Metopirone (metyrapon) w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga
Analiza problemu decyzyjnego

Wykonawca:
Instytut Arcana
a CERTARA Company

Dane kontaktowe:
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax +48 12 26 35 038
https://inar.pl/

Analiza wykonana na zlecenie:
Esteve Pharmaceuticals S.A.

Kraków, marzec 2026 r.

© Instytut Arcana a CERTARA Company
Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Zleceniodawca	[redacted]	[redacted]

Wykonawca	**Instytut Arcana** **a CERTARA Company**	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków tel./fax. +48 12 263 60 38 https://inar.pl

Data ukończenia analizy	Marzec 2026 r. [redacted]

Autorzy analizy

Imię i nazwisko	Wkład w przygotowanie analizy
[redacted]	• Opracowanie i korekta dokumentu • Opracowanie schematu PICOS+ • Charakterystyka interwencji i komparatorów • Wyszukiwanie i przegląd wytycznych klinicznych oraz rekomendacji
[redacted]	• Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Kontrola merytoryczna
[redacted]	• Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Kontrola merytoryczna
[redacted]	• Kontrola merytoryczna

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Konflikt interesów

Raport został sfinansowany przez firmę *Esteve Pharmaceuticals S.A.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów **5**

Wstęp **8**

1. Problem zdrowotny **10**

1.1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego 10

1.2. Etiologia i patogeneza 10

1.3. Rozpoznanie 13

1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania, rokowanie 16

2. Epidemiologia **22**

2.1. Polskie dane epidemiologiczne 22

2.2. Zagraniczne dane epidemiologiczne 22

3. Obciążenie chorobą oraz wpływ na jakość życia **24**

3.1. Obciążenie kliniczne i ekonomiczne 24

3.2. Wpływ choroby na jakość życia pacjentów 25

4. Aktualne postępowanie medyczne **29**

4.1. Przegląd wytycznych klinicznych 31

4.1.1. Polskie wytyczne kliniczne 31

4.1.2. Wybrane zagraniczne wytyczne kliniczne 31

4.2. Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce 37

4.3. Niezaspokojone potrzeby medyczne 37

5. Populacja **40**

5.1. Wybór populacji docelowej 40

5.2. Liczebność populacji docelowej 40

6. Interwencja **41**

6.1. Informacje o ocenianej interwencji 41

6.2. Przegląd rekomendacji refundacyjnych 46

7. Alternatywne technologie medyczne (komparatory) **47**

8. Istotne punkty końcowe **52**

9. Rodzaje i jakość dowodów klinicznych **55**

10. Zakres i kierunki analiz **56**

10.1. Zakres raportu HTA – główne założenia 56

10.2. Zakresy poszczególnych analiz 56

11. Piśmiennictwo **59**

12. Spis tabel, rysunków i wykresów **65**

13. Załączniki **66**

13.1. Uzasadnienie rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji 66

13.2. Opis stosowanych skal i testów 67

13.3. Algorytmy leczenia 68

13.4. Poziomy oraz kategorie dowodów naukowych 69

13.4.1. The Pituitary Society (Fleseriu 2021) 69

13.4.2. Endocrine Society (Nieman 2015) 69

13.5. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych 69

Indeks skrótów

Oznaczenie	Wyjaśnienie
ABPM	Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia krwi (ang. *Ambulatory Blood Pressure Monitoring*)
ACTH	Hormon adrenokortykotropowy (ang. *Adrenocorticotropic hormone*)
AKL	Analiza efektywności klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AMSTAR2	Skala oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz (ang. *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*)
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna produktu leczniczego
AUC glucose	Pole pod krzywą dla glukozy (ang. *Glucose Area Under the Curve*)
BAI	Inwentarz Lęku Becka (ang. *Beck Anxiety Inventory*)
BDI-II	Inwentarz Depresji Becka – wersja II (ang. *Beck Depression Inventory-II*)
BP	Ciśnienie krwi (ang. *Blood Pressure*)
BIA	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
BIPSS	Obustronne cewnikowanie zatok skalistych dolnych (ang. *Bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling*)
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*)
CD	Choroba Cushinga (ang. *Cushing Disease*)
CDA-AMC	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (ang. *Canada's Drug Agency*)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	Kwestionariusz cis20r (ang. *Checklist Individual Strength Questionnaire*)
CMS	Państwo zainteresowane (ang. *Concerned Member State*)
CRH	Hormon uwalniający kortykotropinę (ang. Corticotropin-releasing hormone)
CRH-AVP	Kortykoliberyna + wazopresyna (ang. *Corticotropin-releasing hormone + Arginine Vasopressin*)
CSQoL	Jakość życia w zespole Cushinga
DHEA-S	Siarczan dehydroepiandrosteronu (ang. *Dehydroepiandrosterone Sulfate*)
DBP	Rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *Diastolic Blood Pressure*)
DDAVP	Desmopresyna (ang. *Desmopressin*)
dL	Decylitr (ang. *Deciliter*)
DXM	Deksametazon (ang. *Dexamethasone*)
EBM	Medycyna oparta na dowodach (ang. *Evidence-Based Medicine*)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EQ-5D	Kwestionariusz jakości życia EuroQoL-5D
EZC	Endogenny zespół Cushinga (ang. *Endogenous Cushing's syndrome*)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)
FPG	Glukoza na czczo (ang. *Fasting Plasma Glucose*)
FSFI	Indeks Funkcji Seksualnych Kobiet (ang. *Female Sexual Function Index*)
FSH	Hormon folikulotropowy, folitropina (ang. *Follicle-Stimulating Hormone*)
G-BA	Federalna Komisja Wspólna (ang. *Gemeinsamer Bundesausschuss*)
GIP	Glukozozależny peptyd insulinotropowy (ang. *Glucose-dependent Insulinotropic Peptide*)
GKS	Glikokortykosteroidy (ang. *Glucocorticoids*)
HAS	Wysoki Urząd ds. Zdrowia we Francji (fr. *Haute Autorité de Santé*)
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HbA1c	Hemoglobina glikowana (ang. *Glycated Hemoglobin*)
HDL	Cholesterol lipoprotein wysokiej gęstości (ang. *High-Density Lipoprotein Cholesterol*)
HRQoL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. *Health-related quality of life*)

HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Classification of Diseases 10th Revision*)
ICER	Wskaźnik inkrementalnej efektywności kosztów (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*)
ICUR	Wskaźnik inkrementalnej użyteczności kosztowej (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*)
IIEF-5	Międzynarodowy Indeks Funkcji Erekcyjnych (ang. *International Index of Erectile Function*)
IQWIG	Instytut Jakości i Efektywności w Opiece Zdrowotnej w Niemczech (niem. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
i.v.	Podanie dożylne (łac. *in venam*, czyli "do żyły")
JCVI	Wspólny Komitet ds. Szczepień i Immunizacji w Wielkiej Brytanii (ang. *Joint Committee on Vaccination and Immunisation*)
LH	Hormon luteinizujący, lutropina
LDL-C	Cholesterol lipoprotein niskiej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*)
LNSC	Pomiar kortyzolu w ślinie, nocny (ang. *Late-Night Salivary Cortisol*)
MACS	Łagodne autonomiczne wydzielanie kortyzolu (ang. *Mild Autonomous Cortisol Secretion*)
MFIS	Zmodyfikowana Skala Wpływu Zmęczenia (ang. *Modified Fatigue Impact Scale*)
MPR	Procedura wzajemnego uznania (ang. *Mutual Recognition Procedure*)
MRP	Procedura wzajemnego uznania (ang. *Mutual Recognition Procedure*)
MID	Klinicznie istotnej poprawy (ang. *Minimal Clinically Important Difference*)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NACI	Narodowy Komitet Doradczy ds. Szczepień, Kanada (ang. *National Advisory Committee on Immunization*)
NCD	Zaburzenia neurokognitywne (ang. *Neurocognitive disorders*)
NCPE	Narodowe Centrum Farmakoekonomiki, niezależna agencja oceny technologii medycznych – Irlandia (ang. *National Centre for Pharmacoeconomics*)
ng	Nanogram, miliardowa część grama
NHP	Kwestionariusz *Nottingham Health Profile*
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*)
nmol	Nanomol, jednostki miary substancji chemicznej, oznaczającej jedną miliardową część mola
NOS	Skala oceny jakości metodologicznej (ryzyka błędu systematycznego) badań obserwacyjnych w przeglądach systematycznych i metaanalizach (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*)
oGTT	Doustny test obciążenia glukozą (ang. *Oral Glucose Tolerance Test*)
OS	Przeżycie całkowite (ang. Overall Survival)
PBAC	Komitet Doradczy ds. Świadczeń Farmaceutycznych - Australia (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*)
PGWBS	Skala Dobrostanu Psychologicznego (ang. *Psychological General Well Being Scale*)
PHARMAC	Agencja Zarządzania Farmaceutykami w Nowej Zelandii (ang. *Pharmaceutical Management Agency, Māori: Te Pātaka Whaioranga*)
PICOS+	Skrót mnemotechniczny: populacja (ang. *Population*), interwencja (ang. *Intervention*), komparator (ang. *Comparator*), efekty zdrowotne, tj. punkty końcowe (ang. *Outomes*), rodzaj włączonych badań (ang. *Study*)
PL	Program lekowy
pmol	Pikomol
PRL	Prolaktyna (ang. Prolactin)
PSQI	Pittsburski Indeks Jakości Snu (ang. *Pittsburgh Sleep Quality Index*)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (ang. *Quality-Adjusted Life Years*)
QoL	Jakość życia (ang. *Quality of Life*)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. *Randomized Controlled Trial*)
RM	Rezonans magnetyczny (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI)
RMS	Państwo referencyjne (ang. *Reference Member State*)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*)

RoB2	Skala oceny jakości badań Cochrane (ang. *Risk-of-Bias tool for randomized trials*)
SBP	Skurczowe ciśnienie krwi (ang. *Systolic Blood Pressure*)
SF-12	Kwestionariusz Zdrowia – 12 pytań (ang. *Short Form-12*)
SF-36	Kwestionariusz Zdrowia – 36 pytań (ang. *Short Form-36*)
SMC	Szkockie Konsorcjum Leków (ang. *Scottish Medicines Consortium*)
SMR	Standaryzowany wskaźnik śmiertelności (ang. *Standardized Mortality Ratio*)
SoC	Standard opieki/postępowania/terapia standardowa (ang. *Standard of Care*)
SRI	Standaryzowany współczynnik zapadalności (ang. *Standardized Incidence Rate*)
STAI	Inwentarz Stanu i Cechy Lęku (ang. *State Trait Anxiety Inventory*)
TK	Tomografia komputerowa (ang. *Computed Tomography*, CT)
TSH	Hormon tyreotropowy, tyreotropina (ang. *Thyroid-Stimulating Hormone*)
TSS	Przezklinowa resekcja guza przysadki (ang. *Transsphenoidal Surgery*)
Tuebingen CD-25	Inwentarz jakości życia w chorobie Cushinga – wersja Tuebingen (ang. *Tuebingen Cushing's Disease Quality of Life Inventory*)
UE	Unia Europejska (ang. *European Union*)
UFC	Poziom wolnego kortyzolu w moczu (ang. *Urinary Free Cortisol*)
ULN	Górna granica normy (ang. *Upper Limit of Normal*)
USA	Stany Zjednoczone Ameryki (ang. *United States of America*)
USG	Ultrasonografia (ang. *Ultrasound*)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)
WHOQoL-BREF	Kwestionariusz oceny jakości życia WHOQOL-BREF
WLR	Wykaz leków refundowanych
ZC	Zespół Cushinga (łac. *syndroma Cushing*, ang. *Cushing's syndrome*, ang. skrótowiec: CS)
ZN (ZIN)	Holenderski Narodowy Instytut Opieki Zdrowotnej (ang. *Care Institute Netherlands*, *hol. Zorginstituut Nederland*)
µg	Mikrogram

Wstęp

Cel analizy i metodyka

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest zdefiniowanie problemu zdrowotnego według schematu PICOS+ oraz zaproponowanie kierunku i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Metopirone (Metyraponum), wskazanego w endogennym zespołem Cushinga, pod kątem jego finansowania ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) wydawanych w aptece na receptę.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], w schemacie PICOS+, tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i istotne klinicznie punkty końcowe oraz typy badań, które będą przedmiotem oceny.

Endogenny zespół Cushinga to poważna choroba endokrynologiczna, spowodowana nadmierną produkcją kortyzolu (hiperkortyzolemia) przez organizm. Jest to schorzenie rzadkie – szacuje się, że rocznie diagnozuje się około 2 przypadków na milion osób, a choroba występuje 3-4 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. Średni wiek wystąpienia/rozpoznania - 30-60 lat. Rozpoznanie zespołu Cushinga jest często opóźnione, ponieważ mogą upłynąć lata od wystąpienia pierwszych objawów do pojawienia się zauważalnych oznak i objawów. Śmiertelność w przypadku zespołu Cushinga jest 3,5-5 razy wyższa niż w populacji ogólnej, jeśli choroba nie jest odpowiednio leczona. Najczęstszym typem endogennego zespołu Cushinga jest Choroba Cushinga (CD). Chirurgiczne usunięcie guza jest zazwyczaj leczeniem pierwszego wyboru, jednak nie zawsze jest możliwe lub bywa opóźnione. W takich sytuacjach konieczne jest zastosowanie alternatywnych metod, w tym terapii farmakologicznej. Obecnie dostępnych jest kilka leków, co daje pacjentom szeroki wachlarz opcji w przypadku rozważania leczenia farmakologicznego. Należą do nich inhibitory steroidogenezy nadnerczy (osilodrostat, lewoketokonazol, ketokonazol i metyrapon), ligand receptora somatostatyny (pasireotyd) oraz antagonista receptora glikokortykosteroidów (mifepryston). Inne terapie medyczne stosowane poza wskazaniami zarówno w Europie, jak i w Stanach Zjednoczonych obejmują agonistę dopaminy - kabergolina, inhibitory steroidogenezy - etomidat i mitotan oraz skojarzone strategie terapeutyczne (np. kabergolina jako dodatek do terapii ketokonazolem czy metyraponem).

Określając poszczególne elementy PICOS+ przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie uzasadnienia wniosków o refundację [2, 3] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD dokonano przeglądu polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, przeanalizowano rekomendacje refundacyjne dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz zidentyfikowano interwencje finansowane w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Zdefiniowanie problemu decyzyjnego, którego dotyczy wniosek refundacyjny (PICOS+)

Poniżej podsumowano problem decyzyjny w formie tabelarycznej zgodnie ze schematem PICOS+.

Tabela 1. Problem decyzyjny – główne założenia i kierunki analiz HTA

Parametr	Opis
Populacja (wnioskowane wskazanie refundacyjne)	Pacjenci z endogennym zespołem Cushinga (choroba rzadka).
Wnioskowana interwencja	Metopirone (Metyraponum) w postaci kapsułek miękkich, w dawce 250 mg, podawany doustnie. Schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL [7].
Komparator/y (technologie opcjonalne)	• Osilodrostat [redacted] Schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych [81, 92]
Istotne punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w ramach analizy klinicznej (AKL): **Skuteczność kliniczna:** • normalizacja średniego dobowego wydalania wolnego kortyzolu w moczu w 12. tygodniu, • zmiana mUFC względem wartości wyjściowej, • odpowiedź na leczenie (tj. normalizacja lub ≥50% redukcja wartości mUFC względem wartości początkowej), • czas do uzyskania eukortyzolemii, • prawidłowe stężenie nocnego kortyzolu w ślinie (LNSC), • zmiana stężenia hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), • profil dobowy kortyzolu w ślinie, • ocena jakości życia, • masa ciała i obwód talii, • parametry metaboliczne. **Bezpieczeństwo:** • zdarzenia niepożądane ogółem, • zdarzenia niepożądane związane z lekiem, • ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, • zgony, • zdarzenia niepożądane o łagodnym, umiarkowanym oraz ciężkim nasileniu, • najczęstsze zdarzenia niepożądane (≥10% uczestników), niezależnie od związku z metyraponem, • zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia.
Rodzaj i typ włączonych badań	Dowody naukowe najwyższej jakości. W uzasadnionych przypadkach włączone zostaną również dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji. Badania pełnotekstowe, a w uzasadnionych przypadkach publikacje w formie niepełnotekstowej lub [redacted] file (w przypadku dodatkowych dowodów istotnych dla przedmiotowego problemu decyzyjnego).
Inne	Publikacje w językach: angielskim, polskim, a w uzasadnionych przypadkach – także w innych. Badania opublikowane i niepublikowane (pod warunkiem dostępności opisu badania i wyników).
Wnioskowane warunki objęcia refundacją	Refundacja w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) wydawanych w aptece na receptę.

[redacted]

1. Problem zdrowotny

Zespół Cushinga (ZC) jest rzadkim schorzeniem endokrynologicznym, wynikającym z przewlekłej ekspozycji organizmu na nadmiar glikokortykosteroidów (GKS). Pomimo niskiej częstości występowania, wymaga szczególnej uwagi ze względu na poważne konsekwencje zdrowotne oraz istotnie zwiększone ryzyko zgonu w przypadku braku właściwego leczenia [22].

Zespół Cushinga nie jest jednorodną jednostką chorobową, lecz spektrum schorzeń o różnej etiologii i charakterystyce epidemiologicznej. Najczęstszą postać zespołu Cushinga stanowi choroba Cushinga o etiologii endogennej, odpowiadając za 65 - 80% wszystkich przypadków. Ponadto wyróżnia się również egzogenny zespół Cushinga, spowodowany długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów oraz subkliniczny zespół Cushinga - stan niewielkiego nadmiaru GKS spowodowany nadmiernym wydzielaniem kortyzolu przez guz nadnercza, bez charakterystycznych objawów albo tylko z nieznacznie wyrażonymi zmianami somatycznymi (np. tzw. poduszki tłuszczowe w dołkach nadobojczykowych) [22].

1.1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego

Zespół Cushinga (łac. *syndroma Cushing*, ang. *Cushing's syndrome*, ang. skrótowiec: CS; pol. skrótowiec: ZC), to stan wynikający z przewlekłego podwyższenia stężenia kortyzolu w osoczu. Może być spowodowany egzogennym stosowaniem steroidów lub nadmierną endogenną produkcją kortyzolu. Definiuję się go jako utrzymujące się, nieprawidłowe zwiększenie stężenia kortyzolu w osoczu, niezwiązane z fizjologicznymi przyczynami [21, 22, 23].

Etiologia zespołu Cushinga dzieli się na postać egzogenną oraz endogenną [21, 22, 23].

- Egzogenny zespół Cushinga spowodowany jest lekami glikokortykosteroidowymi, przyjmowanymi w dawkach ponadsubstytucyjnych (najczęstsza przyczyna ZC), niezależnie od postaci leku (tabletki, preparaty wziewne, maści, wstrzyknięcia, także dostawowe) [20].
- Endogenny zespół Cushinga obejmuje wszystkie przypadki nadmiernego wydzielania GKS przez korę nadnerczy, niezależnie od przyczyny tego zaburzenia [20].

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób (ICD-10) zespół Cushinga klasyfikowany jest pod kodem E24, z bardziej szczegółowymi podkategoriami, takimi jak E24.0 dla postaci pochodzenia przysadkowego czy E24.2 dla formy polekowej. Kodem ogólnym, gdy przyczyna nie jest określona, jest E24.9 [8].

Przedmiotem niniejszego raportu jest endogenny zespół Cushinga (ang. *Endogenous Cushing's syndrome*; skrót w analizie EZC).

Zgodnie z definicją, chorobę uznaje się za rzadką, jeśli występuje rzadziej niż w 5 przypadkach na 10 tysięcy osób [26]. Endogenny zespół Cushinga należy do tej grupy – jest rzadkim schorzeniem endokrynologicznym. Badania populacyjne wskazują na roczną zachorowalność wynoszącą od 0,7 do 2,4 przypadków na milion mieszkańców [27], co spełnia kryteria choroby rzadkiej.

1.2. Etiologia i patogeneza

Etiologia

Endogenny zespół Cushinga (EZC) charakteryzujące się nadmiernym wydzielaniem kortyzolu przez organizm chorego. Endogenny zespół Cushinga jest spowodowany zwiększoną produkcją kortyzolu przez jeden lub oba nadnercza (postać nadnerczowa zespołu Cushinga) albo podwyższonym wydzielaniem hormonu

adrenokortykotropowego (ACTH) przez guz przysadki (choroba Cushinga, CD) lub guz pozaprzysadkowy (ektopowe wydzielanie ACTH), co stymuluje nadmierną produkcję kortyzolu [90, 91].

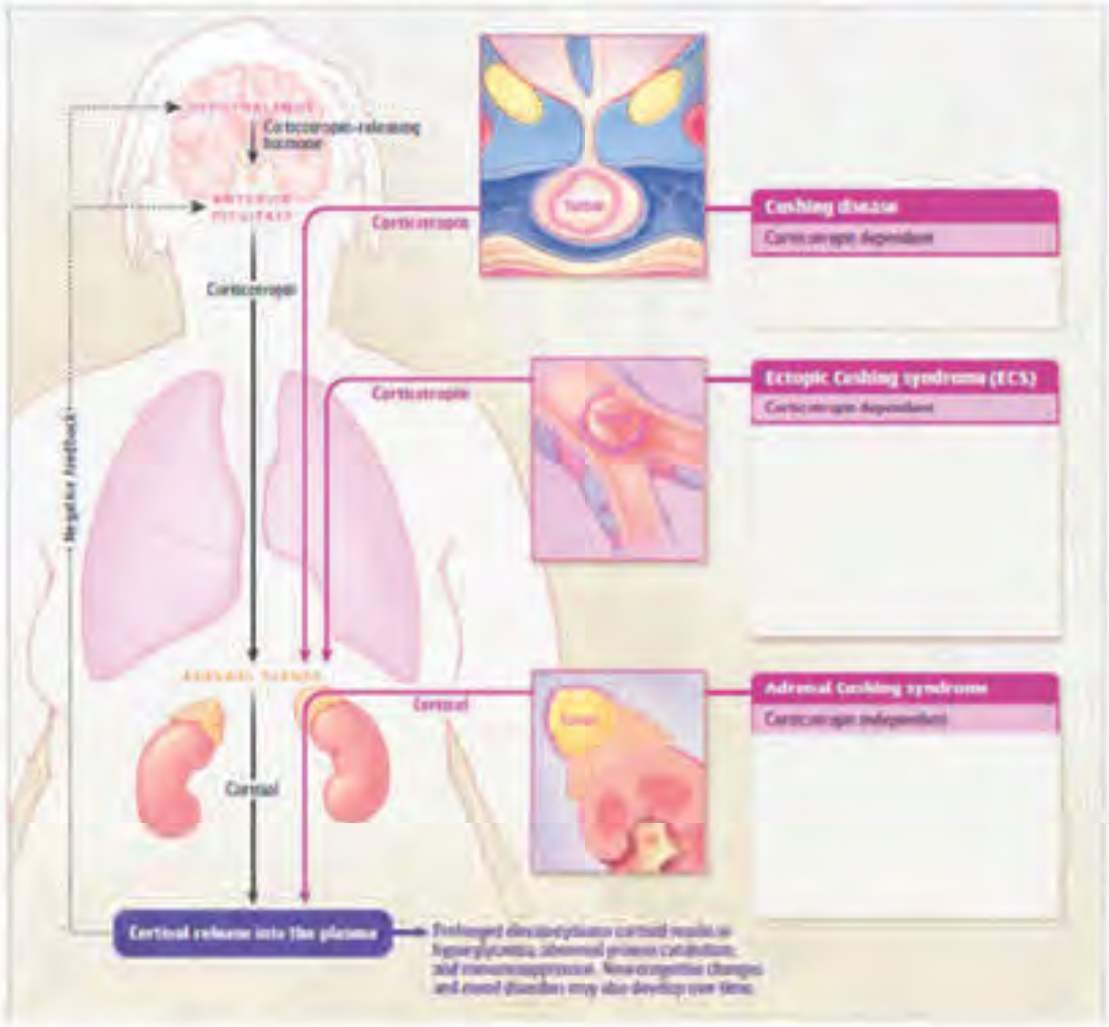
Przyczyny endogennego zespółu Cushinga:

- nadmierne wytwarzanie adrenokortykotropowego hormonu (ang. *Adrenocorticotropic Hormone*, ACTH) przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej mózgowej (choroba Cushinga, CD) lub ektopowe wydzielanie ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ektopowe wydzielanie ACTH, EAS) autonomiczne wydzielanie kortyzolu przez jedno lub oba nadnercza [90, 91].

