependant Hypercortisolism[Title/Abstract] OR Cushing Disease[Title/Abstract] OR Disease, Cushing[Title/Abstract] OR Pituitary Cushing Syndrome[Title/Abstract] OR Cushing Syndrome, Pituitary[Title/Abstract] OR Inappropriate ACTH Secretion Syndrome[Title/Abstract] OR Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion[Title/Abstract] OR Adrenocorticotrophic Hormone, Inappropriate Secretion[Title/Abstract]))	5023
#5	Search (ACTH Hypersecretion, Pituitary[Title/Abstract] OR Cushing Disease\$, Pituitary[Title/Abstract] OR Pituitary Cushing Disease\$[Title/Abstract] OR Pituitary-Dependant Hypercortisolism Disorder[Title/Abstract] OR Hypercortisolism Disorder\$, Pituitary-Dependant[Title/Abstract] OR Pituitary Dependant Hypercortisolism Disorder[Title/Abstract] OR Pituitary-Dependant Hypercortisolism Disorders[Title/Abstract] OR Pituitary\$Dependant Cushing Syndrome[Title/Abstract] OR Pituitary-Dependant Hypercortisolism[Title/Abstract] OR Hypercortisolism\$, Pituitary-Dependant[Title/Abstract] OR Pituitary Dependant Hypercortisolism[Title/Abstract] OR Cushing Disease[Title/Abstract] OR Disease, Cushing[Title/Abstract] OR Pituitary Cushing Syndrome[Title/Abstract] OR Cushing Syndrome, Pituitary[Title/Abstract] OR Inappropriate ACTH Secretion Syndrome[Title/Abstract] OR Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion[Title/Abstract] OR Adrenocorticotrophic Hormone, Inappropriate Secretion[Title/Abstract])	4575
#4	Search "Pituitary ACTH Hypersecretion"[Mesh]	1344
#3	Search ("Metyrapone"[Mesh]) OR ((Methbipyranone[Title/Abstract] OR Methopyrapone[Title/Abstract] OR SU 4885[Title/Abstract] OR Metopirone[Title/Abstract] OR M\$topirone[Title/Abstract] OR Metopiron\$)[Title/Abstract])	3325
#2	Search (Methbipyranone OR Methopyrapone OR SU 4885 OR Metopirone OR M\$topirone OR Metopiron\$)	4569
#1	Search "Metyrapone"[Mesh]	3325

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 25.02.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp metyrapone/	3064
2	(metyrapone or metopirone).ab,kw,ti.	2000
3	1 or 2	3389
4	exp cushing disease/ or exp cushing syndrome/	15586
5	(adrenocortical hyperplasia,acth induced or corticotropin induced adrenocortical hyperplasia or cushing syndrome,acth induced or Cushing's disease or itsenko cushing disease or pituitary ACTH hypersecretion).ab,kw,ti.	4129
6	(adrenal cortex hyperplasia or adrenal\$cortical hyperplasia or adrenocorticohyperplasia or arenocortical\$hyperplasia or Cushing's syndrome).ab,kw,ti.	7209
7	4 or 5 or 6	17062
8	3 and 7	986
9	8 and 2015:2020.(sa_year).	262

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 25.02.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Metyrapone] explode all trees	85
#2	(Metopiron OR Métopirone OR Metopirone OR SU 4885 OR Methbipyranone OR Methopyrapone):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
#3	MeSH descriptor: [Cushing Syndrome] explode all trees	96
#4	(Cushing's Syndrome OR Hypercortisolism OR Syndrome, Cushing OR Syndrome, Cushing's):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	477
#5	MeSH descriptor: [Pituitary ACTH Hypersecretion] explode all trees	26
#6	(Hypercortisolism, Pituitary-Dependant OR Pituitary Dependant Hypercortisolism Disorder OR Pituitary-Dependant Hypercortisolism Disorder OR Hypercortisolism Disorders, Pituitary-Dependant OR Pituitary-Dependant Hypercortisolism OR Disease, Cushing OR Pituitary-Dependant Cushing Syndrome OR Pituitary Cushing Syndrome OR Hypercortisolism Disorder, Pituitary-Dependant OR Pituitary-Dependant Hypercortisolism Disorders OR ACTH Hypersecretion, Pituitary OR Pituitary-Dependant Hypercortisolisms OR Cushing Disease, Pituitary OR Pituitary Cushing Diseases OR Pituitary Dependant Hypercortisolism OR Hypersecretion, Pituitary ACTH OR Hypercortisolisms, Pituitary-Dependant OR Cushing Syndrome, Pituitary-Dependant OR Pituitary Dependant Cushing Syndrome OR Cushing Disease OR Pituitary Cushing Disease OR Cushing Syndrome, Pituitary OR Cushing Diseases, Pituitary OR Inappropriate ACTH Secretion Syndrome OR Adrenocorticotrophic Hormone, Inappropriate Secretion OR Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	428
#7	#3 or #4 or #5 or #6	610
#8	#1 or #2	92
#9	#7 and #8 with Cochrane Library publication date Between Jan 2015 and Mar 2020	1