Zaburzania endogenne dzielą się na zależne i niezależne od kortykotropiny [23]:

- zależne od ACTH (wtórna nadczynność nadnerczy); wyróżnia się tu:
  - zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej,
  - zespół ektopowego wydzielania kortykoliberyny,
  - zespół Cushinga zależny od ACTH (ang. *Corticotropin-Dependent Cushing Syndrome*). Stanowi około 60% do 70% przypadków endogennego ZC i charakteryzuje się prawidłowym lub podwyższonym porannym stężeniem ACTH w osoczu (powyżej 10 pg/ml) [23].
- niezależne od ACTH, stanowiące postać nadnerczową nadczynności (pierwotna nadczynność nadnerczy); wyróżnia się tu:
  - zespół Cushinga niezależny od ACTH (ang. *Corticotropin-Independent Cushing Syndrome*). Stanowi około 20% do 30% przypadków EZC, charakteryzuje się stłumionym porannym stężeniem ACTH w osoczu (poniżej 10 pg/ml, mierzone co najmniej dwukrotnie w różne dni) [23].

Rysunek 1. Zespół Cushinga – klasyfikacja; za ref. [23]



Źródło: Reincke 2023 [23]

W tabeli poniżej przedstawiono podział na częstość występowania endogennego zespołu Cushinga oraz jego klasyfikację na postać zależną od ACTH i niezależną od ACTH wraz z opisem przyczyn i patogenezy przypadków.

Tabela 2. Podział zespołu Cushinga na postać ACTH-zależną i ACTH-niezależną oraz częstość występowania [20, 23]

Endogenny zespół Cushinga	Przyczyna	Częstość	Patogeneza
Zespół Cushinga zależny od ACTH	Choroba Cushinga (ang. *Cushing Disease*)	60-70%	Spowodowana łagodnym gruczolakiem przysadki nadmiernie wydzielającym kortykotropinę (ACTH). Około 90% to mikrogruczolaki (<10 mm).
	Ektopowy Zespół Cushinga (ang. *Ectopic Cushing Syndrome*)	6%-10%	Spowodowany łagodnym lub złośliwym guzem pozaprzysadkowym, wydzielającym ACTH lub CRH. Głównie są to nowotwory neuroendokrynne płuc, śródpiersia, trzustki i tarczycy. Guzy wydzielające hormon uwalniający CRH stanowią mniej niż 1%.
Zespół Cushinga niezależny od ACTH	Pierwotny obustronny rozrost makroguzkowy nadnerczy (ang. *Primary bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia*)	5%	Występuje u dorosłych powyżej 50. r.ż. Związany z mutacją genu *ARMC5* (u 21% do 55% pacjentów) i ektopową ekspresją receptorów dla różnych, nietypowych dla nadnerczy hormonów (~1% przypadków ZC), takich jak: glukozozależny peptyd

(pierwotna nadczynność kory nadnerczy)			insulinotropowy (GIP), wydzielany poposiłkowo w przewodzie pokarmowym (co się może przekładać na umiarkowany poposiłkowy wzrost wydzielania kortyzolu), katecholaminy, wazopresyna, TSH, LH, gonadotropina kosmówkowa (hCG), FSH, estrogany w dużym stężeniu, PRL i interleukina 1. Objawy hiperkortyzolemii często są łagodne i występują u osób w 5. i 6. dekadzie życia.
	Rozrost mikroguzkowy nadnerczy w przebiegu pierwotnej pigmentowanej guzkowej choroby nadnerczy (ang. *Primary pigmented nodular adrenocortical disease*)	2%	Występuje głównie u dzieci i młodych dorosłych. Wyróżnia się dwie postaci: - uwarunkowana genetycznie postać rodzinna (zespół Carneya, z występowaniem innych nieprawidłowości: śluzaków skóry, serca i gruczołów sutkowych, jasnobrązowych plam na skórze, guzów jąder, czasem innych zaburzeń endokrynnych, np. akromegalii), - postać sporadyczna, w której mogą odgrywać rolę immunoglobuliny pobudzające rozrost kory nadnerczy.
	Autonomiczne guzy nadnerczy	22%	Gruczolak kory nadnerczy wydzielający kortyzol (ang. *Cortisol-producing adenoma*). Łagodny guz wywodzący się ze warstwy pasmowatej kory nadnerczy.
		1%	Rak kory nadnerczy (ang. *Adrenocortical carcinoma*) – szybko rosnący nowotwór złośliwy.

Patogeneza

Patogeneza EZC opiera się na przewlekłym podwyższeniu stężenia kortyzolu w osoczu, które wywołuje szereg zaburzeń metabolicznych i układowych, takich jak:

- hiperglikemia,
- nieprawidłowy katabolizm białek,
- supresja układu odpornościowego (immunosupresja),
- zaburzenia neurokognitywne (ang. *Neurocognitive disorders*, NCD),
- zaburzenia nastroju (np. depresja),
- choroby kości, takie jak osteoporoza [23].

Najnowsze badania molekularne ujawniły, że najczęstszą mutacją genetyczną odpowiedzialną za rozwój gruczolaków przysadki jest mutacja w genie USP8. Prowadzi ona do nieprawidłowej ekspresji czynników wzrostu, które działają wraz z ACTH, zwiększając poziomy kortyzolu. Dodatkowo dochodzi do utraty fizjologicznego rytmu dobowego jego wydzielania, co jest jednym z kluczowych mechanizmów patogenezy [22].

Zespół Cushinga jest rzadką chorobą endokrynną i występuje częściej u kobiet, przy stosunku zachorowań kobiet do mężczyzn wynoszącym około 3:1. W przypadkach spowodowanych guzami przysadki lub nadnerczy stosunek ten może wzrosnąć do około 5:1. Najwyższą zapadalność obserwuje się u osób dorosłych w trzeciej i czwartej dekadzie życia, a najczęstszy wiek rozpoznania przypada zwykle na 30.–49. rok życia [22, 23, 33].

1.3. Rozpoznanie

U każdego pacjenta z podejrzeniem endogennego zespołu Cushinga należy przeprowadzić badania przesiewowe w celu potwierdzenia nadmiernego wydzielania kortyzolu [21], przebieg naturalny zależy bowiem od etiologii i stopnia nasilenia hiperkortyzolemii (stanu, w którym w organizmie występuje nadmierne stężenie kortyzolu) [20].

Hiperkortyzolemię należy podejrzewać i diagnozować w następujących sytuacjach [20]:

- u chorych z licznymi i postępującymi objawami hiperkortyzolemii, zwłaszcza tymi najbardziej charakterystycznymi (typowe rozstępy, zaniki mięśni proksymalnych kończyn dolnych i obręczy barkowej, rumień twarzy, łatwe siniaczenie),
- u chorych z nietypowym przebiegiem nadciśnienia tętniczego, cukrzycy lub osteoporozy, nasuwającym podejrzenie postaci wtórnych (zwłaszcza w przypadku oporności na leczenie i u osób młodych),
- w razie przypadkowego rozpoznania guza nadnercza (incydentaloma).

Diagnostyka zespołu Cushinga stanowi jedno z największych wyzwań w endokrynologii ze względu na niespecyficzne objawy i złożoność testów hormonalnych. Proces wymaga systematycznego podejścia i wykonania kilku uzupełniających się badań, ponieważ żaden pojedynczy test nie jest w pełni wiarygodny [22]. Interpretując wyniki, uwzględnia się obraz kliniczny oraz wady i zalety poszczególnych badań. Dodatni wynik pojedynczego badania przesiewowego nie stanowi podstawy do jednoznacznego rozpoznania zespołu Cushinga. Konieczne jest badanie potwierdzające. Podobnie w przypadku obecności klinicznych cech sugerujących hiperkortyzolemię, ujemny wynik jednego badania nie jest wystarczający do pewnego wykluczenia zespołu Cushinga. Należy również zawsze uwzględnić możliwość wcześniejszego stosowania glikokortykosteroidów przez pacjenta (egzogenny ZC) [20].

Do badań przesiewowych w kierunku zespołu Cushinga zalicza się [21]:

- test hamowania z użyciem 1 mg deksametazonu (ang. *dexamethasone*, DXM) - polegający na podaniu 1 mg DXM, w postaci tabletki, przed snem (ok. 23.00-24.00) a następnie oznaczeniu kortyzolu w próbce krwi pobranej na czczo następnego dnia rano (8.00-9.00). Test ten jest łatwy do wykonania i możliwy do przeprowadzenia w warunkach ambulatoryjnych;
- pomiar stężenia wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu - mocz jest zbierany przez 24 godziny, łącznie z pierwszą porcją moczu następnego dnia rano po przebudzeniu. Zaleca się oznaczenie wolnego kortyzolu w co najmniej dwóch dobowych zbiórkach moczu;
- oznaczanie stężenia kortyzolu (we krwi lub ślinie) późnym wieczorem (23.00-24.00) - dla zespołu Cushinga charakterystyczne jest podwyższone stężenie kortyzolu w godzinach wieczornych, podczas gdy u osób zdrowych obserwuje się wówczas niskie stężenia kortyzolu. Pobranie krwi późnym wieczorem wymaga pobytu w szpitalu.

W chorobie Cushinga przeprowadza się dodatkowo badania takie jak:

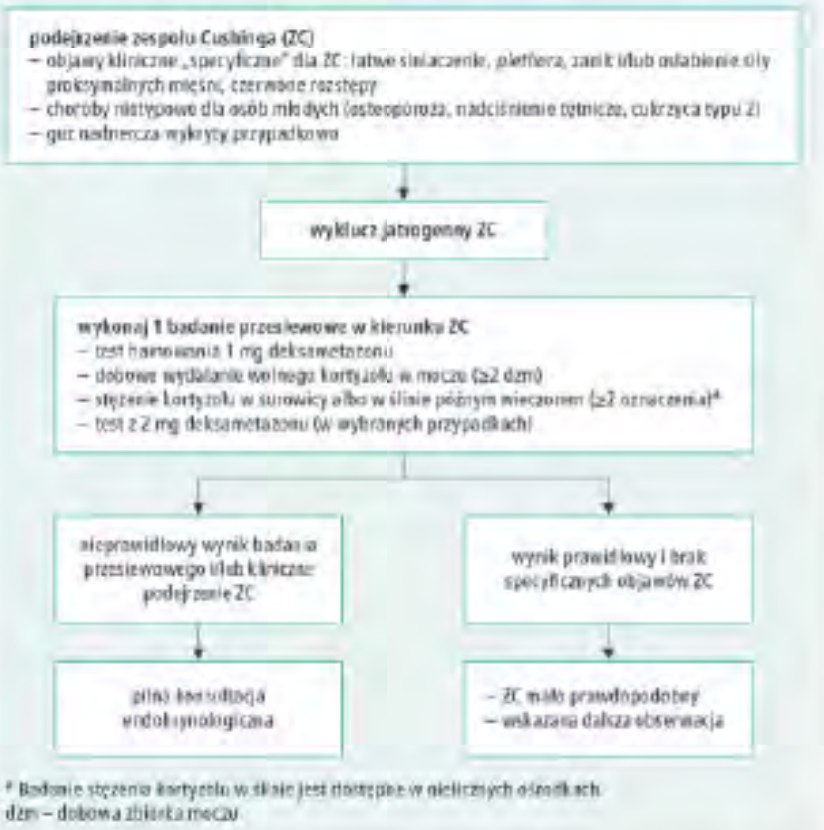
- zmniejszenie >50% stężenia kortyzolu względem wartości wyjściowych w teście hamowania deksametazonu (8 mg), ale nie przy mniejszych dawkach (1 lub 2 mg) DXM,
- niezahamowane wydzielanie ACTH, tj. stężenie w surowicy >4 pmol/l (20 ng/l), wzrastające o >35% po podaniu CRH (100 µg *i.v.*) lub o >30-50% po podaniu desmopresyny (DDAVP; 10 µg *i.v.*) – jako test alternatywny (jeśli CRH jest niedostępne) lub wykonywany łącznie z oznaczeniem CRH (CRH-AVP) w celu zwiększenia czułości (wzrost stężenia ACTH w osoczu o >35% uznaje się za wynik przemawiający za chorobą Cushinga) [29].

Po laboratoryjnym potwierdzeniu nadmiaru kortyzolu w organizmie wykonuje się badania obrazowe. W zależności od podejrzewanej na podstawie badań laboratoryjnych przyczyny zespołu Cushinga wykonuje się [21, 29]:

- tomografię komputerową (TK), ewentualnie rezonans magnetyczny (RM) nadnerczy (jeśli wyniki badań hormonalnych wskazują na obecność guza nadnerczy),
- rezonans magnetyczny (RM) okolicy przysadki (przy podejrzeniu choroby Cushinga),
- tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej i jamy brzusznej,
- USG tarczycy,
- badania radioizotopowe (poszukiwanie pozaprzysadkowego guza wydzielającego ACTH),
- obustronne cewnikowanie zatok skalistych dolnych (BIPSS) z oznaczeniem stężenia ACTH po stymulacji CRH w spływającej do nich z przysadki krwi żylnej (przy podejrzeniu choroby Cushinga):
    - brane pod uwagę tylko wtedy, gdy u chorego z ACTH-zależnym zespołem Cushinga wyniki badań hormonalnych i obrazowych są sprzeczne; badanie to jest trudne i może się wiązać z ryzykiem poważnych powikłań,
    - metodą alternatywną jest przezklinowa eksploracja siodła tureckiego traktowana jako zabieg diagnostyczno-terapeutyczny lub zestawienie wyników badań laboratoryjnych (ACTH w teście stymulacji CRH-AVP) z badaniami obrazowymi (RM przysadki i TK klatki piersiowej).

Poniżej zaprezentowano schemat postępowania diagnostycznego w sytuacji podejrzenia zespołu Cushinga (Rysunek 2).

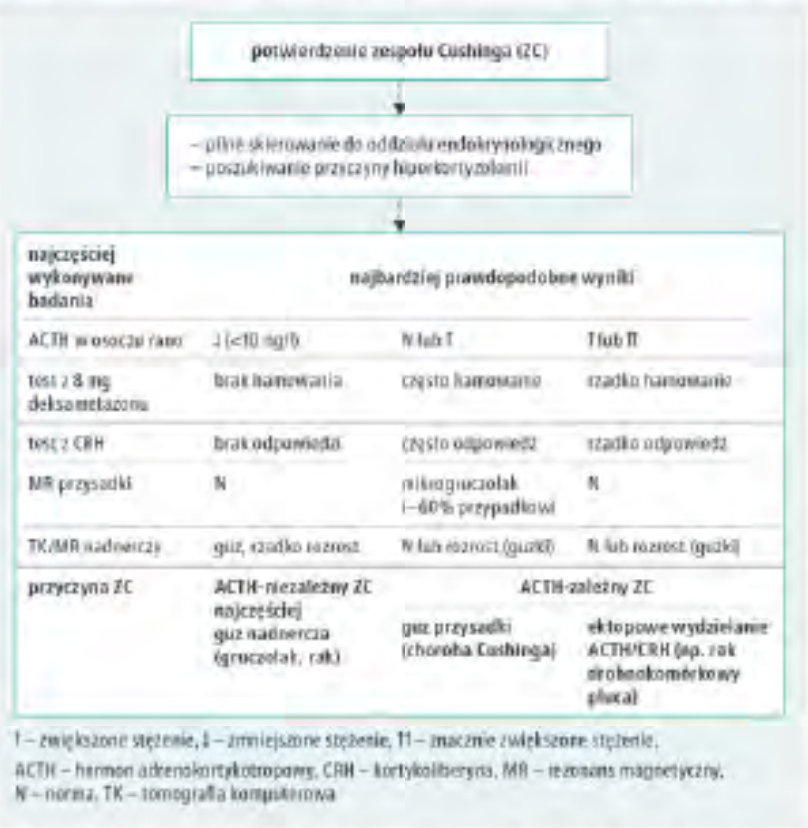
Rysunek 2. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia zespołu Cushinga [20]



Zarówno potwierdzenie, jak i wykluczenie hiperkortyzolemii wymaga wykonania ≥2 różnych badań [20].

Algorytm postępowania diagnostycznego w celu określenia etiologii zespołu Cushinga przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 3).

Rysunek 3. Algorytm postępowania diagnostycznego w celu określenia etiologii zespołu Cushinga [20]



najczęściej wykonywane badania	najbardziej prawdopodobne wyniki		
ACTH w osoczu rano	↓ (<10 ng/l)	N lub ↑	↑ lub ↑↑
test z 8 mg deksametazonu	brak hamowania	często hamowanie	rzadko hamowanie
test z CRH	brak odpowiedzi	często odpowiedź	rzadko odpowiedź
MR przysadki	N	mikrogruczolak (~60% przypadków)	N
TK/MR nadnerczy	guz, rzadko rozrost	N lub rozrost (guzki)	N lub rozrost (guzki)
przyczyna ZC	ACTH-niezależny ZC najczęściej guz nadnercza (gruczolak, rak)	ACTH-zależny ZC	
		guz przysadki (choroba Cushinga)	ektopowe wydzielanie ACTH/CRH (np. rak drobnokomórkowy płuca)

↑ – zwiększone stężenie, ↓ – zmniejszone stężenie, ↑↑ – znacznie zwiększone stężenie.
ACTH – hormon adrenokortykotropowy, CRH – kortykoliberyna, MR – rezonans magnetyczny, N – norma, TK – tomografia komputerowa

W procesie diagnostyki zespołu Cushinga należy uwzględnić również inne stany związane z nadmiarem glikokortykosteroidów, tj.:

- zespół opomości na GKS – zespół częściowo upośledzonej wrażliwości receptora GKS (uwarunkowany genetycznie, rzadki); zwiększone stężenia w surowicy ACTH, kortyzolu, androgenów i aldosteronu, ale bez objawów nadmiaru kortyzolu, z cechami androgenizacji u kobiet i hiperaldosteronizmu; zachowany rytm dobowy wydzielania kortyzolu oraz odpowiedź przysadki i nadnerczy na CRH;
- czynnościowy nadmiar GKS (tzw. rzekomy ZC, nienowotworowa hiperkortyzolemia), w którym stwierdzana zwiększona kortyzolemia nie wynika ze zmian organicznych w obrębie układu przysadkowo-nadnerczowego, lecz z innych zaburzeń (depresja, ciąża, przewlekły alkoholizm, jadłowstręt psychiczny, w chorobie Cushinga - zespół policystycznych jajników lub późno ujawniający się wrodzony przerost nadnerczy) [20, 29].

Precyzyjne rozróżnienie omawianych sytuacji jest kluczowe dla prawidłowej diagnostyki i wdrożenia odpowiedniego leczenia. Specjaliści podkreślają, że im szybciej rozpocznie się terapia, tym korzystniejsze są rokowania, dlatego wczesne rozpoznanie zespołu Cushinga ma kluczowe znaczenie [33].

1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania, rokowanie

Przebieg naturalny

Przebieg kliniczny zespołu Cushinga zależy od etiologii oraz stopnia nasilenia hiperkortyzolemii. W przypadku łagodnego autonomicznego wydzielanie kortyzolu (MACS), nawet utrzymującego się przez dłuższy czas, zazwyczaj nie dochodzi do rozwoju pełnoobjawowego zespołu Cushinga (ZC) [20].

W chorobie Cushinga zmiany somatyczne pojawiają się stopniowo, a pełnoobjawowy ZC rozwija się często dopiero po wielu latach, jeśli nie wdrożono odpowiedniego leczenia. Najczęściej obserwuje się jedynie wybrane objawy, takie jak zaburzenia tolerancji glukozy lub cukrzyca, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, szybki przyrost masy ciała (otyłość) oraz zwiększone ryzyko osteoporozy [20].

W przypadku autonomicznego gruczolaka nadnerczy symptomy również rozwijają się stopniowo, choć niektóre guzy mogą wydzielać nadmierne ilości zarówno kortyzolu, jak i androgenów. Szybka progresja objawów powinna skłonić do pilnej diagnostyki w kierunku raka nadnerczy [20].

Obraz kliniczny

Objawy zespołu Cushinga często mają niespecyficzny charakter. Podejrzenie choroby jest zasadne w przypadku występowania typowych cech klinicznych lub schorzeń rzadko spotykanych u osób młodych, które przedstawia Tabela 3 [20, 23].

Tabela 3. Objawy kliniczne i powszechne nieprawidłowości laboratoryjne w zespole Cushinga [20, 23]

Objawy zespołu Cushinga	
Objawy specyficzne dla ZC	
• częste (70-90 %)	• okrągła twarz, tzw. „księżycowata" (ang. *facial plethora*) (≤90%) • osteopenia lub osteoporoza oraz patologiczne złamania (≤80%) • osłabienie siły mięśni proksymalnych (60-80%)
• rzadziej występujące	• poduszka tłuszczowa na karku (ang. *dorsocervical fat pad*) (≈50%) • fioletowe rozstępy (<50) • łatwe powstawanie urażeń i siniaków (≈50%) • cienka skóra (≈40)
Objawy niespecyficzne dla ZC	
• częste	• przyrost masy ciała (70-95%) • zaczerwienienie twarzy (*plethora*) (70-90%) • *oligomenorrhea* (rzadkie) lub *amenorrhea* (brak miesiączki) (70-80%) • depresja (50-80%) • nadciśnienie tętnicze (60-90%) • hirsutyzm (nadmierne owłosienie) (50-75%) • zaburzenia snu (≈60%) • dyslipidemia (40-70%) • zmniejszone libido (25-90%) • zaburzenia funkcji poznawczych (częstość nieznana) • niedobór witaminy D (częstość nieznana)
• rzadziej występujące	• kamienie nerkowe (≤50%) • cukrzyca (≈30) • miażdżyca (≈30) • trądzik (<50%) • utrata włosów/łysienie (30%)
Nieprawidłowości laboratoryjne występujące w ZC	
• zwiększona liczba leukocytów przy zmniejszonej liczbie limfocytów, eozynofilów, monocytów i bazofilów • podwyższone stężenie glukozy i insuliny • hipokaliemia (niedobór potasu) • podwyższone stężenie triglicerydów i cholesterolu całkowitego (stężenie cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) jest zmienne) • podwyższone enzymy wątrobowe	

▪ zmiany czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz stężeń czynników prokoagulacyjnych i przeciwzakrzepowych w osoczu u niektórych pacjentów ▪ hiperkalciuria, rzadko hipokalcemia, hipofosfatemia, zmniejszenie maksymalnej resorpcji fosforanów oraz wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej; podwyższone stężenie magnezu występuje bardzo rzadko
Inne
▪ nadmierna potliwość

Warto zaznaczyć, że większość wymienionych objawów pojawia się u pacjentów z późno zdiagnozowanym zespołem Cushinga. We wczesnym stadium choroby obserwuje się zwykle jedynie pojedyncze symptomy [21].

Zespół Cushinga (hiperkortyzolizm) charakteryzuje się typową sylwetką wynikającą z nadmiaru kortyzolu. Charakterystyczna sylwetka pacjenta z zespołem Cushinga wynika z otyłości centralnej oraz specyficznego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Jej gromadzenie rozpoczyna się w dołach nadobojczykowych, co stanowi najwcześniejszy objaw choroby. Dodatkowo tkanka tłuszczowa odkłada się na twarzy, w okolicy karku (tworząc tzw. „bawoli" lub „byczy kark") oraz w obrębie jamy brzusznej, co prowadzi do charakterystycznego obrazu zwisającego brzucha. W przeciwieństwie do części centralnych, kończyny górne i dolne oraz pośladki pozostają szczupłe, co wyraźnie kontrastuje z nadmiernym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej w obrębie tułowia [30].

Rysunek 4. Sylwetka pacjenta z zespołem Cushinga oraz najbardziej charakterystyczne objawy choroby [31, 32]



Źródło: Medibea 2024, sundhed.dk 2025

W przypadku pojawienia się objawów mogących wskazywać na zespół Cushinga niezbędna jest konsultacja lekarska. Po przeprowadzeniu szczegółowego wywiadu dotyczącego chorób współistniejących oraz stosowanych leków, lekarz zdecyduje o ewentualnym skierowaniu pacjenta do endokrynologa w celu wykonania badań potwierdzających diagnozę. Kluczowym elementem diagnostyki jest wykluczenie jatrogennego zespołu Cushinga. W tym celu należy zweryfikować, czy pacjent stosował glikokortykosteroidy

w jakiejkolwiek formie, w tym w postaci wstrzyknięć dostawowych, preparatów miejscowych (kremów, maści) lub innych [21].

Powikłania

Przewlekła hiperkortyzolemia, występująca w zespole Cushinga, prowadzi do poważnych powikłań, takich jak:

- zaburzenia psychiczne (depresja i stany lękowe),
- choroby metaboliczne (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia),
- zaburzenia kostne (kruchość kości, osteoporoza, złamania [standaryzowany współczynnik zapadalności, ang. *Standardized Incidence Rate* (SRI) dla złamań wynosił 4,9 w okresie 3 lat przed diagnozą]),
- zaburzenia mięśniowe (proksymalna miopatia, osłabienie mięśni),
- zwiększone ryzyko infekcji oraz hiperkoagulopatii (SRI dla zakrzepicy żył głębokich wynosił 13,8),
- pacjenci z chorobą Cushinga mogą mieć również hipogonadyzm, niedobór hormonu wzrostu i centralną niedoczynność tarczycy [23].

Rokowanie

Rokowanie w zespole Cushinga jest w dużej mierze odzwierciedleniem podstawowej przyczyny choroby. Oczekiwana długość życia pacjentów z nienowotworowymi przyczynami zespołu Cushinga znacznie się poprawiła dzięki skutecznym leczeniem chirurgicznym i farmakologicznym, jednak rokowanie w przypadku potencjalnie złośliwych przyczyn zespołu Cushinga jest bardziej zróżnicowane [33].

Rokowanie w zespole Cushinga zależy przede wszystkim od szybkości rozpoznania i skuteczności leczenia. Nieleczony lub nieskutecznie leczony ZC wiąże się z bardzo wysoką śmiertelnością - szacowana 5-letnia śmiertelność w nieleczonej hiperkortyzolemii sięga około 50%. W miarę wdrożenia odpowiedniego leczenia większość pacjentów może osiągnąć długotrwałą remisję lub pełne wyleczenie, jednak niektóre powikłania mogą utrzymywać się pomimo normalizacji kortyzolu [22, 34].

Endogenny zespół Cushinga charakteryzuje się licznymi, często niespecyficznymi objawami klinicznymi (przyrost masy ciała, nadciśnienie, osłabienie mięśni), a jego rokowanie jest poważne ze względu na 3-krotnie zwiększoną śmiertelność nawet po remisji, głównie z powodu chorób sercowo-naczyniowych i infekcji [23].

W metaanalizie 14 artykułów, obejmujących 3691 pacjentów (*Limumpompetch 2022* [28]) wykazano, że liczba zgonów była 3-krotnie wyższa niż oczekiwana w populacji dopasowanej pod względem wieku i płci (standaryzowany wskaźnik śmiertelności, ang. *Standardized Mortality Ratio*, SMR: 3,0 [95% CI, 2,3-3,9; I^2 = 80,5%]). Kolejna analiza 87 publikacji obejmujących 19 181 pacjentów z ZC wykazała, że u 56% zgonów głównymi przyczynami były miażdżyca, choroba zakrzepowo-zatorowa oraz infekcje. Stwierdzono również wysoką śmiertelność w ciągu 90 dni od rozpoznania zespołu Cushinga [23].

Współczynniki śmiertelności różnią się znacząco w zależności od aktywności choroby [22, 33].

- SMR u pacjentów z zespołem Cushinga wynosi około 2,22 w porównaniu do populacji ogólnej [22, 33].
- W przypadku utrzymującej się hiperkortyzolemii raportowano SMR w zakresie 1,7-3,8, co potwierdza istotne ryzyko zgonu w aktywnej fazie choroby [22, 33].
- U pacjentów z utrzymującym się nadmiarem kortyzolu SMR wynosi około 5,50 [22, 33].
- U pacjentów w remisji klinicznej współczynnik SMR obniża się do około 1,20 [22, 33].

Do najważniejszych czynników zwiększających ryzyko zgonu i gorszego rokowania w ZC należą:

- czas trwania ekspozycji na nadmiar glikokortykoidów (mierzony czasem trwania objawów przedoperacyjnych do osiągnięcia remisji),
- starszy wiek w momencie diagnozy,
- przedoperacyjne stężenie ACTH w osoczu,
- depresja (zwiększa ryzyko zgonu wśród pacjentów, którzy osiągnęli remisję),
- płeć męska (zwiększająca ryzyko zgonu w kohortach pacjentów z remisją) [33].

Rokowanie odzwierciedla w dużej mierze etiologię:

- Choroba Cushinga (przysadkowa): po przezklinowej resekcji guza przysadki wskaźniki remisji (definiowane jako niewykrywalny kortyzol w okresie pooperacyjnym) mieszczą się w szerokim zakresie od 45% do 95%. Nawroty hiperkortyzolemii występują u nawet do 35% pacjentów [23].
- Ektopowy ZC: W przypadku zespołu Cushinga wywołanego ektopowym wydzielaniem ACTH, istotnym czynnikiem prognostycznym jest wydzielanie wielu hormonów, które znacząco wpływa na przeżycie całkowite (OS) - współczynnik ryzyka 2,4; 95% CI 1,2-4,9. Obecność cukrzycy w momencie diagnozy również negatywnie wpływa na OS w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy (33 *vs* 104 miesiące). Powodzenie chirurgiczne u pacjentów z ektopowym ZC waha się od 30% do niemal 60%. Guzy wytwarzające ektopowe ACTH mają gorsze rokowanie w porównaniu z guzami z tej samej tkanki, które nie wytwarzają ACTH [33].
- ZC pochodzenia nadnerczowego: chirurgiczne usunięcie guza jest standardem leczenia (np. laparoskopowa adrenalektomia). Rak nadnerczy związany z zespołem Cushinga ma wyjątkowo złe rokowanie [33].

Powrót osi podwzgórze–przysadka–nadnercza po leczeniu chirurgicznym do normy zależy od przyczyny. Mediany czasu normalizacji poziomu hormonów wynoszą około: 0,6 roku (w ektopowym ZC), 1,4 roku (w chorobie Cushinga) i 2,5 roku (ZC pochodzenia nadnerczowego) [23].

- Wskaźniki remisji po przezklinowej resekcji guza przysadki (TSS) definiowane jako niewykrywalne stężenie kortyzolu w surowicy w bezpośrednim okresie pooperacyjnym (≤1,8 µg/dL) są zgłaszane w zakresie od 45% do 95%. Jednak nawet gdy choroba Cushinga jest leczona zgodnie ze ścisłymi kryteriami, może często nawracać wraz z upływem czasu [33].
- Usunięcie gruczolaka/gruczolaków kory nadnerczy powoduje całkowite ustąpienie objawów ZC. Odrost guza zdarza się w związku z nawrotem zmian w odpryskach kory nadnerczy w tkance tłuszczowej, natomiast nie dochodzi do nawrotu doszczętnie usuniętego gruczolaka. Konieczne może być okresowe leczenie substytucyjne (ang. *Substitution Treatment*), tj. terapia farmakologiczna [20].
- Obustronne usunięcie nadnerczy w rozroście makro- i mikroguzkowym nadnerczy powoduje ustąpienie objawów ZC, jednak konieczne jest stałe leczenie substytucyjne. W zespole Carneya rokowanie zależy od rodzaju współistniejących zmian. [20]
- W raku kory nadnerczy rokowanie zależy od stopnia zaawansowania nowotworu i zakresu leczenia operacyjnego. U pacjentów po obustronnej adrenalektomii konieczne jest stałe leczenie substytucyjne [20].

Nawet po osiągnięciu remisji i normalizacji poziomów kortyzolu, istnieje możliwość, że pacjenci nadal będą doświadczać pewnych powikłań zdrowotnych. Choroby sercowo-naczyniowe, metaboliczne i zaburzenia psychiatryczne związane z zespołem Cushinga mogą utrzymywać się nawet przez kilka lat po osiągnięciu remisji [20, 33].

Przez około 5 lat utrzymuje się zwiększone ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych, a nadciśnienie tętnicze i cukrzyca ustępuje lub zmniejsza się w ciągu 12 miesięcy. U pacjentów w remisji zwiększona śmiertelność jest związana z obustronną adrenalektomią i zastępowaniem glikokortykoidami [20, 33]. Wskaźniki nawrotów po początkowej remisji wynoszą: 6-27% u dzieci oraz 3-47% u dorosłych. Nawroty mogą wystąpić nawet przy niewykrywalnych pooperacyjnych poziomach kortyzolu. Badania wykazały, że nie ma gwarancji długoterminowej remisji - w jednym z istotnych badań zaobserwowano nawrót u 20% pacjentów po 5 latach, nawet wśród tych z poziomami kortyzolu ≤2 µg/dL [33].

2. Epidemiologia

Endogenny zespół Cushinga charakteryzuje się bardzo niską częstością występowania w populacji ogólnej. Według badań populacyjnych prowadzonych w różnych krajach, roczna zachorowalność wynosi od 0,7 do 2,4 przypadków na milion mieszkańców [22]. Corocznie stwierdza się kilka (od 1 do 10) nowych zachorowań na 1 mln osób [21].

Rzeczywista częstość występowania może być niedoszacowana ze względu na trudności diagnostyczne i przypadki łagodnej postaci choroby, które mogą pozostawać nierozpoznane przez lata. Szczególnie dotyczy to pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą czy nadciśnieniem tętniczym. Średni czas od wystąpienia pierwszych objawów do postawienia diagnozy wynosi 3-6 lat, co podkreśla wyzwania związane z rozpoznaniem tej choroby [22]

2.1. Polskie dane epidemiologiczne

Zapadalność (ang. *incidence*) - nowe przypadki

Według Serwisu Rzeczypospolitej Polskiej „Dane Otwarte", liczba pacjentów, którym udzielono co najmniej jednego świadczenia z rozpoznaniem głównym wg ICD-10: E24 - Zespół Cushinga, niezależnie od rozszerzenia, w 2018 roku wyniosła 1479, w 2019 – 1360 oraz w 2020 – 968 [64]. Szacowana zapadalność wynosi około 1-2 przypadki na milion mieszkańców na rok [67], [redacted]

Chorobowość (ang. *prevalence*) – rozpowszechnienie – liczba istniejących przypadków

Zgodnie ze statystykami Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach programu lekowego Załącznik B.118 – Leczenie pacjentów z chorobą Cushinga obserwuje się systematyczny wzrost liczby leczonych osób [65].

W 2021 roku terapią objęto 2 pacjentów, w 2022 roku – 11 pacjentów, w 2023 roku – 28 pacjentów, natomiast w 2024 roku liczba ta wzrosła do 40 pacjentów [65].

Współczynnik chorobowości w ZC to 39 do 79 osób na milion mieszkańców [33].

Śmiertelność (ang. mortality)

Choroba Cushinga stanowi najczęstszą postać zespołu Cushinga o etiologii endogennej (odpowiada za ok. 70% przypadków ZC). Zachorowanie na chorobę Cushinga czterokrotnie zwiększa ryzyko zgonu w porównaniu populacją ogólną. W przypadku wystąpienia choroby z niepoddającą się kontroli hiperkortyzolemią 50% chorych umiera w okresie 5 lat od diagnozy [67].

Szczegółowe dane oraz obliczenia dotyczące wielkości populacji docelowej zostaną przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia (BIA) [19].

2.2. Zagraniczne dane epidemiologiczne

Zapadalność (ang. *incidence*) - nowe przypadki

Nowsze badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, wykorzystujące komercyjne bazy danych, sugerują wyższą zachorowalność niż wcześniej raportowano w badaniach europejskich, wynoszącą 6,2-7,6 przypadków na milion osobolat [33].

Chorobowość (ang. *prevalence*) – rozpowszechnienie – liczba istniejących przypadków

Badania populacyjne wskazują, że roczna zachorowalność na endogenny Zespół Cushinga wynosi 0,7-2,4 przypadków na milion mieszkańców. W populacyjnym badaniu z Danii zdiagnozowano Zespół Cushinga u 166 pacjentów w ciągu 11-letniego okresu (1985-1995), co daje roczną zachorowalność wynoszącą około 2 przypadki na milion mieszkańców rocznie. Podobne dane otrzymano w badaniu przeprowadzonym w Hiszpanii, gdzie wykryto 49 przypadków ZC w ciągu 18 lat, z zachorowalnością 2,4 przypadków na milion mieszkańców rocznie [33].

Rozpowszechnienie Zespołu Cushinga szacuje się na 39-79 przypadków na milion mieszkańców. W przypadku choroby Cushinga, rozpowszechnienie szacuje się na około 22 przypadki na milion [33].

W Korei Południowej przeprowadzone badanie epidemiologiczne wykazało roczną zachorowalność na chorobę Cushinga wynoszącą 2,3 przypadków na milion i rozpowszechnienie na poziomie 9,8 przypadków na milion. Natomiast meta-analiza globalnej epidemiologii choroby Cushinga wykazała rozpowszechnienie na poziomie 2,2 [95% CI 1,1–4,8] na 100 000 osób, przy zachorowalności 0,24 [95% CI 0,15–0,33] na 100 000 osobolat [33].

Analiza trendów epidemiologicznych ZC jest utrudniona ze względu na rzadkość schorzenia i poprawę metod diagnostycznych. W badaniu z Irlandii Północnej przeprowadzonym w latach 2000-2019 zidentyfikowano 53 pacjentów z chorobą Cushinga, co dało szacunkową roczną zachorowalność 1,39-1,57 przypadków na milion mieszkańców rocznie. Interesującym spostrzeżeniem było to, że pomimo wzrostu populacji liczba pacjentów corocznie diagnozowanych z chorobą Cushinga nie zwiększyła się [33].

Śmiertelność (ang. *mortality*)

Nieleczony zespół Cushinga prowadzi do śmierci. Śmiertelność u pacjentów z ZC jest znacząco podwyższona w porównaniu z populacją ogólną. Badanie duńskie wykazało, że spośród 139 pacjentów z chorobą nienowotworową, 23 (16,5%) zmarło w okresie obserwacji (mediana 8 lat), co daje znormalizowany współczynnik śmiertelności 3,7 (95% przedział ufności 2,3-5,3), z najwyższą śmiertelnością w pierwszym roku po początkowej prezentacji [33].

Pacjenci z endogennym ZC mają około 3,5-5 razy wyższe ryzyko zgonu niż populacja ogólna. W badaniu przeprowadzonym w Irlandii Północnej wykazano, że pacjenci z chorobą Cushinga mieli znacząco wyższy wskaźnik śmiertelności w porównaniu z ogólną populacją (znormalizowany współczynnik śmiertelności 8,10, 95% CI 3,31-6,7, P < 0,001) [33].

Przewidywany wskaźnik śmiertelności jest prawie 2 razy wyższy dla pacjentów z nieleczoną chorobą Cushinga w porównaniu z pacjentami w remisji. W badaniu z Korei Południowej wykazano, że wskaźnik przeżycia leczonych pacjentów z chorobą Cushinga był znacząco wyższy niż w przypadku pacjentów nieleczonych [33].

W retrospektywnym badaniu (2000-2023) przeprowadzonym w Izraelu, które miało na celu ocenę śmiertelności z wszystkich przyczyn u pacjentów z endogennym zespołem Cushinga, w trakcie 16-letniej obserwacji zmarło 21,8% pacjentów z ZC oraz 15,6% osób z grupy kontrolnej (HR = 1,44). Zarówno pacjenci z chorobą Cushinga pochodzenia przysadkowego (HR = 1,73) jak i z zespołem Cushinga pochodzenia nadnerczowego (HR = 1,31) mieli zwiększone ryzyko zgonu. Pacjenci, u których nie uzyskano remisji w ciągu 2 lat, mieli wyższe ryzyko śmiertelności w porównaniu z tymi, którzy osiągnęli remisję (HR = 1,44). Śmiertelność była podobna w obu grupach (HR = 0,83). Niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu były starszy wiek, płeć męska oraz wcześniejsze występowanie nowotworu [66].

3. Obciążenie chorobą oraz wpływ na jakość życia

3.1. Obciążenie kliniczne i ekonomiczne

Obciążenie chorobowe związane z endogennym zespołem Cushinga jest znaczące, złożone i wieloczynnikowe [68]. Pomimo rzadkiego występowania, choroba ta stanowi **istotne wyzwanie dla zdrowia publicznego** ze względu na wysoką chorobowość, zwiększoną śmiertelność i znaczące koszty leczenia [33]. Przewlekły nadmiar kortyzolu (hiperkortyzolizm) prowadzi do wieloukładowych powikłań. W konsekwencji zespół Cushinga wiąże się ze skróconą oczekiwaną długością życia (ang. *shortened life expectancy*), głównie z powodu chorób sercowo-naczyniowych i infekcji [68, 69, 70].

Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *Health-Related Quality of Life, HRQoL*) u osób z zespołem Cushinga jest znacząco obniżona i obciążona wieloma czynnikami [68, 70]. Zaburzenia neuropsychiatryczne oraz dysfunkcje poznawcze są powszechne, a obniżona jakość życia może utrzymywać się nawet po skutecznym leczeniu [70]. Pacjenci mają wyższe ryzyko depresji w porównaniu z populacją ogólną - wzrasta ono już na 5 lat przed diagnozą, osiąga szczyt w pierwszym roku po operacji i pozostaje zwiększone nawet do 10 lat po zabiegu. Utrzymują się również objawy takie jak zmęczenie psychiczne (ang. *mental fatigue*) oraz zaburzenia funkcji wykonawczych [68, 69]. Chociaż HRQoL poprawia się po leczeniu, nie ulega pełnej normalizacji i pozostaje niższa niż w populacji ogólnej. Przykładowo, średnie wyniki EQ-5D VAS dla pacjentów z endogennym zespołem Cushinga w długotrwałej remisji są niższe od normatywnego zakresu (69 *vs* 75-84) populacji europejskiej [68].

Negatywne skutki endogennego zespołu Cushinga są zauważalne wiele lat przed rozpoznaniem. Spadek wskaźnika zatrudnienia oraz wzrost liczby rent inwalidzkich rozpoczynają się już 6 lat przed diagnozą. W metaanalizie *Rubinstein 2020* [79] średni czas od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania wynosił 38 miesięcy. Najczęstszymi przyczynami przyznania renty inwalidzkiej przed diagnozą były zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz zaburzenia psychiczne i behawioralne [70].

Endogenny zespół Cushinga generuje znaczne, długotrwałe obciążenie socjoekonomiczne. Niska pozycja socjoekonomiczna, w tym niski poziom wykształcenia, wiąże się z gorszym rokowaniem i zwiększoną śmiertelnością [69, 70].

<u>Koszty pośrednie (utrata zatrudnienia i produktywności)</u>

- **Zatrudnienie**: W metaanalizie *Rubinstein 2020* [79] wskaźnik zatrudnienia u pacjentów z zespołem Cushinga był niższy niż w grupie kontrolnej i zaczynał spadać już 6-7 lat przed diagnozą, utrzymując się na obniżonym poziomie w całym okresie obserwacji [69, 70].
- **Renty inwalidzkie**: Odsetek pacjentów pobierających rentę inwalidzką był zwiększony i osiągał od 20 do 25% w długoterminowej obserwacji. Wzrost ten był zauważalny już 6 lat przed diagnozą i nasilał się dalej w okresie pooperacyjnym. W badaniu duńskim, 10 lat po operacji 33,9% pacjentów pobierało rentę inwalidzką, w porównaniu do 13,1% w grupie referencyjnej. Najczęstszymi przyczynami orzeczenia renty inwalidzkiej przed diagnozą były zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz zaburzenia psychiczne i behawioralne, co prawdopodobnie odzwierciedla symptomy niezdiagnozowanego zespół Cushinga. Po diagnozie większość rent (60%) była związana z samą chorobą (zespół Cushinga lub łagodny nowotwór endokrynny), a 12% pacjentów nadal otrzymywało rentę z powodu zaburzeń psychicznych i behawioralnych [69, 70, 79].
- **Dochód**: Mediana dochodu rozporządzalnego pacjentów spadała już 2 lata przed diagnozą i pozostawała istotnie niższa do dziesięciu lat po operacji [69, 70, 79].

Status socjoekonomiczny, w szczególności niski poziom wykształcenia, istotnie koreluje z gorszymi wynikami zdrowotnymi i ekonomicznymi [70]. Analizy wykazały, że niski poziom wykształcenia wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością oraz skróconym czasem przeżycia (skorygowany współczynnik ryzyka [HR] 2,45; 95% CI 1,11–5,39). Standaryzowany wskaźnik śmiertelności (SMR) dla pacjentów z niskim wykształceniem wynosił 3,8, podczas gdy dla osób z wykształceniem wyższym wynosił 1,4. Wyższy poziom wykształcenia był pozytywnie związany z zatrudnieniem w perspektywie 5 i 10 lat po diagnozie [70]. Do czynników predykcyjnych niższego prawdopodobieństwa powrotu do pełnego zatrudnienia w ciągu 2 lat po operacji zaliczono płeć żeńską, niski poziom wykształcenia, choroby współistniejące oraz historię depresji [69].

Koszty bezpośrednie (system opieki zdrowotnej)

Dostępne dane wskazują, że zespół Cushinga wiąże się z wysokim bezpośrednim obciążeniem kosztami systemu opieki zdrowotnej. Przegląd systematyczny *Page-Wilson 2023* [68], analizujący wpływ endogennego zespołu Cushinga na jakość życia pacjentów oraz związane z nim obciążenie ekonomiczne, dowodzi, że schorzenie generuje wysokie koszty medyczne, co stanowi znaczne obciążenie dla systemów opieki zdrowotnej. Spośród pięciu badań związanych z obciążeniem ekonomicznym pacjentów z zespołem Cushinga włączonych do przeglądu, trzy z nich koncentrowały się na bezpośrednich kosztach, obejmujących wydatki związane z opieką zdrowotną, takie jak koszty leczenia, farmakoterapii i hospitalizacji. Dwa pozostałe badania uwzględniały zarówno koszty bezpośrednie, jak i pośrednie, czyli wydatki niezwiązane bezpośrednio z opieką medyczną, np. koszty dojazdu pacjentów do placówek. Jedno z badań oszacowało, że średni miesięczny koszt na pacjenta (ang. *Per Patient Per Month*, PPPM) w przypadku choroby Cushinga wynosił 3 232 USD, na podstawie analizy roszczeń administracyjnych z dużej bazy danych ubezpieczeniowych. Z tej kwoty większość (2 800 USD) stanowiły bezpośrednie koszty medyczne, w tym hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne, korzystanie z izby przyjęć oraz usługi ambulatoryjne [17]. W dwóch badaniach podano, że średnie roczne koszty opieki zdrowotnej związane z chorobą Cushinga wynosiły odpowiednio 26 269 USD i 34 992 USD. Większość tych kosztów stanowiły wydatki inne niż farmaceutyczne – odpowiednio 21 704 USD i 31 395 USD. Analizowane dane wskazują, że obciążenie ekonomiczne związane z zespołem Cushinga jest znaczące, zarówno na poziomie indywidualnym, jak i systemowym. Wysokie koszty bezpośrednie – obejmujące hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne i leczenie farmakologiczne – odzwierciedlają złożoność opieki nad pacjentami z CD, wymagającą intensywnego monitorowania i wielospecjalistycznego podejścia. Szczególnie istotne jest to, że większość kosztów pochodzi z usług medycznych, a nie z farmakoterapii, co sugeruje, że głównym czynnikiem kosztowym są powikłania i konieczność długotrwałej opieki. Jednakże, obecne dane nie obejmują kosztów związanych z opóźnieniami w diagnozie i długoterminowym upośledzeniem jakości życia, co sugeruje, że całkowite obciążenie ekonomiczne może być niedoszacowane. Uwzględnienie tych kosztów jest kluczowe, ponieważ zespół Cushinga wiąże się z długotrwałym wpływem na zdolność do pracy i jakość życia, co potwierdzają inne analizy socjoekonomiczne [68].

3.2. Wpływ choroby na jakość życia pacjentów

Zespół Cushinga jest rzadkim zaburzeniem endokrynologicznym, charakteryzującym się przewlekłym nadmiarem kortyzolu. Choroba ta wywiera znaczący, wielowymiarowy wpływ na jakość życia (ang. *Quality of life*, QoL) pacjentów, obejmujący zarówno sferę fizyczną, jak i psychiczną [51]. Do pomiaru QoL stosuje się zarówno kwestionariusze ogólne (np. WHOQOL-BREF, SF-36), które umożliwiają porównania ze zdrową populacją i pacjentami z innymi schorzeniami, jak i narzędzia specyficzne dla choroby (np. CushingQoL, Tuebingen CD-25) [51]. Kwestionariusze do oceny jakości życia przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 4. Różne kwestionariusze stosowane do oceny jakości życia u pacjentów z chorobą/zespołem Cushinga [51]

Kategoria	Lista kwestionariuszy
Ogólne kwestionariusze jakości życia	• Nottingham Health Profile (NHP) • Short Form-36 (SF-36) • Short Form-12 (SF-12) • Psychological General Well Being Scale (PGWBS) • EuroQoL-5D (EQ-5D) • WHO Quality of Life BREF (WHOQoL-BREF)
Kwestionariusze specyficzne dla choroby	• CushingQoL • Tuebingen Cushing's Disease Quality of Life Inventory (Tuebingen CD-25)
Specyficzne domeny: depresja	• Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) • Beck Depression Inventory-II (BDI-II)
Lęk	• Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) • Beck Anxiety Inventory (BAI) • State Trait Anxiety Inventory (STAI)
Zmęczenie	• Checklist Individual Strength Questionnaire (CIS) • Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)
Samoocena	• Kwestionariusz Rosenberga
Funkcje seksualne	• Female Sexual Function Index (FSFI) • International Index of Erectile Function (IIEF-5)
Ból	• McGill Pain Questionnaire
Sen	• Checklist Individual Strength Questionnaire • Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) • Insomnia Severity Index

Objawy takie jak przewlekłe zmęczenie, miopatia, utrata masy kostnej, zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe, zaburzenia nastroju oraz deficyty poznawcze istotnie ograniczają codzienne funkcjonowanie pacjentów [51].

Wpływ aktywnej choroby na QoL

W fazie aktywnej choroby jakość życia pacjentów jest wyraźnie obniżona w porównaniu ze zdrową populacją oraz osobami z innymi schorzeniami przysadki [48, 51]. Opóźnienie diagnostyczne, którego mediana wynosi około 2 lata, sprzyja nasileniu objawów, w tym zaburzeń psychicznych (depresja, lęk), które negatywnie wpływają na relacje społeczne, życie rodzinne i aktywność zawodową [51].

Zaburzenia neuropsychiatryczne są szczególnie częste – depresja występuje u 50-80% pacjentów, a uogólnione zaburzenia lękowe u blisko 79%. Obserwuje się również deficyty funkcji poznawczych, zwłaszcza pamięci werbalnej i wzrokowej oraz funkcji wykonawczych [51]. Zmiany te mają podłoże biologiczne - aktywna hiperkortyzolemia wiąże się z redukcją objętości hipokampa i zaburzeniami struktury istoty białej [47, 51].

Ocena jakości życia

Leczenie prowadzące do normalizacji kortyzolu skutkuje poprawą QoL, jednak powrót do pełnej sprawności jest zmienny i często niepełny [52]. Nawet po osiągnięciu biochemicznej remisji pacjenci zgłaszają utrzymujące się objawy, takie jak zmęczenie (41%), zaburzenia snu (33%), problemy z pamięcią (36%), depresję (31%) czy przyrost masy ciała (30%) [48, 51]. W badaniach wykazano, że QoL pozostaje obniżoną, niezależnie od etiologii choroby [53]. Nawet po latach, po osiągnięciu biochemicznej remisji, pacjenci często odczuwają przetrwałe obniżoną jakość życia w porównaniu ze zdrową populacją [51, 53].

Największa poprawa QoL i redukcja lęku następuje w ciągu pierwszych 6 miesięcy po leczeniu, natomiast poprawa zaburzeń neuropsychiatrycznych (depresja, lęki) jest wolniejsza i poprawia się stopniowo, a znacząca poprawa następuje między 6 a 12 miesiącem [52]. Wskaźniki klinicznie istotnej poprawy (MID) osiąga jedynie część pacjentów – około 64,6% w zakresie QoL (CushingQoL), 67,9% dla depresji (BDI-II), a około 53% dla lęku (STAI) [52].

Pacjenci często skarżą się na przetrwałe objawy nawet w remisji, w tym: zmęczenie (41,3%), zapominanie (35,7%), problemy ze snem (33,3%), depresję (31,2%), przyrost masy ciała (30,4%) i lęk (28,4%). Utrzymują się również zmiany w składzie ciała i zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe [48, 51].

Czynniki determinujące i prognostyczne

Wiele czynników klinicznych i demograficznych ma wpływ na QoL w remisji ZC:

- czas trwania hiperkortyzolemii: dłuższa ekspozycja na nadmiar kortyzolu koreluje z gorszą QoL; krótszy czas trwania objawów (<3 lata przed diagnozą) był statystycznie istotnym predyktorem osiągnięcia klinicznie istotnej poprawy QoL i depresji [49, 52];
- stan hormonalny – normalizacja nocnego kortyzolu w ślinie (LNSC) po leczeniu była silnym predyktorem poprawy QoL. Normalizacja LNSC była niezależnie związana z około 20-krotnie wyższą szansą na osiągnięcie MID w zakresie QoL i 15-krotnie wyższą szansą na osiągnięcie MID w depresji [52];
- niedoczynność przysadki (hypopituitarism) - jest niezależnym predyktorem gorszej QoL; pacjenci z niedoczynnością przysadki mieli niższe wyniki w domenie 4 (środowisko) i domenie 2 (zdrowie psychiczne) w porównaniu z grupą kontrolną [48, 51];
- leczenie substytucyjne (hydrokortyzonem) przez ponad 6 miesięcy po operacji było predyktorem większej poprawy QoL [52];
- cechy pacjenta:
    - wiek: wyższy wiek w momencie wystąpienia choroby korelował negatywnie z wynikami QoL w domenie 1 (zdrowie fizyczne). Młodszy wiek (poniżej 40 lat) był predyktorem wyższych szans na osiągnięcie MID w zakresie lęku (STAI-State) [48, 52];
    - płeć: kobiety w remisji miały gorsze wyniki QoL na wielu wymiarach w porównaniu z mężczyznami; mężczyźni częściej osiągali klinicznie istotną poprawę QoL niż kobiety [52, 53];
    - BMI: niższy wyjściowy BMI był predyktorem osiągnięcia MID w QoL [52];
    - status zatrudnienia: osoby aktywne zawodowo wykazały istotnie wyższą QoL w domenie 1 (zdrowie fizyczne) i domenie 4 (środowisko) niż pacjenci na rentach lub posiadający inne źródła dochodu [48];
- choroby współistniejące – ich obecność zwiększa ryzyko utrzymujących się deficytów poznawczych [49].

Na rysunki poniżej przedstawiono determinanty niskiej jakości życia w zespole Cushinga.

Rysunek 5. Determinanty niskiej jakości życia (QoL) w zespole Cushinga, na podstawie ref. [51]



Źródło: Santos 2019

Rekomendacje dla poprawy QoL

Poprawa jakości życia wymaga podejścia wykraczającego poza remisję endokrynną. Kluczowe strategie obejmują:

- skrócenie czasu do diagnozy i leczenia w celu ograniczenia ekspozycji na kortyzol [49, 52],
- normalizacja kortyzolu jako główny cel terapii [52].
- edukacja pacjentów i ich rodzin w zakresie oczekiwanej rekonwalescencji, aby uniknąć nierealistycznych oczekiwań [47, 51],
- wdrożenie opieki psychospołecznej i leczenia chorób współistniejących [47, 51, 52],
- empatyczna komunikację personelu medycznego, która poprawia percepcję zdrowia i QoL [47, 51].

4. Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie zespołu Cushinga ma na celu przywrócenie prawidłowego poziomu kortyzolu w organizmie i powinno koncentrować się na usunięciu jego pierwotnej przyczyny, zakładając trafną diagnostykę różnicową. Hiperkortyzolemia, która w przypadku braku terapii może prowadzić do zgonu, powinna być kontrolowana wszelkimi możliwymi sposobami. Celem leczenia jest całkowite wyleczenie lub długotrwała remisja choroby, a także poprawa jakości życia pacjenta [22, 63].

Leczenie zespołu Cushinga zależy od przyczyny. Stwierdzenie hiperkortyzolemii spowodowanej przez guz nadnercza wymaga operacyjnego usunięcia całego nadnercza, w którym uwidoczniono guz. W chorobie Cushinga optymalną metodą leczenia jest operacyjne usunięcie guza przysadki przez zatokę klinową, wykonywane w wyspecjalizowanych ośrodkach neurochirurgicznych [21].

Przed leczeniem operacyjnym konieczne bywa przygotowanie chorego lekami hamującymi syntezę kortyzolu, co poprawia warunki operacyjne i zmniejsza ryzyko powikłań okołooperacyjnych. Po skutecznym leczeniu wiele objawów zespołu Cushinga zmniejsza się lub ustępuje [21].

Leczenie hiperkortyzolemii zależy od etiologii zespołu Cushinga.

- W przypadku **gruczolaka przysadki**:
    - postępowaniem z wyboru jest operacyjne usunięcie gruczolaka przysadki z dojścia przez zatokę klinową; w przypadku lokalizacji guza w zatoce jamistej leczeniem 1. linii powinna być radioterapia stereotaktyczna. Ze względu na zwiększone ryzyko powikłań związanych z hiperkortyzolemią chorego należy przygotować do zabiegu, stosując inhibitor steroidogenezy nadnerczowej: osilodrostat, metyrapon albo ketokonazol. Uzyskuje się zmniejszenie kruchości naczyń i ograniczenie krwawienia śródoperacyjnego, zmniejsza się częstość zakażeń i powikłań zakrzepowo-zatorowych, leczenie cukrzycy i nadciśnienia tętniczego jest łatwiejsze. W przypadku nieskutecznej operacji lub nawrotu choroby rozważ reoperację przysadki, radioterapię siodła tureckiego bądź obustronną adrenalektomię [20]. Po zakończeniu leczenia chory wymaga stałej opieki w poradni endokrynologicznej oraz wskazane jest okresowe wykonywanie kontrolnych badań krwi i badań obrazowych [21].
- **Autonomiczny guz/guzy kory nadnerczy**: metodą z wyboru jest operacyjne usunięcie guza nadnercza, po przygotowaniu przed operacją inhibitorem steroidogenezy (ketokonazol lub metyrapon albo osilodrostat). W okresie pooperacyjnym występuje w związku z tym niedobór hormonów KN, utrzymujący się od kilku miesięcy do nawet 2 lat, wymagający substytucyjnego leczenia hydrokortyzonem. Niedoczynność KN występuje również po usunięciu kortykotropowego gruczolaka przysadki [20].
- **Rozrost makroguzkowy nadnerczy**: w zależności od nasilenia hiperkortyzolemii należy rozważyć usunięcie jednego albo obu nadnerczy laparoskopowo [20].
- **Rozrost mikroguzkowy nadnerczy**: za metodę z wyboru uważa się usunięcie obu nadnerczy [20].

Farmakoterapia zespołu Cushinga jest więc stosowana w następujących sytuacjach:

- jako leczenie uzupełniające po niepowodzeniu w czasie opieki chirurgicznej,
- w oczekiwaniu na efekt radioterapii,
- gdy leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub jest przeciwwskazane,

- jako leczenie przygotowujące do operacji u pacjentów z ciężką hiperkortyzolemią,
- w przypadku nawrotu choroby [33].

Jeśli operacja nie może być przeprowadzona lub jest przeciwwskazana, konieczne mogą być terapie drugiego rzutu, takie jak leczenie farmakologiczne, obustronna adrenalektomia (BADX) lub radioterapia. Choć BADX może stanowić szybkie i definitywne rozwiązanie ZC, ma istotne wady (np. ryzyko powikłań około- i pooperacyjnych, takich jak krwawienie, zakrzepica czy infekcje, oraz konieczność dożywotniej terapii zastępczej glikokortykoidami z powodu trwałej niewydolności nadnerczy). Z kolei leczenie farmakologiczne może szybko i skutecznie zmniejszyć hiperkortyzolizm i jest zazwyczaj dobrze tolerowane [87, 88].

Obecnie dostępnych jest kilka leków, co daje pacjentom szeroki wachlarz opcji w przypadku rozważania leczenia farmakologicznego. Z wyłączeniem antagonistów receptora glukokortykoidowego (mifepriston – zatwierdzony tylko przez FDA), leczenie farmakologiczne zespołu Cushinga (CS) można podzielić na dwa główne typy: leki działające na nadnercza oraz specyficzne, ukierunkowane terapie farmakologiczne. Należą do nich [85]:

- inhibitory steroidogenezy nadnerczy:
  - osilodrostat [zatwierdzone przez FDA i EMA],
  - lewoketokonazol [tylko FDA],
  - ketokonazol [tylko EMA],
  - metyrapon [tylko EMA],
  - etomidat (tylko iv),
  - mitotan,
- ligand receptora somatostatyny:
  - pasireotyd (w chorobie Cushinga (ang. *Cushing's disease*, CD [FDA i EMA]),
- agonista dopaminy:
  - kabergolina (w CD),
- skojarzone strategie terapeutyczne:
  - np. kabergolina jako dodatek do terapii ketokonazolem czymetyraponem. Należy jednak podkreślić, że **postępowanie terapeutyczne powinno być indywidualizowane** – w określonych sytuacjach radioterapia, a nawet leczenie farmakologiczne, jako terapia pierwszego rzutu mogą być właściwe, w zależności od etiologii, stanu klinicznego oraz preferencji pacjenta [63].

Po zakończeniu leczenia wszystkie objawy niedoboru nadnerczy należy niezwłocznie skorygować za pomocą terapii zastępczej sterydami. Należy leczyć schorzenia towarzyszące zespołowi Cushinga, takie jak cukrzyca, hiperlipidemia, osteoporoza i nadciśnienie tętnicze, dążąc do uniknięcia trwałej zależności od terapii po ustaleniu pierwotnej przyczyny zespołu Cushinga [63].

Warto podkreślić, że u pacjentów w ciężkim stanie powikłania metaboliczne, takie jak hipokaliemia, hiperglikemia i nadciśnienie tętnicze, wymagają natychmiastowej interwencji. Należy aktywnie identyfikować i leczyć wszelkie infekcje, a w przypadku bardzo wysokiego stężenia kortyzolu w surowicy (>1000–1200 nmol/l) niektórzy eksperci rekomendują profilaktyczne stosowanie antybiotyków (szczególnie przeciw zakażeniom pneumocystozowym). Większość ośrodków obecnie zaleca również wdrożenie profilaktycznej antykoagulacji heparyną drobnocząsteczkową w okresie okołooperacyjnym u wszystkich pacjentów, z wyjątkiem najłagodniejszych przypadków lub w sytuacji występowania przeciwwskazań [63].

Zapobieganie powikłaniom

Prewencja zespołu Cushinga koncentruje się głównie na zapobieganiu formie wywołanej lekami kortykosteroidowymi. Pacjenci przyjmujący te leki wymagają regularnego monitorowania poziomów kortyzolu i edukacji na temat objawów zespołu Cushinga. Ważne jest również stosowanie technik minimalizujących narażenie systemowe, takich jak używanie komórek inhalacyjnych i płukanie ust po inhalacji sterydów [22].

Odpowiednia dieta bogata w białko i wapń może pomóc zapobiec utracie masy mięśniowej i kostnej. Szczególnie zalecane są diety niskowęglowodanowe, które mogą poprawić objawy poprzez ułatwienie utraty wagi oraz zmniejszenie stanu zapalnego. Regularne kontrole medyczne są niezbędne dla wczesnego wykrycia powikłań [22].

Leczenie powikłań

Przy nadciśnieniu tętniczym lekami pierwszego wyboru są inhibitory konwertazy angiotensyny lub blokery receptora angiotensyny, w połączeniu z antagonistą wapnia lub antagonistą receptora mineralokortykosteroidowego [MRA: spironolakton, eplerenon]; w dalszej kolejności można zastosować diuretyki, α-blokery i β-blokery, zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej, osteoporozy, zaburzeń psychicznych. Niektóre powikłania ustępują po skutecznym leczeniu przyczynowym zespołu Cushinga [20].

4.1. Przegląd wytycznych klinicznych

Analizę obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego dotyczących leczenia zespołu Cushinga wykonano w oparciu o dokumenty opublikowane przez organizacje oraz towarzystwa naukowe. W tym celu przeszukano i przeanalizowano poniższe strony internetowe towarzystw naukowych i organizacji, które opracowują wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie:

- *Endocrine Society* (ES), https://www.endocrine.org/clinical-practice-guidelines
- *European Society of Endocrinology* (ESE), https://www.ese-hormones.org/
- European Registry on Cushing's Syndrome (ERCUSYN), https://www.ercusyn.eu/
- *The Pituitary Society* (PS), https://pituitarysociety.org/
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) https://www.nccn.org/
- *American Association of Clinical Endocrinology* (AACE), https://www.aace.com/
- *Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición* (SEEN), https://www.seen.es/
- wyszukiwanie wolnotekstowe w Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.12.2025 r.

4.1.1. Polskie wytyczne kliniczne

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

4.1.2. Wybrane zagraniczne wytyczne kliniczne

W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono łącznie 5 dokumentów, wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych w latach 2020-2025, zawierających zagraniczne rekomendacje dotyczące leczenia zespołu Cushinga:

- amerykańskie: NCCN 2025 [41]
- międzynarodowe: The Pituitary Society (*Fleseriu 2021*) [42]
- europejskie: ESE 2018 [44]
- europejskie: ERCUSYN 2018 [45]
- europejskie: ES 2015 [43]

W poniższej tabeli zaprezentowano zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia zespołu Cushinga. Dostępne algorytmy postępowania w zespole Cushinga przedstawiono w załączniku 13.2.

Tabela 5. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia zespołu Cushinga

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2025 [41] Wersja 3.2025 (USA)	Kompleksowe zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia hiperkortyzolemii, w tym endogennego zespołu Cushinga, opierają się na ustaleniu źródła nadmiaru kortyzolu (nadnercza, przysadka lub ektopowe) oraz na leczeniu guza i kontroli objawów. 1) Ocena i diagnostyka hiperkortyzolemii (endogenny zespół Cushinga) 2) Leczenie endogennego zespołu Cushinga Leczenie zależy od zlokalizowanego źródła nadmiaru kortyzolu: A. Leczenie guzów nadnerczy (Adrenal Gland Tumors - AGT) Leczenie guzów nadnerczy wydzielających kortyzol (przy braku podejrzenia guza przysadki) zależy od ich charakterystyki. a. Guzy o łagodnym wyglądzie i mniejsze: • W przypadku zmian o łagodnym wyglądzie (<4 cm), stwierdzonych na podstawie kryteriów obrazowych (np. jednorodne, dobrze odgraniczone), zaleca się adrenalektomię (preferowane minimalnie inwazyjne podejście). b. Guzy podejrzane o złośliwość (np. ACC): • W przypadku guzów ≥4 cm lub posiadających nieregularne marginesy, naciek lokalny lub inne złośliwe cechy obrazowe, zaleca się adrenalektomię otwartą. c. Postępowanie okołooperacyjne: • Pacjenci z guzem wydzielającym kortyzol muszą otrzymać okołooperacyjne glikokortykosteroidy w dawce stresowej (np. metyloprednizolon lub hydrokortyzon), ponieważ czynność drugiego nadnercza jest przejściowo zahamowana. d. Leczenie farmakologiczne (kontrola objawów): • Osilodrostat (osilodrostat), silny inhibitor 11-beta-hydroksylazy, może być stosowany do kontroli objawów w przypadkach raka kory nadnerczy (ACC) lub ektopowego zespołu ACTH. • Mitotan (Mitotane) może być również użyteczny dla kontroli objawów hormonalnych. B. Leczenie ektopowego zespołu ACTH • Ektopowe wydzielanie ACTH, które prowadzi do zespołu Cushinga, może być związane z guzami neuroendokrynnymi (NET) płuc lub grasicy. • Jeśli podejrzewa się hiperkortyzolemię (zespół Cushinga) w przebiegu guzów płucnych lub grasicy, należy ocenić i leczyć ektopowe źródła produkcji ACTH. 3) Kontrola hormonalna (Osilodrostat oraz Mitotan)
The Pituitary Society [42] *(Fleseriu 2021)* (międzynarodowe)	• Zalecaną terapią pierwszego rzutu jest chirurgiczne usunięcie guza przez zatokę klinową (ang. *Transsphenoidal surgery*). Aby uzyskać optymalne wyniki, operacja powinna być przeprowadzona w wyspecjalizowanych centrach doskonałości leczenia guzów przysadki przez doświadczonego neurochirurga. • Po osiągnięciu remisji, pacjenci wymagają substytucji glikokortykoidami, dopóki oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) nie odzyska pełnej funkcji. Leczenie przetrwałej lub nawracającej choroby

Jeśli choroba Cushinga nie ustępuje po operacji (przetrwała choroba) lub nawraca, stosuje się dalsze opcje terapeutyczne, takie jak ponowna operacja, leczenie farmakologiczne, radioterapia i adrenalektomia.

- **Ponowną operację** przez zatokę klinową, która może być rozważana u pacjentów z nawracającą chorobą Cushinga, jeśli guz jest widoczny w MRI (Niska jakość, zalecenie dyskrecjonalne);
- **Leczenie farmakologiczne**, które celuje w trzy główne obszary, aby obniżyć poziom kortyzolu: sterydogenezę nadnerczową, receptory przysadki (somatostatynowe i dopaminowe) oraz receptory glikokortykoidowe w tkankach obwodowych. Wybór terapii medycznej jest indywidualizowany i zależy od ciężkości hiperkortyzolemii, dostępności leku, kosztów i chorób współistniejących.

A. **Leki hamujące steroidogenezę**: Są zazwyczaj stosowane jako pierwsza linia terapii medycznej ze względu na ich niezawodną skuteczność. Leki te blokują jeden lub więcej enzymów nadnerczowych, skutecznie zmniejszając syntezę glikokortykoidów i szybko normalizując poziom kortyzolu.
   - Ketokonazol – często preferowany ze względu na łatwość dostosowania dawki; wiąże się z ryzykiem poważnej hepatotoksyczności.
   - Osilodrostat - zalecany do szybkiej normalizacji kortyzolu, podawany doustnie.
   - *Metapirone* - zalecany do szybkiej normalizacji kortyzolu, podawany doustnie.
   - Mitotane - powolny początek działania, rzadko stosowany w chorobie Cushinga w większości ośrodków; częściej zatwierdzony w leczeniu raka nadnerczy.
   - Etomidat - bardzo szybkie działanie, odpowiedni do ostrego leczenia ciężkiego hiperkortyzolizmu (podawany dożylnie na oddziale intensywnej opieki medycznej).
   - Lewoketokonazolu (Levoketoconazole) - jest lekiem badawczym (ang. *investigational drug*), który ma za sobą ukończone badania kliniczne fazy 3. Posiada status leku sierocego.

B. **Leki celujące w receptory przysadki**: te mogą powodować obkurczenie guza i są często rozważane w łagodnej do umiarkowanej chorobie, szczególnie jeśli guz resztkowy jest widoczny.
   - Pasyreotyd (Pasireotide) – skuteczny w łagodnej/umiarkowanej chorobie; ma potencjał zmniejszenia objętości guza. Dostępny w formie podskórnej i o przedłużonym uwalnianiu (LAR). Wiąże się jednak z wysokim ryzykiem hiperglikemii i cukrzycy typu 2.
   - Kabergolina (Cabergoline) - stosowana w łagodnej chorobie Cushinga, zmniejszać objętość guza. Nie należy jej stosować u pacjentów z historią zaburzeń kontroli impulsów.

C. Bloker receptora glikokortykoidowego (Mifepriston):
   - Zatwierdzony w leczeniu hiperglikemii związanej z zespołem Cushinga. Poprawia objawy kliniczne (np. ciśnienie krwi, metabolizm glukozy).
   - Nie można używać markerów kortyzolu do monitorowania skuteczności ani niewydolności nadnerczy podczas jego stosowania, co wymaga ścisłego monitorowania klinicznego przez doświadczonych specjalistów.

D. Terapia Skojarzona
   - Jeśli monoterapia (po 2-3 miesiącach na maksymalnej tolerowanej dawce) nie normalizuje poziomu kortyzolu, ale przynosi pewną poprawę kliniczną, można rozważyć terapię skojarzoną (Niska jakość, zalecenie dyskrecjonalne).
   - Najczęściej rozważane kombinacje: Ketokonazol z Metapironem (w celu maksymalizacji blokady nadnerczowej).
   - Kombinacje z lekami celującymi w przysadkę, zwłaszcza gdy widoczny jest guz: Inhibitor sterydogenezy plus agonista receptora dopaminowego/somatostatynowego (np. Ketokonazol + Kabergolina lub Ketokonazol + Pasyreotyd).

- **Radioterapia** jest najczęściej stosowana jako terapia wspomagająca u pacjentów z przetrwałym hiperkortyzolizmem po niekompletnej resekcji lub gdy guz jest agresywny bądź nieoperacyjny (Wysoka jakość, silne zalecenie). Radiochirurgia stereotaktyczna jest wygodniejsza, ponieważ wymaga mniejszej liczby sesji.
- **Adrenalektomia obustronna** jest często uważana za leczenie ostateczne (last resort) (Umiarkowana jakość, silne zalecenie). Zapewnia natychmiastową i definitywną

	kontrolę nadmiaru kortyzolu. Może być uzasadniona wcześniej u pacjentów z ciężkim hiperkortyzolizmem wymagającym szybkiego efektu lub u kobiet planujących ciążę.
ESE 2018 [44] (Europa)	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). Jakość dowodów naukowych: +ooo - bardzo niska, ++oo – niska, +++o – umiarkowana, ++++ - silna.
ERCUSYN 2018 [45] (Europa)	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. 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.
ES 2015 [43] (europejskie)	<u>Pierwsza linia leczenia</u> Generalnie, podejściem pierwszego rzutu jest resekcja chirurgiczna zmian przyczynowych. Zaleca się początkową resekcję pierwotnej(ych) zmiany(zmian) leżącej(ych) u podłoża choroby Cushinga, ektopowego wydzielania ACTH i przyczyn nadnerczowych (rak, gruczolak i choroba obustronna), chyba że operacja jest niemożliwa lub nie doprowadzi do znaczącej redukcji nadmiaru glikokortykoidów. 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). Konkretne zalecenia dotyczące leczenia pierwszego rzutu w zależności od przyczyny obejmują: 1. Choroba Cushinga (CD): Optymalnym leczeniem u pacjentów pediatrycznych i dorosłych jest selektywna adenomektomia przez-klinowa (TSS), wykonywana przez doświadczonego chirurga przysadki. 2. Łagodna jednostronna choroba nadnercza: Zaleca się jednostronną resekcję przez doświadczonego chirurga nadnerczy. 3. Ektopowe wydzielanie ACTH (EAS): Zaleca się zlokalizowanie i resekcję guzów wydzielających ACTH, z odpowiednią limfadenektomią. 4. Obustronne zaburzenia nadnerczy: Zaleca się resekcję chirurgiczną. Sugeruje się również terapię farmakologiczną blokującą aberracyjne receptory hormonalne w przypadku obustronnego makroguzkowego przerostu nadnerczy (BMAH) <u>Druga linia leczenia</u> Wybór drugiej linii leczenia rzutu, obejmującego farmakoterapię, obustronną adrenalektomię i radioterapię (dla guzów kortykotropowych), musi być zindywidualizowany dla każdego pacjenta. 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/radiochirurgią; jako podstawowe leczenie ektopowego ACTH-zależnego zespołu Cushinga u pacjentów z ukrytym lub przerzutowym EAS; oraz jako leczenie wspomagające w celu zmniejszenia poziomu kortyzolu w raku nadnerczy (1|⊕⊕⊕).

	Sugeruje się leczenie farmakologiczne ukierunkowane na guza przysadki (kabergolina i pasyreotyd) u pacjentów z chorobą Cushinga, u których wykonanie zabiegu operacyjnego guza przysadki nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem (2⊕⊕⊕). Sugeruje się leczenie farmakologiczne antagonistami glikokortykoidów (mifepriston) u pacjentów z chorobą Cushinga z cukrzycą lub nietolerancją glukozy, u których wykonanie zabiegu operacyjnego guza przysadki nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem (2⊕⊕⊕).

Dodatkowo zidentyfikowano również artykuł naukowy *Araujo-Castro M i wsp. (2026)*, pt.*" Update and practical recommendations for the use of medical treatment of Cushing´s syndrome"*, stanowiący obszerny i aktualny przegląd farmakologicznych metod leczenia zespołu Cushinga (CS), obejmujący zarówno szczegółową charakterystykę dostępnych leków, jak i praktyczne rekomendacje dotyczące ich skuteczności, bezpieczeństwa, monitorowania oraz indywidualizacji terapii. Autorzy omawiają zasady wyboru pomiędzy strategią miareczkowania (ang. *titration*) a podejściem *„block-and-replace"*, przedstawiają zalecenia dotyczące postępowania w chorobach współistniejących oraz wskazują na szczególne grupy pacjentów, takie jak kobiety w ciąży czy osoby leczone nowymi cząsteczkami będącymi w trakcie badań klinicznych. Podkreślają, że **głównym celem terapii jest normalizacja kortyzolu, poprawa objawów i jakości życia, ograniczenie powikłań sercowo-naczyniowych oraz redukcja podwyższonego ryzyka śmiertelności**. Leczenie farmakologiczne pozostaje kluczowe, zwłaszcza gdy operacja jest niemożliwa, odroczona lub nieskuteczna, jako przygotowanie przedoperacyjne w ciężkiej hiperkortyzolemii, terapia pomostowa przed efektem radioterapii, a także w nawrotach, przewlekłych postaciach CS, cyklicznym przebiegu choroby, ciąży czy MACS. Autorzy zwracają uwagę, że **podstawą leczenia pozostają inhibitory steroidogenezy**, a wybór leku powinien uwzględniać etiologię CS (przysadkowy, ektopowy, nadnerczowy), nasilenie hiperkortyzolemii (np. bardzo wysokie poziomy kortyzolu wymagające szybkodziałających preparatów), płeć pacjenta, współistniejące schorzenia, dostępność terapii oraz potrzebę kontroli wzrostu guza przysadki. Całość uzupełniają rekomendacje dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej oraz postępowania w przypadku polekowej niewydolności nadnerczy [89].

Wytyczne kliniczne NCCN (wersja 3.2025), nie wymieniają ani substancji czynnej metyraponu, ani jej nazwy handlowej Metopirone jako stosowanych w diagnostyce lub leczeniu hiperkortyzolemii bądź guzów nadnerczy, w tym raka kory nadnerczy (ACC).

W międzynarodowym konsensusie ekspertów klinicznych i naukowców (*Fleseriu 2021*) dotyczącym diagnostyki i leczenia choroby Cushinga przedstawiono szczegółowe informacje na temat metyraponu (Metyrapone), stosowanego w farmakoterapii tej choroby. Metyrapon jest inhibitorem enzymu 11β-hydroksylazy i należy do grupy inhibitorów steroidogenezy nadnerczowej. Leki z tej grupy blokują jeden lub więcej enzymów nadnerczowych, co skutecznie ogranicza syntezę oraz wydzielanie glikokortykoidów i androgenów. Ze względu na wysoką skuteczność i zdolność szybkiej normalizacji poziomu kortyzolu, są one zazwyczaj stosowane jako pierwsza linia leczenia farmakologicznego [42].

Metyrapon, podobnie jak osilodrostat, działa najszybciej spośród doustnych leków i jest zalecany w sytuacjach wymagających szybkiego obniżenia stężenia kortyzolu. Preparat został zatwierdzony przez EMA (Europejską Agencję Leków) do leczenia endogennego zespołu Cushinga, natomiast w USA stosowany jest poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label). Może być rozważany u kobiet w ciąży (w połączeniu z kabergoliną), choć żaden lek stosowany w chorobie Cushinga nie posiada oficjalnej rejestracji do stosowania w ciąży. W takich przypadkach przyjmuje się wyższy docelowy poziom kortyzolu (np. 1,5 × górna granica normy) [42].

Metyrapon często wykorzystuje się w skojarzonej strategii terapeutycznie (np. z ketokonazolem), aby zwiększyć blokadę steroidogenezy w sytuacji nieskuteczności monoterapii. Może być stosowany w schemacie „blokada i zastąpienie" (block-and-replace) u pacjentów z ciężką postacią choroby lub cyklicznym zespołem

Cushinga. W połączeniu z ketokonazolem był używany w leczeniu ciężkiego ACTH-zależnego zespołu Cushinga jako alternatywa dla ratunkowej adrenalektomii. Ponadto metyrapon znajduje zastosowanie w leczeniu farmakologicznym choroby Cushinga u dzieci [42].

Odnaleziono również obszerne podsumowanie trzech internetowych seminariów zorganizowanych przez Europejskie Towarzystwo Endokrynologiczne (ESE) w 2021 roku, poświęconych zespołowi Cushinga. Raport przedstawia aktualne podejścia do diagnostyki oraz strategie leczenia, w tym interwencje chirurgiczne, radioterapię i terapie farmakologiczne, takie jak pasireotyd, osilodrostat, relacorilant oraz metyrapon. Metyrapon jest lekiem z grupy inhibitorów steroidogenezy, działającym bezpośrednio na nadnercza w celu obniżenia poziomu kortyzolu, może być stosowany, gdy **leczenie chirurgiczne zawiodło**. Metyrapon jest jednym z głównych leków stosowanych w krótkim okresie leczenia **zespołu ektopowego ACTH** (EAS), obok ketokonazolu i etomidatu. Dzięki metyraponowi, u około połowy pacjentów uzyskuje się normalizację kortyzolu, a u 80–90% zaobserwowano znaczną poprawę [44].

W artykule przeglądowym *Dillon 2025* [46], koncentrujący się na aktualizacjach leczenia farmakologicznego zespołu Cushinga (ZC), skupiający się na przypadkach, w których leczenie chirurgiczne jest niemożliwe lub nieskuteczne. Autorzy omawiają trzy główne klasy leków dostępnych obecnie, w tym środki ukierunkowane na przysadkę mózgową (takie jak Pasireotyd i Kabergolina), inhibitory steroidogenezy (w tym Ketokonazol, Metyrapon i Osilodrostat) oraz antagoniści receptora glukokortykoidowego (Mifepriston i Relacorilant). Metyrapon należy do kategorii **inhibitorów steroidogenezy**, które działają na poziomie nadnerczy, hamując syntezę kortyzolu poprzez blokowanie enzymów w szlaku steroidogenezy (głównie CYP11B1 i CYP11B2). Inhibitory steroidogenezy są jedną z trzech głównych klas leków stosowanych w farmakoterapii ZC, obok środków działających na przysadkę i antagonistów receptora glikokortykoidowego. Metyrapon (podobnie jak osilodrostat) jest inhibitorem 11-hydroksylazy. Metyrapon głównie hamuje aktywność enzymów CYP11B1 i CYP11B2. Jest prawdopodobnie najszybciej działającym inhibitorem steroidogenezy, a najniższe stężenie kortyzolu w surowicy osiągane jest w ciągu 2 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

4.2. Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r. [4], obecnie w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu, w ramach refundacji aptecznej, programu lekowego czy katalogu chemioterapii, nie jest refundowana żadna technologia medyczna.

W ramach Funduszu Medycznego w leczeniu zespołu Cushinga możliwe jest finansowanie Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL) produktu leczniczego Isturisa (osilodrostat).

Do dnia 31 marca 2026 r. produkt leczniczy Signifor (pasyreotyd) był objęty refundacją w Polsce w ramach programu lekowego B.118 „Leczenie choroby Cushinga" [94]. W związku z nieprzedłużeniem decyzji refundacyjnej dla przedmiotowej technologii lekowej, a także faktem, że Signifor stanowił jedyny produkt finansowany w ramach tego programu, program lekowy B.118 został zakończony z dniem 1 kwietnia 2026 r. Od tego czasu pasyreotyd, stosowany we wskazaniu choroby Cushinga, nie jest finansowany ze środków publicznych dla nowych pacjentów w żadnym z dostępnych trybów refundacyjnych, tj. w ramach refundacji aptecznej, programu lekowego ani katalogu chemioterapii.

[redacted]

4.3. Niezaspokojone potrzeby medyczne

Wczesne rozpoznanie i leczenie zespołu Cushinga odgrywa kluczową rolę w redukcji zachorowalności i śmiertelności. Nieleczona choroba prowadzi do rozwoju licznych powikłań, w tym infekcji, zaburzeń psychiatrycznych i chorób sercowo-naczyniowych [27].

Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*) w zespole Cushinga obejmują szeroki zakres kwestii, od wyzwań związanych z leczeniem farmakologicznym, przez niedobory w opiece multidyscyplinarnej, aż po luki w edukacji pacjentów oraz subiektywne problemy psychospołeczne [72-77].

Farmakoterapia

Najważniejszym niezaspokojonym wyzwaniem w farmakoterapii jest brak bezpiecznej i skutecznej metody leczenia, która byłaby efektywna u większości pacjentów [74]. Obecne leki pozwalają na obniżenie poziomu kortyzolu, jednak nie zawsze prowadzą do jego normalizacji. Zwiększanie dawek często wiąże się ze wzrostem działań niepożądanych, co wpływa na zarządzanie kliniczne, wymaga stosowania terapii wspomagających i obniża przestrzeganie zaleceń (ang. *adherence*). Pożądane są leki, które redukują nie tylko poziom kortyzolu, ale także objawy kliniczne, współistniejące schorzenia oraz przywracają prawidłowy rytm kortyzolu ślinowego [74]. [redacted]

Brakuje także wiarygodnych biomarkerów do wczesnej diagnozy, przewidywania odpowiedzi na leczenie i monitorowania postępu choroby [73, 77].

Choroba, a konkretnie zespół Cushinga (CS), wywiera ogromny negatywny wpływ na życie społeczne i zawodowe pacjentów, prowadząc do obniżenia jakości życia nawet po zakończeniu leczenia. Według badań większość pacjentów odczuwa skutki schorzenia w niemal każdej sferze aktywności [72].

Perspektywa pacjentów i opiekunów medycznych

Badania ankietowe wykazały znaczące różnice między postrzeganiem choroby przez pacjentów z ZC a pracowników ochrony zdrowia (np. lekarzy czy diagnostów, ang. *Health Care Professionals*, HCPs) [76]. Najważniejszą osobistą troską pacjentów jest jakość życia/zdrowie psychiczne (zgłaszane przez 70% pacjentów), podczas gdy dla lekarzy najwyższym priorytetem była terapia medyczna i kontrola guza. Ponadto pacjenci częściej odczuwają samotność (60,9% *vs.* 45,5%) i mają mniej nadziei na poprawę (45,7% *vs.* 71,3%) [76].

Wielu pacjentów (88.4%), pomimo leczenia prowadzącego do remisji biochemicznej, zgłasza utrzymywanie się dokuczliwych objawów, takie jak zmęczenie (66.3%), osłabienie mięśni (48.8%) i otyłość czy przyrost masy ciała (41.9%) [72].

Opieka multidyscyplinarna i edukacja

Wysoka częstość występowania utrzymujących się współistniejących schorzeń w ZC jest prawdopodobnie związana z niedoborem kompleksowej opieki specjalistycznej. Lekarze często niedoszacowują częstości występowania utrzymujących się zaburzeń poznawczych, objawów depresyjnych i osłabienia mięśni u pacjentów po wyleczeniu [72]. Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba wdrożenia zintegrowanego modelu opieki, który uwzględnia zarówno aspekty somatyczne, jak i psychospołeczne choroby, oraz poprawy świadomości klinicznej w zakresie długoterminowych powikłań po leczeniu ZC.

Z perspektywy pacjentów najczęściej zgłaszana niezaspokojona potrzeba to edukacja i zwiększenie świadomości o zespole Cushinga (zgłaszane przez 59% pacjentów) [76]. Opóźniona diagnoza (u prawie połowy pacjentów - ponad 2 lata) dodatkowo pogarsza rokowanie [72].

Pacjentów po leczeniu zespołu Cushinga, u których występuje niedoczynność nadnerczy (ang. *Adrenal Insufficiency*, AI), wskazują na niezaspokojone potrzeby związane z zapobieganiem kryzysom nadnerczowym. Pacjenci odczuwają, że niektórzy lekarze (np. interniści, lekarze rodzinni) nie mają wystarczającej wiedzy na temat AI i postępowania w przypadku kryzysu nadnerczowego. Niezbędne jest opracowanie bardziej szczegółowych, spersonalizowanych instrukcji dla partnerów i rodzin pacjentów, wyjaśniających przebieg kryzysu nadnerczowego oraz sposób prawidłowego wykonania zastrzyku ratunkowego. Nieprawidłowe działania w sytuacjach stresowych często wynikają z zaburzeń pamięci i funkcji poznawczych, które mogą wystąpić w trakcie kryzysu [77].

Życie społeczne i relacje, wpływ psychologiczny i wizerunkowy

Choroba w istotny sposób wpływa na funkcjonowanie pacjentów w życiu prywatnym i społecznym. Aż 65,3% badanych deklaruje ograniczenie aktywności społecznej, a ponad połowa doświadcza trudności w relacjach rodzinnych (57,8%) oraz interpersonalnych (51,6%). Negatywne oddziaływanie obejmuje także życie seksualne - 48,8% osób zauważa pogorszenie tej sfery, co często wiąże się ze statystycznie istotnym spadkiem libido, zwłaszcza w przypadkach opóźnionej diagnozy. Równocześnie pacjenci mierzą się z istotnym obciążeniem psychologicznym i wizerunkowym: zgłaszają obniżenie poczucia własnej wartości, pogorszenie samooceny oraz spadek pewności siebie. Najbardziej uciążliwym objawem przed rozpoznaniem jest przyrost masy ciała lub otyłość (75% wskazań), a dodatkowo blisko 36,9% pacjentów po leczeniu nadal zmaga się z depresją i problemami nastroju, co utrudnia funkcjonowanie w społeczeństwie. Długotrwałe narażenie

organizmu na nadmiar kortyzolu powoduje, że wiele z tych trudności może utrzymywać się przez lata, nawet po uzyskaniu remisji biochemicznej [72].

Z międzynarodowego badania Valassi i współautorów (2022) *„Unmet needs in Cushing's syndrome: the patients' perspective"* [72], wynika, że średni czas od pojawienia się pierwszych objawów do postawienia diagnozy wynosi około 34 miesięcy. Co więcej, niemal połowa pacjentów (49%) czekała na właściwe rozpoznanie ponad dwa lata.

Mimo uzyskania remisji biochemicznej, aż 88,4% pacjentów po leczeniu zespołu Cushinga (CS) nadal zgłasza utrzymywanie się objawów związanych z tą chorobą. Trwałe dolegliwości obejmują zarówno sferę fizyczną, jak i psychiczną [72].

Najczęstsze objawy fizyczne:

- Zmęczenie: najpowszechniejszy problem, zgłaszany przez 66,3% pacjentów.
- Osłabienie mięśni: dotyczy blisko połowy badanych (48,8%).
- Przyrost masy ciała/otyłość: utrzymuje się u 41,9% osób po leczeniu.
- Zaburzenia snu: na problemy ze snem uskarża się 33,1% pacjentów.
- Problemy kostne i nadciśnienie: objawy te dotyczą odpowiednio 19,1% i 18,4% osób w okresie po leczeniu [72].

Choroba pozostawia po sobie również znaczący ślad w kondycji psychicznej:

- Depresja i problemy z nastrojem: występują u 36,9% pacjentów.
- Zaburzenia poznawcze: obejmują one przede wszystkim problemy z koncentracją (35,9%) oraz problemy z pamięcią (33,8%).
- Stany lękowe: zgłaszane przez 30,6% osób.
- Spadek libido: utrzymujący się u 25,3% badanych [72].

Źródła wskazują, że długotrwała ekspozycja organizmu na nadmiar kortyzolu może powodować nieodwracalne zmiany fizyczne i psychiczne w wielu tkankach. Istnieje również silna korelacja między czasem trwania ekspozycji na kortyzol (opóźnieniem diagnozy) a częstotliwością występowania trwałych powikłań, szczególnie w przypadku przyrostu masy ciała i obniżonego libido [72]. Czas oczekiwania na diagnozę ma kluczowe znaczenie dla powrotu do zdrowia, ponieważ długość ekspozycji organizmu na nadmiar kortyzolu bezpośrednio przekłada się na ryzyko wystąpienia trwałych powikłań. Im dłużej pacjent pozostaje bez leczenia, tym większe jest prawdopodobieństwo, że zmiany w tkankach staną się nieodwracalne [72].

W Polsce istnieje niezaspokojona potrzeba w zakresie dostępności refundowanych inhibitorów steroidogenezy. Refundacja metyraponu stanowi racjonalne uzupełnienie obecnych opcji terapeutycznych i realną odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu endogennego zespołu Cushinga w Polsce. Wprowadzenie tej terapii może znacząco poprawić wyniki leczenia, bezpieczeństwo pacjentów i efektywność systemu ochrony zdrowia. [redacted]

5. Populacja

5.1. Wybór populacji docelowej

Zgodnie charakterystyką produktu leczniczego, Metopirone (metyraponum) wskazany jest do stosowania w terapii pacjentów z endogennym zespołem Cushinga. Wnioskowany produkt leczniczy posiada również wskazanie rejestracyjne: jako badanie diagnostyczne – do rozpoznania niedoboru ACTH i różnicowania przyczyn nadczynności kory nadnerczy w przebiegu zespołu Cushinga [7].

Metopirone (metyraponum) dla którego zostaną opracowane analizy HTA, będzie finansowany w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) wydawanych w aptece na receptę.

Populację docelową, w której stosowany będzie oceniany produkt, stanowią pacjenci z endogennym zespołem Cushinga. Populacja docelowa zgodna jest ze wskazaniami rejestracyjnymi. Wybór populacji docelowej wynika bezpośrednio ze wskazania klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją [7].

5.2. Liczebność populacji docelowej

[redacted]

[redacted]

6. Interwencja

Produkt leczniczy Metopirone (metyraponum) został zarejestrowany w badaniu diagnostycznym u pacjentów z niedoborem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i w diagnostyce różnicowej ACTH - zależnego zespołu Cushinga oraz w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga w procedurze wzajemnego uznania (ang. *Mutual Recognition Procedure*, MRP) [7].

Procedura MRP stosowana jest w przypadku, gdy dany produkt leczniczy został już dopuszczony do obrotu w jednym z państw członkowskich UE (państwo referencyjne, ang. *Reference Member State*, RMS) i podmiot odpowiedzialny chce go zarejestrować w kolejnym państwie UE (państwo zainteresowane, ang. *Concerned Member State*, CMS). Ocena danego produktu leczniczego w CMS odbywa się na podstawie raportu oceniającego przygotowanego przez RMS. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna [36].

6.1. Informacje o ocenianej interwencji

W tabeli poniższej przedstawiono podstawowe informacje dotyczące produktu leczniczego Metopirone (metyraponum).

Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Metopirone (metyraponum) [7]

Parametr	Opis
Nazwa produktu leczniczego	Metopirone
Substancja czynna	Metyraponum
Nazwa powszechnie stosowana	*Metyraponum*
Postać farmaceutyczna, moc	Kapsułki miękkie, 250 mg
Zawartość opakowania	50 kaps.
Numer GTIN	05909991185473
Grupa farmakoterapeutyczna	Środek diagnostyczny, badanie czynności przysadki
Kod ATC	V04CD01
Skład jakościowy i ilościowy	Jedna kapsułka zawiera 250 mg metyraponu
Wygląd produktu leczniczego	Kapsułka miękka Biała lub żółtawobiała, podłużna, nieprzezroczysta, miękka kapsułka żelatynowa z nadrukowanym czerwonym tuszem oznakowaniem „HRA" po jednej stronie, z lekko żółtawą lepką lub żelową zawartością. Wielkość kapsułki: długość: 18,5 mm; średnica 7,5 mm.
Rodzaj i zawartość opakowania	Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką z membraną gwarancyjną zawierająca 50 kapsułek.
Mechanizm działania	Produkt leczniczy Metopirone działa poprzez hamowanie syntezy adrenokortykosteroidu. Zmniejsza wytwarzanie kortyzolu i kortykosteronu poprzez hamowanie reakcji 11β-hydroksylacji w korze nadnerczy. Usunięcie silnego hamującego sprzężenia zwrotnego wywieranego przez kortyzol powoduje zwiększenie wytwarzania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) przez przysadkę. Ciągła blokada reakcji enzymatycznych, prowadzących do wytwarzania kortyzolu i kortykosteronu powoduje znaczne zwiększenie wydzielania przez korę nadnerczy ich bezpośrednich prekursorów – 11-dezoksykortyzolu i dezoksykortykosteronu – które są słabymi inhibitorami uwalniania ACTH, oraz skorelowane zwiększenie stężeń tych steroidów w osoczu i ich metabolitów w moczu.

Parametr	Opis
	Obecność tych metabolitów można w łatwy sposób stwierdzić poprzez wykonanie pomiaru 17- hydroksykortykosteroidów (17–OHCS) lub 17 ketosteroidów (17–KGS) w moczu. Produkt leczniczy Metopirone jest stosowany w badaniu diagnostycznym w oparciu o te właściwości, z pomiarami stężenia 11-dezoksykortyzolu w osoczu i 17–OHCS w moczu jako wskaźnikiem odpowiedzi przysadkowego ACTH. Ponadto produkt leczniczy Metopirone może hamować biosyntezę aldosteronu powodując łagodną natriurezę.
Właściwości farmakokinetyczne	Metyrapon jest szybko wchłaniany i eliminowany z osocza po podaniu doustnym. • Wchłanianie: Maksymalne stężenie w osoczu jest zwykle osiągane po jednej godzinie po podaniu doustnym. • Dystrybucja: Po podaniu dawki 750 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu wynosi 3,7 µg/ml i zmniejsza się do 0,5 µg/ml cztery godziny po podaniu. • Metabolizm: Metyrapol, zredukowana postać metyraponu, jest głównym czynnym metabolitem. Osiem godzin po podaniu pojedynczej dawki doustnej stosunek metyraponu do metyrapolu w osoczu wynosi 1:1,5. Czas eliminacji metyrapolu z osocza jest dwukrotnie dłuższy niż w przypadku metyraponu. • Eliminacja: Okres półtrwania metyraponu w osoczu po podaniu doustnym wynosi około dwóch godzin. Siedemdziesiąt dwie godziny po podaniu pierwszej dawki dobowej wynoszącej 4,5 g produktu Metopirone (750 mg co 4 godziny), 5,3 % łącznej dawki jest usuwane w moczu w postaci metyraponu (9,2 % w postaci wolnej, a 90,8 % w postaci skoniugowanej z kwasem glukuronowym), oraz 38,5 % w postaci metyrapolu, głównego czynnego metabolitu (8,1 % w postaci wolnej, a 91,9 % w postaci skoniugowanej z kwasem glukuronowym).
Dawkowanie: zastosowania diagnostyczne	(i) Krótki test po podaniu pojedynczej dawki – rozpoznanie niedoboru ACTH Badanie można wykonać w warunkach ambulatoryjnych. Podczas tego badania oznaczane są stężenia 11- deoksykortyzolu i (lub) ACTH w osoczu po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Metopirone. Pacjent przyjmuje o północy Metopirone w dawce 30 mg/kg mc. (maksymalnie 3 g) wraz z jogurtem lub mlekiem, aby ograniczyć nudności i wymioty. U dzieci i młodzieży zalecana jest taka sama dawka produktu leczniczego, jak u dorosłych. (ii) Test po podaniu wielokrotnym – rozpoznanie niedoboru ACTH i diagnostyka różnicująca nadczynności kory nadnerczy w zespole Cushinga. Pacjent musi być hospitalizowany. Podczas tego badania mierzone są stężenia steroidów w moczu. W pierwszym dniu ustalane są wartości początkowe dla 24 godzin poprzedzających badanie. W drugim dniu produkt leczniczy Metopirone jest podawany w dawce 500-750 mg co 4 godziny przez 24 godziny, łączna dawka wynosi 3,0 – 4,5 g. Działanie jest oceniane w dwóch próbkach z dwóch zbiórek dobowych moczu. Maksymalne działanie produktu leczniczego Metopirone na stężenie steroidów w moczu powinno być osiągnięte w ciągu kolejnej doby. Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży opierają się na ograniczonych danych. U dzieci należy stosować dawkę 15 mg/kg mc., przy minimalnej dawce wynoszącej 250 mg co 4 godziny dla 6 dawek. Zaleca się, aby pacjenci przyjmowali kapsułki z mlekiem lub po posiłku, aby zminimalizować nudności i wymioty. Ocena - Zespół Cushinga: Nadmierne zwiększenie stężenia 17–OHCS lub 17–KGS w moczu po podaniu produktu leczniczego Metopirone wskazuje na nadmierne wydzielanie ACTH, które doprowadziło do przerostu kory nadnerczy (zespół Cushinga). Taki zwiększenie może wskazywać na brak guza kory nadnerczy wytwarzającego kortyzol autonomicznie.
Dawkowanie: zastosowanie lecznicze	Dorośli W leczeniu zespołu Cushinga, dawka początkowa metyraponu może mieścić się w zakresie od 250 do 1500 mg/dobę zależnie od nasilenia hiperkortyzolizmu i przyczyny zespołu Cushinga. U pacjentów z umiarkowanym zespołem Cushinga leczenie metyraponem można rozpocząć od dawki 750 mg/dobę.

Parametr	Opis
	U pacjentów z ciężkim zespołem Cushinga dawki początkowe mogą być większe, do 1500 mg/dobę. Mniejsze dawki początkowe można stosować w przypadku łagodnego zespołu Cushinga, gruczolaka nadnerczy lub przerostu nadnerczy. Dawkę metyraponu należy dostosować indywidualnie do potrzeb danego pacjenta oraz zależnie od tolerancji produktu leczniczego. Zazwyczaj dawka podtrzymująca waha się od 500 do 6 000 mg/dobę. Dawkę należy podawać w trzech lub czterech dawkach podzielonych. Dawkę dobową należy dostosować po kilku dniach mając na celu obniżenie średnich stężeń kortyzolu w osoczu/surowicy i (lub) stężeń wolnego kortyzolu w zbiórce dobowej moczu do prawidłowej wartości docelowej lub do osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki metyraponu. Średnie stężenia kortyzolu w surowicy/osoczu można obliczyć na podstawie średnich z 5 lub 6 próbek osocza/surowicy pobranych w ciągu dnia lub na podstawie stężeń kortyzolu otrzymanych przed podaniem porannej dawki. Cotygodniowe monitorowanie stężeń kortyzolu w osoczu/surowicy i (lub) stężeń wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu jest konieczne dla umożliwienia dalszego dostosowania dawki w razie konieczności. Okres dobierania dawki wynosi zwykle od 1 do 4 tygodni. Kiedy stężenia kortyzolu są bliskie optymalnym, do obserwacji wystarczą dłuższe odstępy czasowe (zwykle raz w miesiącu lub co 2 miesiące). Do pełnej blokady kortyzolu za pomocą metyraponu może być dodana terapia zastępcza, polegająca na podawaniu fizjologicznych dawek kortykosteroidów (schemat blokowania i terapii zastępczej). Należy ją rozpocząć, kiedy stężenie kortyzolu w surowicy lub moczu mieści się w prawidłowym zakresie, a dawki metyraponu są zwiększane w celu osiągnięcia pełnego zahamowania wydzielania kortyzolu. W przypadku szybkiego zwiększania dawki lub pacjentów z cyklicznym zespołem Cushinga, można dodać terapię zastępczą fizjologicznymi dawkami kortykosteroidów.
Sposób podawania	Kapsułki należy przyjmować popijając je mlekiem lub wraz z posiłkiem w celu ograniczenia nudności i wymiotów, które mogą powodować gorsze wchłanianie.
Wskazania do stosowania	• Jako badanie diagnostyczne u pacjentów z niedoborem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i w diagnostyce różnicowej ACTH - zależnego zespołu Cushinga. • W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.
Przeciwwskazania	• Objawy pierwotnych zaburzeń czynności kory nadnerczy. • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną (Etylowanilina, Żelatyna, Glicerol, Makrogol 400, Makrogol 4000, p - Metoksyacetofenon, Etylu parahydroksybenzoesan sodowy (E215), Propylu parahydroksybenzoesan sodowy (E217), Tytanu dwutlenek (E171), Woda oczyszczona, Tusz do nadruku (czerwony): Kwas karminowy (E120), Glinu chlorek sześciowodny, Sodu wodorotlenek, Hypromeloza, Glikol propylenowy)
Numer pozwolenia	21994
Warunki dopuszczenia do obrotu na terenie Polski	MRP* - Procedura wzajemnego uznania (ang. *Mutual Recognition Procedure*).
Numer MRP	IE/H/0424/001
Kategoria dostępności	Rp (recepta)
Data ważności pozwolenia	Bezterminowe
Podmiot odpowiedzialny	Esteve Pharmaceuticals, S.A.
Wytwórca lub importer, u którego następuje zwolnienie serii	DELPHARM LILLE S.A.S.
Kraj wytwórcy lub importera	Francja
Podstawa prawna wniosku	Art. 16 ust. 1

Parametr	Opis
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	15.07.2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	23.04.2019
Warunki wnioskowanej oceny / refundacji	Wykaz leków refundowanych (WLR) wydawanych w aptece na receptę

*MPR - Procedura wzajemnego uznania (ang. *Mutual Recognition Procedure*), to proces dopuszczania do obrotu produktu leczniczego, który został już zatwierdzony w jednym państwie członkowskim Unii Europejskiej (tzw. kraj referencyjny). Inne kraje UE (kraje zainteresowane) uznają decyzję państwa referencyjnego i na jej podstawie wydają własne zezwolenia.
Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL oraz dokumentów EMA [7, 25].

Lek Metopirone nie posiada statusu leku sierocego, jednak zespół Cushinga jest chorobą rzadką.

Szczegółowe informacje dotyczące omawianej technologii dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego Metopirone [7].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Metopirone zostały potwierdzone w licznych badaniach klinicznych, zarówno prospektywnych, jak i retrospektywnych, oraz w opisach przypadków. W prospektywnym badaniu PROMPT, obejmującym 50 dorosłych pacjentów z endogennym zespołem Cushinga (ACTH-zależnym i ACTH-niezależnym), u których leczenie operacyjne było niewskazane lub nieskuteczne, wykazano, że metyrapon jest skuteczny i dobrze tolerowany. Wyniki badania wskazują, że metyrapon, poprzez obniżenie poziomu wolnego kortyzolu w moczu (mUFC), jest bezpieczną i skuteczną terapią. Badanie PROMPT potwierdza dotychczasowe dowody dotyczące tego leku i szczegółowo opisuje protokół, dawkowanie oraz obserwowane działania niepożądane [54, 56, 57].

Głównym z góry określonym punktem końcowym badania była normalizacja mUFC w 12. tygodniu. Normalny mUFC zdefiniowano jako wartość ≤165 nmol/24 h. W 12. tygodniu leczenia pierwotny punkt końcowy został spełniony u 46,9% uczestników (23/49). Skuteczność ta została utrzymana w fazie przedłużonej badania (*extension phase*). W 24. tygodniu normalizację mUFC osiągnęło 52,5% uczestników (21/40) a w 36. tygodniu normalizację mUFC osiągnęło 48,6% uczestników (17/35) [54]. Mediana czasu do osiągnięcia eukortyzolemii (normalizacji mUFC) wynosiła 34.0 dni [54].

Uczestnicy badania byli klasyfikowani jako "*responders*" (osoby reagujące) w przypadku osiągnięcia całkowitej odpowiedzi (normalizacja mUFC) lub częściowej odpowiedzi (mUFC pozostaje powyżej górnej granicy normy (ULN), ale nastąpił spadek o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej) [54].

Odsetek osób wykazujących odpowiedź w badaniu PROMPT wyniósł:

- w 12. tygodniu: 80,9% (38/47 uczestników),
- w 24. tygodniu: 77,5% (31/40 uczestników),
- w 36. tygodniu: 71,4% (25/35 uczestników) [54].

Metyrapon spowodował szybką redukcję mUFC, a mediana czasu do osiągnięcia odpowiedzi (normalizacja lub spadek ≥50%) wyniosła 14.0 dni. Średnia zmiana mUFC od wartości wyjściowej do 12. tygodnia wyniosła -679,1 nmol/24 h, co odpowiada spadkowi o 65,2% mUFC. Wartość mUFC wyjściowo (mediana) wynosiła 570,3 nmol/24 h [54].

W badaniu PROMPT zaobserwowano również poprawę objawów fizycznych, parametrów sercowo-metabolicznych oraz jakości życia (QoL) u uczestników leczonych metyraponem. Oceny jakości życia dokonano za pomocą kwestionariuszy *Cushing's Quality of Life* (CSQoL) oraz *Tuebingen CD Quality of Life* [54].

Klinicznie istotną zmianę w wyniku CSQoL (wynoszącą >10.1) osiągnięto niemal w 12. tygodniu leczenia i została ona spełniona w 24. i 36. tygodniu. Oznaki i symptomy zespołu Cushinga uległy poprawie lub normalizacji [54].

Odsetek uczestników, u których nastąpiła poprawa/normalizacja klinicznych objawów ZC, wzrastał w czasie badania:

- w 2. tygodniu: 48,9% (23/47),
- w 12. tygodniu: 65,95% (31/47),
- w 24. tygodniu: 62,5% (25/40),
- w 36. tygodniu: 77,8% (28/36) [54].

Mimo ogólnej poprawy objawów, częstość występowania hirsutyzmu (oceniana skalą Ferriman-Gellwey) u kobiet była podobna na początku badania (60,6%) i w 36. tygodniu (66,7%). W tym samym czasie, poziomy testosteronu przekraczające górną granicę normy (ULN) u kobiet znacznie wzrosły (z 6,3% na początku do 87,5% w 36. tygodniu), co jest związane z mechanizmem działania metyraponu [54].

Parametry sercowo-metaboliczne związane z ZC uległy również poprawie lub normalizacji.

1) Glukoza i Insulina:

- Glukoza na czczo (FPG): Odsetek wartości FPG powyżej ULN nieznacznie się poprawił - spadł z 26,7% na początku badania do 20,5% w 12. tygodniu i do 25,7% w 36. tygodniu.
- Hemoglobina glikowana (HbA1c): Odsetek wartości HbA1c powyżej ULN spadł z 44,7% na początku do 27,5% w 12. tygodniu i do 30,6% w 36. tygodniu.
- Insulina na czczo: Odsetek wartości powyżej ULN był stabilny, z niewielką poprawą.

2) Lipidy:

- Cholesterol całkowity: Średnie poziomy spadły (z 5,7 mmol/L na początku do 4,9 mmol/L w 36. tygodniu). Odsetek wartości powyżej ULN spadł z 58.3% na początku do 38,9% w 36. tygodniu.
- Cholesterol LDL-C: Średnie poziomy spadły (z 3,5 mmol/L na początku do 3,1 mmol/L w 36. tygodniu). Odsetek wartości powyżej ULN spadł z 60,9% na początku do 45,2% w 36. tygodniu.

3) Ciśnienie krwi (ang. *Blood Pressure*, BP) i masa ciała:

- Skurczowe ciśnienie krwi (SBP) i rozkurczowe ciśnienie krwi (DBP) nieznacznie obniżyły się. Średnie SBP spadło ze 133.6 mmHg na początku do 132,8 mmHg w 36. tygodniu, a DBP spadło z 86,2 mmHg do 84,6 mmHg.
- Obserwowano nieznaczny spadek masy ciała w czasie badania; mediana bezwzględnej zmiany masy ciała w 36. tygodniu wynosiła – 1,5 kg.
- Obserwowano łagodne zmniejszenie obwodu talii do 103,2 cm w 36. tygodniu (średnia zmiana wyniosła – 3,7 cm).

Poprawa parametrów metabolicznych i objawów klinicznych jest zgodna z wynikami normalizacji kortyzolemii obserwowanymi w badaniu [54].

6.2. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych przeszukano następujące źródła:

- Polska: AOTMiT, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [9],
- Niemcy: G-BA, *Gemeinsamer Bundesausschuss* [10],
- Francja : HAS, *The Haute Autorité de Santé* [11],
- Irlandia: NCPE, *National Centre for Pharmacoeconomics* [12],
- Wielka Brytania: NICE, *The National Institute for Health and Care Excellence* [13],
- Szkocja: SMC, *Scottish Medicines Consortium* [14],
- Nowa Zelandia: PHARMAC, *Te Pātaka Whaioranga – Pharmac* [15],
- Australia: PBS/PBAC, *The Pharmaceutical Benefits Scheme - Pharmaceutical Benefit Advisory Committee Outcomes* [16],
- Kanada: CDA-AMC, *Canada's Drug Agency* [17].

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.12.2025 r. przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: *Metopirone, metyrapone, metapiron, métyrapone*, metyraponum.

Tabela 7. Rekomendacja dotyczące finansowania ze środków publicznych dla ocenianej interwencji

Organizacja	Wskazanie	Kraj	Data / rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji
AOTMiT [36]	Zespół Cushinga	Polska	2020	Pozytywna
	Endogenny zespół Cushinga		2016	Negatywna
	ACTH-zależny zespół Cushinga i ACTH-niezależny zespół Cushinga		2013	Pozytywna
HAS [37]	W leczeniu endogennego zespołu Cushinga oraz w zastosowaniu diagnostycznym	Francja	Opublikowano 4 listopada 2016 r. Zaktualizowano 12 czerwca 2019 r.	Pozytywna*
PHARMAC [38]	W leczeniu endogennego zespołu Cushinga oraz w zastosowaniu diagnostycznym	Nowa Zelandia	2020	Pozytywna

*z zastrzeżeniami

Szczegółowy opis uzasadnienia rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji przedstawiono w załączniku w rozdziale 13.1.

7. Alternatywne technologie medyczne (komparatory)

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, Ustawa o refundacji leków) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [2, 3].

Zgodnie charakterystyką produktu leczniczego, Metopirone (metyraponum) wskazany jest do stosowania w terapii pacjentów z endogennym zespołem Cushinga oraz w diagnostyczne – do rozpoznania niedoboru ACTH i różnicowania przyczyn nadczynności kory nadnerczy w przebiegu zespołu Cushinga [7]. Mechanizm działania metyraponu (ocenianej interwencji) polega na hamowaniu 11β-hydroksylazy i co za tym idzie, wytwarzania kortyzolu i aldosteronu. W efekcie powstaje nadmiar 11-deoksykortyzolu (który może wchodzić w reakcje krzyżowe podczas oznaczania stężenia kortyzolu), nadmiar 11-deoksykortykosteronu i nadmiar androgenów nadnerczowych [7].

Wytyczne kliniczne

Według międzynarodowych (*Fleseriu 2021*) [42] i europejskich (*ESE 2018, ERCUSYN 2018, ES 2015* [43-45]) wytycznych klinicznych pierwszą linią leczenia zespołu Cushinga jest leczenie operacyjne. Farmakoterapia stanowi terapię II linii.

Wśród stosowanych leków wymienia się leki farmakologiczne, które celują w trzy główne obszary:

- leki hamujące steroidogenezę:
    - Ketokonazol - inhibitory steroidogenezy nadnerczy,
    - Osilodrostat - inhibitor steroidogenezy nadnerczy, hamujący 11β hydroksylazę,
    - Metyrapon - inhibitory steroidogenezy nadnerczy,
    - Mitotan - agonista dopaminy, stosowany głównie w złośliwym nowotworze kory nadnerczy,
    - Etomidat - w nagłych przypadkach ciężkiego hiperkortyzolizmu,
    - Lewoketokonazol (Levoketoconazole) - lek badawczy (ang. *investigational drug*),
- leki celujące w receptory przysadki:
    - Pasyreotyd (Pasireotide) - analog somatostatyny, stosowany w leczeniu choroby Cushinga,
    - Kabergolina (Cabergoline) - agonista dopaminy, stosowana w łagodnej chorobie Cushinga,
- bloker receptora glikokortykoidowego

- Mifepriston - zatwierdzony w leczeniu hiperglikemii związanej z zespołem Cushinga.

[redacted]

Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce

Aktualnie w Polsce w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) finansowany jest produkt leczniczy Isturisa (osilodrostat). [redacted]

Podsumowanie

Poniżej zaprezentowano zestawienie danych w zakresie wyboru komparatora dla ocenianej interwencji Metyraponu.

Tabela 8. Zestawienie danych w zakresie wyboru komparatora dla ocenianej interwencji [80, 82, 83, 84, 85]

Potencjalne komparatory (Nazwa produktu leczniczego)	Wskazanie (TAK/NIE)	Występowanie w wytycznych klinicznych (TAK/NIE)	Refundacja w Polsce (TAK/NIE)	Komentarz	Komparator adekwatny/ nieadekwatny
Antagonista receptora glikokortykosteroidów					
Mifepriston (*Mifegyne*)	- Przerwanie wczesnej ciąży (aborcja farmakologiczna), -	TAK	NIE	Nie jest zarejestrowany w Polsce;	Nieadekwatny komparator

Potencjalne komparatory (Nazwa produktu leczniczego)	Wskazanie (TAK/NIE)	Występowanie w wytycznych klinicznych (TAK/NIE)	Refundacja w Polsce (TAK/NIE)	Komentarz	Komparator adekwatny/ nieadekwatny
	przygotowanie szyjki macicy przed zabiegiem aborcji chirurgicznej, - indukcja porodu (po wewnątrzmacicznej śmierci płodu), - leczenie zespołu Cushinga			Zatwierdzony tylko przez FDA. Zdarzenia niepożądane: zagrażające życiu zakażenia, skurcze macicy i krwawienie z pochwy mdłości, biegunka	
Analog somatostatyny					
Pasireotyd (*Signifor*)	- Akromegalia. - Leczenie choroby Cushinga u chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem	TAK	RDTL	Brak refundacji Zatwierdzony przez FDA i EMA Zdarzenia niepożądane: wysokie ryzyko hiperglikemii	[redacted]
Inhibitory steroidogenezy nadnerczy					
Osilodrostat [redacted] (*Isturisa*)	Endogenny zespół Cushinga u osób dorosłych	TAK	RDTL	Refundacja: 0 zł (bezpłatny); Zatwierdzony przez FDA i EMA. Zdarzenia niepożądane: problemy żołądkowo-jelitowe, nadciśnienie	Adekwatny komparator
Lewoketokonazol	W trakcie badań	TAK	NIE	Nie jest zarejestrowany w Polsce; Zatwierdzony tylko przez FDA Zdarzenia niepożądane: hepatotoksyczność	Nieadekwatny komparator
Ketokonazol (*Ketoconazole HRA*)	Leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych i młodzieży w wieku >12 lat	TAK	NIE 100%	Cena: 3219,44 PLN; Zatwierdzony przez EMA Zdarzenia niepożądane: ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby	Nieadekwatny komparator
Inne terapie medyczne stosowane poza wskazaniami zarówno w Europie, jak i w Stanach Zjednoczonych					

Potencjalne komparatory (Nazwa produktu leczniczego)	Wskazanie (TAK/NIE)	Występowanie w wytycznych klinicznych (TAK/NIE)	Refundacja w Polsce (TAK/NIE)	Komentarz	Komparator adekwatny/ nieadekwatny
Mitotan (*Lysodren*)	Leczenie objawowe zaawansowanego raka kory nadnerczy (nieoperacyjnego, z przerzutami lub wznową nowotworową)	TAK	NIE 100%	Cena: 2100,90 PLN; Zatwierdzony przez FDA i EMA. Zdarzenia niepożądane: zaburzenia czynności wątroby	Nieadekwatny komparator
Etomidat (*Etomidate-lipuro, Hypnomidate*)	Znieczulanie ogólne. Stosowany w nagłych przypadkach ciężkiego hiperkortyzolizmu	TAK	NIE 100%	Cena: 151,88 PLN Zdarzenia niepożądane: Ból w miejscu wstrzyknięcia, nudności, wymioty	Nieadekwatny komparator
Kabergolina (*Dostinex*)	- Zahamowanie/przerwanie laktacji - Zaburzenia związane z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny, - gruczolak przysadki, - idiopatyczna hiperprolaktynemia, - zespół pustego siodła tureckiego.	TAK	NIE 100%	Choroba Cushinga. Cena: 100,50 - 139,90 PLN Zdarzenia niepożądane: niewydolność wątroby	Nieadekwatny komparator

[redacted]

W ramach Funduszu Medycznego możliwe jest finansowanie Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL) produktu leczniczego Isturisa (osilodrostat) w leczeniu zespołu Cushinga.

[redacted]

Wśród leków wymienionych jako potencjalna alternatywa dla metyraponu znajduje się także ketokonazol, zarejestrowany do leczenia endogennego zespół Cushinga. Ketokonazol, mimo zatwierdzenia przez FDA, nie jest finansowany w Polsce ze środków publicznych. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w 2018 roku wydała negatywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu Ketoconazole HRA we wskazaniu: leczenia endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży powyżej 12. roku życia [86].

Mifepriston (antagonista receptora glikokortykosteroidów) stosowany w leczenie zespołu Cushinga, nie jest aktualnie zarejestrowany w Polsce, z tego względu nie stanowi rzeczywistego komparatora dla metyraponu w polskiej praktyce klinicznej.

Lewoketokonazol, zatwierdzony wyłącznie w Stanach Zjednoczonych przez FDA, również nie posiada rejestracji w Polsce i nadal znajduje się w fazie badań klinicznych.

Leki takie jak mitotan, etomidat i kabergolina są dostępne w Polsce, jednak stosuje się je poza wskazaniami rejestracyjnymi. Zarejestrowanym wskazaniem dla mitotanu jest w leczenie objawowe zaawansowanego raka kory nadnerczy - nieoperacyjnego, z przerzutami lub wznową nowotworową. Etomidat i kabergolina nie mają zarejestrowanych wskazań do stosowania w żadnej postaci zespołu Cushinga.

Na podstawie przeglądu zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, technologii refundowanych w Polsce ze środków publicznych [redacted] wynika, że komparatorem dla wnioskowanej terapii jest:

- osilodrostat (w populacji dorosłych pacjentów z endogennym zespołem Cushinga).

8. Istotne punkty końcowe

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi HTA Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe: punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*), punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*) oraz punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*). Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W opisie problemu zdrowotnego wykazano, iż kluczowe w leczeniu zespołu Cushinga to normalizacja poziomu kortyzolu przy jednoczesnym zachowaniu funkcji przysadki mózgowej, odwrócenie objawów klinicznych hiperkortyzolemii i kontrola choroby [55].

W ramach analizy klinicznej dla metyraponu w populacji docelowej raportowane będą następujące punkty końcowe:

Skuteczność kliniczna:

- wskaźnik odpowiedzi na leczenie, tj. odpowiedź definiowana jako normalizacja wolnego kortyzolu (UFC) w moczu w 12. tygodniu,
- zmiana mUFC względem wartości wyjściowej,
- odpowiedź na leczenie (tj. normalizacja lub ≥50% redukcja wartości mUFC względem wartości początkowej),
- czas do uzyskania eukortyzolemii,
- prawidłowe stężenie nocnego kortyzolu w ślinie (LNSC),
- zmiana stężenia hormonu adrenokortykotropowego (ACTH),
- profil dobowy kortyzolu w ślinie,
- ocena jakości życia,
- masa ciała i obwód talii,
- parametry metaboliczne.

Bezpieczeństwo:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- zdarzenia niepożądane związane z lekiem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem,
- zgony,
- zdarzenia niepożądane o łagodnym, umiarkowanym oraz ciężkim nasileniu,
- najczęstsze zdarzenia niepożądane (≥10% uczestników), niezależnie od związku z metyraponem.

- zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia.

Wskazane kategorie punktów końcowych odnoszą się bezpośrednio do ocenianej choroby i jej przebiegu, odzwierciedlając kluczowe aspekty medyczne problemu zdrowotnego. Umożliwiają one identyfikację istotnych różnic pomiędzy porównywanymi technologiami, co ma zasadnicze znaczenie dla podejmowania świadomych i racjonalnych decyzji terapeutycznych.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z wytycznymi HTA [1] ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

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

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

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

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie wykazany ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Uwierzytelnienie punktów końcowych będzie dokonane w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) prezentuje tabelę surogatowych punktów końcowych, które zostały użyte jako podstawa do zatwierdzenia leków i produktów biologicznych. Zgodnie z wymogami ustawy *21st Century Cures Act*, tabela ta ma na celu dostarczenie deweloperom leków informacji o możliwych do rozważenia punktach końcowych, które mogą przewidywać kliniczne korzyści. Źródło definiuje punkt końcowy jako marker, który nie jest bezpośrednim pomiarem korzyści klinicznej, ale może ją przewidywać, wspierając zarówno przyspieszone, jak i tradycyjne ścieżki zatwierdzania. Zaznacza również, że akceptowalność punktów końcowych jest oceniana indywidualnie dla każdego programu rozwojowego i lista ta ma charakter pomocniczy. Zarówno w chorobie jak i zespole Cushinga, zastępczym punktem końcowy jest niezwiązany (wolny) kortyzol wydalany z moczem (UFC) [58].

FDA w 2023 roku opublikowało projektu wytycznych dotyczących opracowywania leków do leczenia endogennego zespołu Cushinga, szczególnie dla dorosłych, u których operacja nie jest możliwa lub nie doprowadziła do znaczącej redukcji nadmiaru glikokortykoidów [59]. Zalecenia FDA dotyczące kryteriów włączania, wyłączania i punktów końcowych skuteczności w badaniach fazy 3, dotyczących leków na endogenny zespół Cushinga są zróżnicowane w zależności od mechanizmu działania badanego leku (tj. czy lek obniża poziom kortyzolu, czy też blokuje jego działanie) [59]. Punkty końcowe skuteczności (ang. *efficacy endpoints*) Wybór punktów końcowych skuteczności powinien odzwierciedlać mechanizm działania leku [59].

Tabela 9. Proponowane zalecenia FDA dotyczące kryteriów włączania, wyłączania i punktów końcowych skuteczności w badaniach fazy 3, dotyczących leków na endogenny zespół Cushinga [59]

Leki obniżające poziom kortyzolu / blokujące jego działanie	Leki blokujące receptory kortyzolu (bez obniżania poziomu)
Kryteria włączenia	
Pacjenci z utrwaloną lub nawracającą hiperkortyzolemią stwierdzoną >6 tygodni po operacji, i/lub niekwalifikujący się do operacji lub jej odmawiają.	Pacjenci muszą mieć cukrzycę wywołaną glikokortykoidami, upośledzoną tolerancję glukozy wywołaną glikokortykoidami lub nadciśnienie wywołane glikokortykoidami w momencie badania podstawowego
Potwierdzenie zespołu Cushinga poprzez: • UFC (wolny kortyzol w moczu) powyżej górnej granicy normy (ULN), pochodzący z minimum dwóch odpowiednich dobowych zbiórek moczu (z odpowiednią objętością i klirensem kreatyniny), zebranych w odstępie co najmniej 1 tygodnia. • FDA zaleca, aby stosować próg ≥1,5x ULN dla UFC, aby zwiększyć specyficzność testu i wykluczyć pacjentów z pseudo-zespołem Cushing. • Dodatkowo musi wystąpić: nieprawidłowy test hamowania deksametazonem lub podwyższony poziom stężenia kortyzolu w ślinie późnym wieczorem	-
Kryteria wyłączania	
Operacja w ciągu 6 tygodni przed badaniem przesiewowym.	Należy rozważyć wykluczenie pacjentów z długotrwałą historią cukrzycy typu 1 lub 2, lub z istniejącą wcześniej cukrzycą, upośledzoną tolerancją glukozy lub nadciśnieniem, aby optymalnie uniknąć efektów zakłócających (ang. *confounding effects*)
Radioterapia przysadki w ciągu 3 lat przed badaniem przesiewowym.	-
Brak jawnego zespołu Cushinga (np. pseudo-zespół, autonomiczne wydzielanie kortyzolu, cykliczny zespół). Aby wykluczyć cykliczny zespół Cushinga, należy udokumentować UFC ≥1,5x ULN z co najmniej dwóch zbiórek moczu uzyskanych w odstępie co najmniej 1 tygodnia	-
Punkty końcowe	
Pierwszorzędowy punkt końcowy: • utrzymująca się normalizacja średnich poziomów wolnego kortyzolu w moczu (UFC ≤ ULN) po fazie miareczkowania, a następnie okresie stałej dawki o odpowiedniej długości. • Normalizacja UFC jest celem terapii, ponieważ wiąże się ze zmniejszoną chorobowością i śmiertelnością. • Do pierwszorzędowej analizy skuteczności należy wykorzystać średnie poziomy UFC z minimum dwóch odpowiednich zbiórek moczu, zarówno na początku, jak i na końcu leczenia	• Powinien odzwierciedlać efekt działania kortyzolu na receptory glikokortykoidowe. • Dla pacjentów z cukrzycą typu 2 lub upośledzoną tolerancją glukozy indukowaną glikokortykoidami: - AUCglucose w teście doustnego obciążenia glukozą (oGTT) jest akceptowane jako miara laboratoryjna. - Redukcja AUCglucose o ≥25% w porównaniu z poziomem wyjściowym do końca okresu leczenia. - Zmiany w 2-godzinnym oGTT lub hemoglobinie A1c (A1c) nie są akceptowane jako znaczniki do wykazania wpływu na kontrolę hiperglikemii. • Dla pacjentów z nadciśnieniem: - Zmiana średniego skurczowego (SBP) i/lub rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP) od wartości wyjściowej do końca okresu leczenia, ustalona na podstawie ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia krwi (ABPM).
FDA nie precyzuje minimalnych zalecanych drugorzędowych punktów końcowych dla tej klasy farmakologicznej	Drugorzędowe punkty końcowe: • Zaburzenia glikemii: zmiany w HbA1c, stosowaniu leków przeciwcukrzycowych. • Nadciśnienie: różnice w SBP/DBP (24h, dzień/noc), zmiany w terapii przeciwnadciśnieniowej.

9. Rodzaje i jakość dowodów klinicznych

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny, mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych, porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wybranych komparatorów w populacji docelowej.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS+.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych sytuacjach dopuszczona zostanie możliwość uwzględnienia w analizie klinicznej nieopublikowanych danych, odnoszących się do efektywności eksperymentalnej lub praktycznej. W każdym przypadku ocena efektywności opierać się będzie na danych naukowych, cechujących się najwyższym poziomem wiarygodności. Stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostanie opatrzony komentarzem.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączone zostaną dowody naukowe z niższych poziomów hierarchii dowodów naukowych W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu, w analizie klinicznej uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

Jakość włączonych dowodów naukowych w ramach AKL zostanie oceniona następującymi narzędziami do oceny jakości badań:

- RoB2 – w przypadku badań RCT,
- AMSTAR2 – w przypadku przeglądów systematycznych,
- NICE – w przypadku badań jednoramiennych,
- NOS – w przypadku badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych.

Możliwa jest także osobna ocena badań za pomocą zmodyfikowanych skal, działanie to wymaga jednak uzasadnienia ich wyboru.

10. Zakres i kierunki analiz

Analizy zostaną przeprowadzone zgodnie z:

- wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, wersja 3.0 (AOTMiT 2016) [1],
- zapisami Ustawy z dnia 17 sierpnia 2023 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [2],
- rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3],
- zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (Higgins, 2024) [5],
- zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM 2024) [6].

10.1. Zakres raportu HTA – główne założenia

Populacja docelowa: Pacjenci z endogennym zespołem Cushinga (choroba rzadka)

Interwencja: Metopirone (Metyraponum) w postaci kapsułek miękkich w dawce 250 mg, podawany doustnie

Komparator/y:

- Osilodrostat

[redacted]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją:

- Tryb refundacji: Refundacja apteczna (WLR)
- Wnioskowany produkt Metopirone (Metyraponum)
- Poziom odpłatności: Bezpłatnie
- Propozycja instrumentu dzielenia ryzyka (RSS): Tak

10.2. Zakresy poszczególnych analiz

Zakres analizy klinicznej (AKL)

Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej stosowania produktu leczniczego Metopirone (Metyraponum) w terapii endogennego zespołu Cushinga.

Analiza kliniczna obejmować będzie wszystkie niezbędne komponenty:

- przegląd systematyczny baz danych w oparciu o zaprojektowaną strategię wyszukiwania w oparciu o słowa kluczowe i ich synonimy, której kwerendy dostosowane zostaną do rozpatrywanej bazy;

- w ramach wyszukiwania rozpatrywane będą internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła informacji,
- ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dla zdefiniowanej interwencji i komparatorów w populacji docelowej w oparciu o istotne klinicznie punkty końcowe,
- dodatkowe analizy: ocena danych o efektywności praktycznej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, poszerzona analiza bezpieczeństwa dla interwencji.

Zakres analizy ekonomicznej (AE)

Analiza ekonomiczna obejmować będzie następujące elementy:

- ocena opłacalności stosowania wnioskowanej interwencji w zdefiniowanej populacji docelowej przeprowadzona techniką użyteczności kosztów, minimalizacji kosztów lub w formie zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych, w zależności od wyników analizy klinicznej względem komparatorów,
- wyniki AE:
    - w przypadku istotnych różnic w efektywności klinicznej: ICUR/ICER, całkowite i inkrementalne koszty oraz QALY porównywanych opcji terapeutycznych w ocenianym horyzoncie analizy; cena progowa technologii wnioskowanej dla analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości (deterministyczna oraz probabilistyczna);
    - w przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej: całkowite i inkrementalne koszty porównywanych opcji terapeutycznych w ocenianym horyzoncie analizy; cena progowa technologii wnioskowanej dla analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości (deterministyczna);
- obliczenia będą przeprowadzone w dwóch wariantach – bez uwzględnienia mechanizmu RSS oraz z uwzględnieniem mechanizmu RSS,
- horyzont czasowy analizy: horyzont czasowy będzie wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic w wynikach zdrowotnych i kosztach pomiędzy ocenianą technologią medyczną i oraz komparatorem,
- przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano wnioskowaną technologię z komparatorami; w przypadku analizy użyteczności kosztów przegląd systematyczny użyteczności.

Zakres analizy wpływu na system ochrony zdrowia (BIA)

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia wykonane zostaną następujące aktywności:

- określenie liczebności populacji docelowej,
- oszacowanie udziału w rynku wnioskowanej interwencji w populacji docelowej,
- oszacowanie wydatków z perspektywy płatnika publicznego w przypadku dwóch scenariuszy:
    - scenariusza nowego: sytuacji, w której oceniana interwencja jest refundowana i wydawana bezpłatnie pacjentom spełniającym wnioskowane kryteria,

- scenariusza istniejącego: obrazującego obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnego stanu finansowania terapii stosowanych u chorych z populacji docelowej,

- oszacowanie inkrementalnych wydatków/oszczędności płatnika publicznego stanowiących różnicę między prognozami kosztów dla scenariusza nowego i istniejącego,
- obliczenia będą przeprowadzone w dwóch wariantach – bez uwzględnienia mechanizmu RSS oraz z uwzględnieniem RSS,
- ocena etycznych i społecznych konsekwencji podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu,
- oszacowania zostaną przeprowadzone z ujęciem 2-letniego horyzontu czasowego, uwzględniającego 2 lata od wprowadzenia refundacji wnioskowanego produktu leczniczego.

11. Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0., AOTMiT, Warszawa 2016, https://www.aotm.gov.pl/wytyczne-oceny-technologii-medycznych/wytyczne-oceny-produktow-leczniczych/ (data dostępu: 3.12.2025).
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.), https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230001938 (data dostępu: 3.12.2025).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345 (data dostępu: 3.12.2025).
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych (data dostępu: 27.07.2026).
5. Higgins J, Thomas J: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.5, 2024, https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu: 3.12.2025).
6. Mandell BF: Evidence-Based Medicine and Clinical Guidelines, Reviewed/Revised Jul 2024, https://www.msdmanuals.com/professional/special-subjects/clinical-decision-making/evidence-based-medicine-and-clinical-guidelines (data dostępu: 3.12.2025).
7. Charakterystyka produktu leczniczego Metopirone, https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (data dostępu: 3.12.2025).
8. ICD-10, http://www.onkologia-online.pl/icd10/index/1985,zespol_cushinga (data dostępu: 3.12.2025).
9. AOTMiT: https://www.aotm.gov.pl/ (data dostępu: 10.12.2025).
10. G-BA: https://www.g-ba.de/ (data dostępu: 10.12.2025).
11. HAS: http://www.has-sante.fr/ (data dostępu: 10.12.2025).
12. NCPE: http://www.ncpe.ie/ (data dostępu: 10.12.2025).
13. NICE: http://www.nice.org.uk/ (data dostępu: 10.12.2025).
14. SMC: https://www.scottishmedicines.org.uk/ (data dostępu: 10.12.2025).
15. PHARMAC: https://www.pharmac.govt.nz/ (data dostępu: 10.12.2025).
16. PBAC: https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes (data dostępu: 10.12.2025).
17. CDA-AMC: http://www.cadth.ca/ (data dostępu: 10.12.2025).

[redacted]

[redacted]

20. Bednarczuk T, Interna: Zespół Cushinga, Data aktualizacji i weryfikacji: 11 lipca 2025, https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.11.2 (data dostępu: 3.12.2025)
21. Bednarczuk T, Zespół Cushinga, https://www.mp.pl/pacjent/endokrynologia/choroby/78125,zespol-cushinga (data dostępu: 3.12.2025)

22. Leki.pl, Zaburzenia hormonalne: Zespół Cushinga, https://leki.pl/na/zespol-cushinga/ (data dostępu: 3.12.2025)

23. Reincke M, Cushing Syndrome: A Review. JAMA. 2023;330(2):170-181, https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2807073 (data dostępu: 3.12.2025)

24. Rejestry e-Zdrowie, https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (data dostępu: 3.12.2025)

25. EMA, List of nationally authorised medicinal products, Active substance(s): metyrapone, Procedure No. PSUSA/00002046/202406, Human Medicines Division, EMA/24132/2025, 16 January 2025, https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/metyrapone-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa-00002046-202406_en.pdf (data dostępu: 3.12.2025)

26. Serwis Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia, Choroby rzadkie. Czym jest choroba rzadka, https://chorobyrzadkie.gov.pl/pl/choroby-rzadkie/czym-jest-choroba-rzadka (data dostępu: 4.12.2025)

27. Epidemiologia zespołu Cushinga – częstość występowania i czynniki ryzyka, https://leki.pl/na/zespol-cushinga/epidemiologia/ (data dostępu: 4.12.2025)

28. Limumpornpetch P, The Effect of Endogenous Cushing Syndrome on All-cause and Cause-specific Mortality. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(8):2377-2388, https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/clinem/dgac265 (data dostępu: 4.12.2025)

29. Zgliczyński E, Choroba Cushinga, Data weryfikacji i aktualizacji: 11 lipca 2025, https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.8.4.3., (data dostępu: 4.12.2025)

30. Zespół Cushinga – objawy, przyczyny, badania, leczenie, https://www.alab.pl/centrum-wiedzy/zespol-cushinga-jakie-badania-wykonac-w-kierunku-wykrycia-choroby/?srsltid=AfmBOor7_P5klrSq8mUfwyuLKoLy7S1cY-KK73s4jTF0eT4uR9OEykYW (data dostępu: 4.12.2025)

31. Medibas, Zespół Cushinga, Ostatnia weryfikacja 2024, https://medibas.pl/home/tematy-kliniczne/endokrynologiadiabetologia/informacje-dla-pacjentow/nadnercza/zespol-cushinga (data dostępu: 4.12.2025)

32. Cushings syndrom – symptomer, Opdateret: 20.08.2025, https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/hormoner-og-stofskifte/illustrationer/tegning/cushings-syndrom-symptomer/ (data dostępu: 4.12.2025)

33. Zespół Cushinga, https://leksykon.com.pl/leksykon-chorob/zespol-cushinga/ (data dostępu: 5.12.2025)

34. Rokowanie, Zespół Cushinga, https://leki.pl/na/zespol-cushinga/rokowanie/ (data dostępu: 5.12.2025)

35. Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT (AOTMiT BIP), https://bip.aotm.gov.pl/ (data dostępu: 10.12.2025)

36. BIP AOTMiT, 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, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/047/RPT/OT.422.18.2020_Metopirone_raport_BIP.pdf (data dostępu: 10.12.2025)

37. HAS, https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983978/en/metyrapone-hra-pharma-metyrapone (data dostępu: 10.12.2025)

38. PHARMAC, https://www.pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/june-2020-tender-notification (data dostępu: 10.12.2025)

39. Nieman LK, Metyrapone treatment in endogenous Cushing's syndrome: results at week 12 from PROMPT, a prospective international multicenter, open-label, phase III/IV study. J Endocr Soc. 2021;5(Suppl_1):A515, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8090655/ (data dostępu: 10.12.2025)

40. Al-Salama ZT., Metyrapone in Cushing's syndrome: a profile of its use. Drugs & Therapy Perspectives, 2021, 37:393–406, https://link.springer.com/article/10.1007/s40267-021-00853-y (data dostępu: 10.12.2025)

41. NCCN Guidelines, Neuroendocrine and Adrenal Tumors, version 3.2025-October 1, 2025, www.nccn.org (data dostępu: 11.12.2025)

42. Fleseriu M, Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. Lancet Diabetes Endocrinol 2021; published online Oct 20. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00235-7 (data dostępu: 11.12.2025)

43. Nieman LK, Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015;100(8):2807-31 https://academic.oup.com/jcem/article/100/8/2807/2836065?login=false (data dostępu: 11.12.2025)

44. European Society of Endocrinology, ESE Clinical Update on Cushing's Syndrome 2021, A series of webinars held on 7–9 April 2021, https://www.ese-hormones.org/media/z1el5vx4/ese-cu-cushings-webinar-report_v13-web.pdf (data dostępu: 11.12.2025)

45. Valassi E, Preoperative medical treatment in Cushing's syndrome: frequency of use and its impact on postoperative assessment: data from ERCUSYN. Eur J Endocrinol. 2018;178(4):399-409, https://air.unimi.it/handle/2434/633065 (data dostępu: 11.12.2025)

46. Dillon BR, Update on Medical Treatment of Cushing's Syndrome. Drugs. 2025 Oct;85(10):1207-1230, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12484323/ (data dostępu: 11.12.2025)

47. Webb SM, Quality of life impairment after a diagnosis of Cushing's syndrome. Pituitary. 2022;25(5):768-771, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9587961/ (data dostępu: 12.12.2025)

48. Pastemak-Pietrzak K, The quality of life in adult patients treated for Cushing's disease in childhood, Pediatr Endocrinol Diabetes Metab 2021; 27 (2): 93-99, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10214933/ (data dostępu: 12.12.2025)

49. Pupier E, Impaired quality of life, but not cognition, is linked to a history of chronic hypercortisolism in patients with Cushing's disease in remission, Front. Endocrinol., 2022, 13:934347, https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.934347/full (data dostępu: 12.12.2025)

50. Sawant N, Life Events and Quality of Life in Patients of Cushing's Disease, Ann Indian Psychiatry 2019;3:28-31, https://journals.lww.com/aips/fulltext/2019/03010/life_events_and_quality_of_life_in_patients_of.7.aspx (data dostępu: 12.12.2025)

51. Santos A, Quality of Life in Patients With Cushing's Disease, Front. Endocrinol., 2019, 10:862, https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2019.00862/full (data dostępu: 15.12.2025)

52. Theodorou A, Prospective Assessment of Mood and Quality of Life in Cushing Syndrome Before and After Biochemical Control, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2025, 00, 1-16, https://academic.oup.com/jcem/advance-article/doi/10.1210/clinem/dgaf596/8307075?login=false (data dostępu: 15.12.2025)

53. Wagenmakers MAEM, Impaired quality of life in patients in long-term remission of Cushing's syndrome of both adrenal and pituitary origin: a remaining effect of long-standing hypercortisolism?, European Journal of Endocrinology, 2012, 167 687-695, https://eje.bioscientifica.com/downloadpdf/journals/eje/167/5/687.pdf (data dostępu: 15.12.2025)

54. Nieman LK, et al. Prospective study of metyrapone in endogenous Cushing's syndrome (PROMPT). European Journal of Endocrinology. 2025, 193, 391-402, https://academic.oup.com/ejendo/article/193/3/391/8253263 (data dostępu: 15.12.2025)

55. Pivonello R, et al., Medical Treatment of Cushing's Disease: An Overview of the Current and Recent Clinical Trials. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:648, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7753248/ (data dostępu: 15.12.2025)

56. Nieman LK, PROMPT: a prospective study to assess efficacy and safety of metyrapone in endogenous Cushing's syndrome, Endocrine Abstracts (2018) 56 P859, DOI: 10.1530/endoabs.56.P859, https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0056/ea0056p859 (data dostępu: 15.12.2025)

57. Nieman L, PROMPT: A prospective study to assess efficacy and safety of metyrapone in endogenous Cushing's syndrome, Poster no. P859, Presented at the 20th European Congress of Endocrinology, 19-20 May 2018, Barcelona, Spain, https://scispace.com/pdf/prompt-a-prospective-study-to-assess-efficacy-and-safety-of-2bf7podp1k.pdf (data dostępu: 15.12.2025)

58. FDA, Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure, Content current as of: 08/29/2025, Regulated Product(s): Drugs, https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure (data dostępu: 15.12.2025)

59. FDA, Endogenous Cushing's Syndrome: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry, DRAFT GUIDANCE, September 2023, https://www.fda.gov/media/171900/download (data dostępu: 15.12.2025)

60. Winter SD, et al, Assessing Differences in How the CushingQoL Is Interpreted Across Countries: Comparing Patients From the U.S. and the Netherlands. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9: 368, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6048230/ (data dostępu: 15.12.2025)

61. Badia X, Disease-specific quality of life evaluation and its determinants in Cushing's syndrome: what have we learnt? Pituitary. 2014, 17(2):187-95, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3942630/ (data dostępu: 15.12.2025)

62. HIRSUTISM, https://bbns.org.uk/cca_files/web_data/Resources/Diseases%20(severity%20scoring)/Hirsutism.pdf, (data dostępu: 15.12.2025)

63. Juszczak A, [Updated 2024 Sep 5]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279088/, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279088/#cushings-disease.TREATMENT_OF_CUSHING_S (data dostępu: 15.12.2025)

64. Serwis Rzeczypospolitej Polskiej „Dane Otwarte", Informacje o pacjentach z rozpoznaniem Zespołu Cushinga, Data udostępnienia: 1 marca 2023, 13:06, Informacja o pacjentach z rozpoznaniem Zespołu Cushinga - Otwarte Dane (data dostępu: 15.12.2025)

65. Statystyki NFZ, Statystyka NFZ - Statystyka leki - Programy Lekowe, (data dostępu: 16.12.2025)

66. Akirov A, Mortality in Cushing's syndrome: declining over 2 decades but remaining higher than the general population, European Journal of Endocrinology, 2025, 192(4):445-455, https://academic.oup.com/ejendo/article/192/4/445/8104169?login=false (data dostępu: 16.12.2025)

67. AOTMiT, Isturisa (osilodrostat) we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u osób dorosłych, Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 010/2020, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_010.pdf (data dostępu: 16.12.2025)

68. Page-Wilson G, Holistic burden of illness in patients with endogenous Cushing's syndrome: A systematic literature review. Endocrinol Diabetes Metab. 2024 Jan;7(1):e464, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/edm2.464 (data dostępu: 17.12.2025)

69. Ebbehoj A, The Socioeconomic Consequences of Cushing's Syndrome: A Nationwide Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Jun 16;107(7):e2921-e2929, https://academic.oup.com/jcem/article/107/7/e2921/6551104?login=false, (data dostępu: 17.12.2025)

70. Bengtsson D, Socioeconomic status and its association with outcome in patients with Cushing's disease. Eur J Endocrinol. 2025 Mar 3;192(3):159-169, https://academic.oup.com/ejendo/article/192/3/159/8026072?login=false (data dostępu: 17.12.2025)

71. Ebbehoj A, Supplementary data for: The socioeconomic consequences of Cushing's syndrome: a nationwide cohort study. Uploaded March 31, 2022. Figshare. https://doi.org/10.6084/m9.figshare.18981656 (data dostępu: 17.12.2025)

72. Valassi E, Unmet needs in Cushing's syndrome: the patients' perspective, Endocrine Connections 2022, 11, e220027, https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/11/7/EC-22-0027.xml (data dostępu: 18.12.2025)

73. Pofi R, New Approaches to the Treatment of Hypercortisolism, Annu. Rev. Med. 2025. 76:431–45, https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-med-071723-044849 (data dostępu: 18.12.2025)

74. Pivonello R, Unmet needs on the current medical management of Cushing's syndrome: results from a Delphi panel of Italian endocrinologists, Journal of Endocrinological Investigation, 2023, 46:1923-1934, https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-023-02058-8 (data dostępu: 18.12.2025)

75. Kreitschmann-Andermahr I, Support Needs of Patients with Cushing's Disease and Cushing's Syndrome: Results of a Survey Conducted in Germany and the USA, Int J Endocrinol. 2018; 9014768, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2018/9014768, (data dostępu: 18.12.2025)

76. Halstrom A, Different patient versus provider perspectives on living with Cushing's disease, Pituitary, 2024, 27:141–150, https://link.springer.com/article/10.1007/s11102-024-01381-4 (data dostępu: 18.12.2025)

77. Claessen KMJA, Clinical Unmet Needs in the Treatment of Adrenal Crisis: Importance of the Patient's Perspective. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:701365, https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2021.701365/full (data dostępu: 18.12.2025)

79. Rubinstein G, et al, Time to Diagnosis in Cushing's Syndrome: A Meta-Analysis Based on 5367 Patients, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020, 105(3):e12–e22, https://doi.org/10.1210/clinem/dgz136 (data dostępu: 18.12.2025)

80. RPL, Rejestr produktów leczniczych, https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (data dostępu: 18.12.2025)

81. EMA, Isturisa (osilodrostat), https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/isturisa (data dostępu: 18.12.2025)

82. Medycyna Praktyczna, Indeks Leków, https://indeks.mp.pl/ (data dostępu: 18.12.2025)

83. EMA, https://www.ema.europa.eu/en/homepage (data dostępu: 18.12.2025)

84. Ketoconazole HRA cena, https://enel.pl/leki/ketoconazole-hra/5909991228811/ (data dostępu: 18.12.2025)

85. Samson SL, et al, Management of Osilodrostat Therapy in Patients With Cushing's Syndrome: A Modified Delphi Consensus Panel, Journal of the Endocrine Society 2025, 9(8):bvaf103, https://doi.org/10.1210/jendso/bvaf103 (data dostępu: 18.12.2025)

86. Rekomendacja nr 42/2018, z dnia 11 maja 2018 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Ketoconazole HRA, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/033/REK/RP_42_2018_Ketoconazole.pdf (data dostępu: 18.12.2025)

87. Guignat L, et al, Medical Treatment of Cushing's Syndrome, Endocrinol Metab 2025;40:26-38, https://doi.org/10.3803/EnM.2024.501 (data dostępu: 18.12.2025)

88. Detomas M, et al, Medical Therapy of Endogenous Cushing's Syndrome with Steroidogenesis Inhibitors: Treatment Rationale, Available Drugs, and Therapeutic Effects, Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2024 Dec;132(12):723-731. doi: 10.1055/a-2317-0801 (data dostępu: 18.12.2025)

89. Araujo-Castro M, et al., Update and practical recommendations for the use of medical treatment of Cushing´s syndrome. Endocr Rev. 2026 Jan 5:bnaf042. doi: 10.1210/endrev/bnaf042. Epub ahead of print. PMID: 41489578, https://academic.oup.com/edrv/advance-article/doi/10.1210/endrev/bnaf042/8414095?login=false (data dostępu: 18.12.2025)

90. Nieman LK, Castinetti F, Newell-Price J, et al. Cushing syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2025;11(1):4. https://doi.org/10.1038/ s41572-024-00588-w (data dostępu: 18.12.2025)

91. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet. 2015;386(9996):913-927. https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(14)61375-1 (data dostępu: 18.12.2025)

92. EMA, ChPL Signifor, (Pasireotide) First published: 01/06/2012, Last updated: 18/12/2024, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/signifor-epar-product-information_pl.pdf

93. EMA, Pasireotide, EU/3/09/671 - orphan designation for treatment of Cushing's disease , EU/3/09/671 - orphan designation for treatment of Cushing's disease | European Medicines Agency (EMA)

94. MZ: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r., Materiały: 82W-podsumowanie i nowości final, https://www.gov.pl/attachment/ef51172c-7ccf-4714-841a-9b1eacb2a056

95. Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Materiały: Wykaz leków niefinansowanych w ramach RDTL 01.2026, https://www.gov.pl/attachment/3060e355-efe9-44c9-907b-23a343995960

12. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny – główne założenia i kierunki analiz HTA 9
Tabela 2. Podział zespołu Cushinga na postać ACTH-zależną i ACTH-niezależną oraz częstość występowania [20, 23] .. 12
Tabela 3. Objawy kliniczne i powszechne nieprawidłowości laboratoryjne w zespole Cushinga [20, 23] 17
Tabela 4. Różne kwestionariusze stosowane do oceny jakości życia u pacjentów z chorobą/zespołem Cushinga [51] 26
Tabela 5. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia zespołu Cushinga 32
Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Metopirone (metyraponum) [7] 41
Tabela 7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych dla ocenianej interwencji 46
Tabela 8. Zestawienie danych w zakresie wyboru komparatora dla ocenianej interwencji [80, 83, 84, 85] 48
Tabela 9. Proponowane zalecenia FDA dotyczące kryteriów włączania, wyłączania i punktów końcowych skuteczności w badaniach fazy 3, dotyczących leków na endogenny zespół Cushinga [59] 54
Tabela 10. Opis i uzasadnienie rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji 66
Tabela 11. Opis narzędzi (kwestionariuszy i skal) wykorzystanych w ocenie punktów końcowych istotnych klinicznie 67
Tabela 12. Jakość dowodów oraz siła zaleceń PS [42] 69
Tabela 13. Jakość dowodów oraz siła zaleceń ES 2015 [43] 69
Tabela 14. Charakterystyka osilodrostatu na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Isturisa [81] oraz w oparciu o dane z rejestru produktów leczniczych [80] 69

Spis rysunków

Rysunek 1. Zespół Cushinga – klasyfikacja; za ref. [23] 12
Rysunek 2. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia zespołu Cushinga [20] 15
Rysunek 3. Algorytm postępowania diagnostycznego w celu określenia etiologii zespołu Cushinga [20] 16
Rysunek 4. Sylwetka pacjenta z zespołem Cushinga oraz najbardziej charakterystyczne objawy choroby [31, 32] 18
Rysunek 5. Determinanty niskiej jakości życia (QoL) w zespole Cushinga, na podstawie ref. [51] 28
Rysunek 6. Algorytm diagnostyczny [23] 68

13. Załączniki

13.1. Uzasadnienie rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji

Tabela 10. Opis i uzasadnienie rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Wskazanie	Treść i uzasadnienie rekomendacji
AOTMiT 2020 [36]	Zespół Cushinga	Technologia lekowa, o której mowa powyżej była oceniana przez Agencję w 2020 roku [zlecenie 74/2020] we wskazaniu zespół Cushinga w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zarówno stanowisko Rady Przejrzystości, jak i rekomendacja Prezesa były pozytywne (źródło: AWA OT.4351.41.2015)
AOTMiT 2016 [36]	Endogenny zespół Cushinga	W 2016 roku w Agencji oceniano niniejszy produktu leczniczego 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 (źródło: SRP 94/2016, RPA 55/2016).
AOTMiT 2013 [36]	ACTH-zależny zespół Cushinga i ACTH-niezależny zespół Cushinga	Produkt leczniczy Metopirone (metyrapon) był także przedmiotem oceny w AOTMiT w 2013 [152 i 153/2023 ZLC] 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 (źródło: AWA OT.4351.41.2015).
HAS 2016/2019 [37]	W leczeniu endogennego zespołu Cushinga i jako test dynamiczny osi HPA	Rekomendacja HAS dla leku Metyrapone (métyrapone) jest pozytywna, ale z pewnymi zastrzeżeniami: W leczeniu endogennego zespołu Cushinga: - Lek ma znaczny rzeczywisty benefit (AB) i został uznany za jedną z możliwych opcji terapeutycznych w sytuacjach, gdy zabieg chirurgiczny jest niemożliwy, nieskuteczny lub w ciężkich postaciach choroby. - Wartość dodana (CAV) jest niewielka (IV), co oznacza, że nie wnosi dużej przewagi nad istniejącymi terapiami, ale jest użyteczny w określonych przypadkach. Jako test diagnostyczny: - Brak wartości dodanej (CAV V) – nie rekomenduje się go jako preferowanego dynamicznego testu w diagnostyce osi HPA.
PHARMAC 2020 [38]	• Lek diagnostyczny do badania czynności przedniego płata przysadki mózgowej i nadnerczy. • Terapia uzupełniająca w stanach związanych z nadprodukcją glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów. • Zespół Cushinga, zwłaszcza w połączeniu z guzami nadnerczy.	Lek Metopirone jest wymieniony w zawiadomieniu o przetargu PHARMAC z czerwca 2020 roku w sekcji dotyczącej przetargów na produkty farmaceutyczne dla społeczności (ang. *Community pharmaceutical tenders – Section B of the Pharmaceutical Schedule*) • Nazwa chemiczna: Metyrapone. • Postać i wielkość opakowania: Kapsułki 250 mg opakowanie 50 kapsułek w butelce. • Marka i dostawca: Metopirone firmy Clinect. • Daty: - Zmiana dotacji miała nastąpić 1 sierpnia 2020 roku.

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Wskazanie	Treść i uzasadnienie rekomendacji
	• Hiperaldosteronizm, obrzęk oporny na leczenie.	- Status wyłącznej dotowanej dostawy (ang. *Sole Subsidised Supply date*) miał rozpocząć się 1 listopada 2020 roku. Warto zaznaczyć, że przetarg ten został rozstrzygnięty w kategorii farmaceutyków, które są już na liście, ale nie ma innych wymienionych marek. Status wyłącznej dotowanej dostawy i status dostawy szpitalnej mają obowiązywać do 30 czerwca 2023 roku.

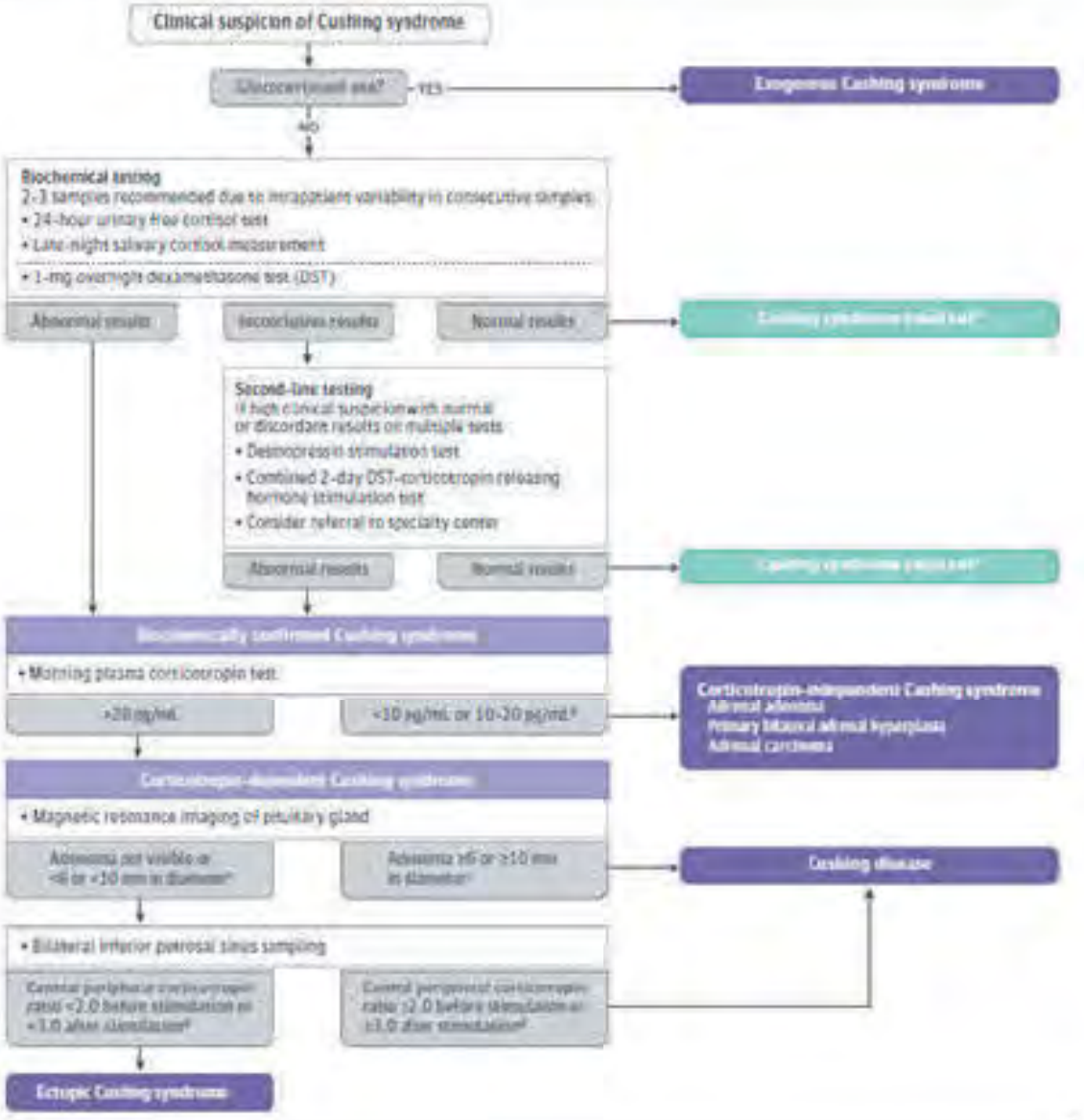
13.2. Opis stosowanych skal i testów

Tabela 11. Opis narzędzi (kwestionariuszy i skal) wykorzystanych w ocenie punktów końcowych istotnych klinicznie

Skale, kwestionariusze i testy	Opis
Cushing's quality of life questionnaire (CushingQoL) [60]	Kwestionariusz CushingQoL został opracowany specjalnie dla pacjentów z zespołem Cushinga. Zawiera on 12 pytań, z których każde ma 5 kategorii odpowiedzi (w zależności od pytania: od „Zawsze" do „Nigdy" lub od „Bardzo" do „Wcale"). Pytania dotyczą różnych aspektów związanych z jakością życia, których pacjent mógł doświadczyć w ciągu ostatnich 4 tygodni. Kwestionariusz CushingQoL może być oceniany na podstawie całkowitego wyniku w skali od 0 do 100, przy czym niższe wartości oznaczają większy wpływ choroby na jakość życia lub przy użyciu dwóch różnych podskal. Podskale te odnoszą się do problemów fizycznych i kwestii psychospołecznych. Pytania dotyczące wymiaru fizycznego obejmują np. „Łatwo się siniaczę", natomiast pytania dotyczące wymiaru psychospołecznego obejmują np. „Musiałem zrezygnować z aktywności towarzyskich lub rekreacyjnych z powodu mojej choroby".
Tuebingen Cushing's Disease Quality of Life Inventory [61]	Kwestionariusz jakości życia w chorobie Cushinga (Tuebingen CD-25) to narzędzie specyficzne dla tej jednostki chorobowej, składające się z 25 pytań oceniających wpływ choroby na różne aspekty życia pacjentów. Obejmuje sześć obszarów: depresję, aktywność seksualną, środowisko, zachowania żywieniowe, ograniczenia fizyczne oraz funkcje poznawcze. Kwestionariusz został opracowany na podstawie wywiadów z pacjentami i opinii ekspertów. Wykorzystuje 5-stopniową skalę Likerta, gdzie wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia (QoL). Jest to narzędzie rzetelne i trafne, umożliwiające ocenę szerokiego wpływu choroby Cushinga, nawet długo po leczeniu, ponieważ niektóre zaburzenia mogą się utrzymywać. • 25 pytań – krótki czas wypełnienia (ok. 10 minut), odpowiedni do praktyki klinicznej. • 6 obszarów – depresja, aktywność seksualna, środowisko, odżywianie, ograniczenia fizyczne, funkcje poznawcze. • Punktacja: od 0 (najlepsza QoL) do 100 (najgorsza QoL), z podskalami również w zakresie 0-100. • Cel: pomiar jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) u osób z chorobą Cushinga, z wysoką czułością na zmiany i dużą wiarygodnością.
Skala Ferriman-Gallweya [62]	System punktowy Ferrimana-Gallweya jest powszechnie stosowany do oceny i kwantyfikacji hirsutyzmu u kobiet. Obejmuje dziewięć obszarów ciała (z wyłączeniem nóg i przedramion) do oceny owłosienia, ocenianych w skali od 0 (brak owłosienia terminalnego) do 4 (rozległe owłosienie) w każdym z dziewięciu miejsc. Łączny wynik może wynosić od 0 do 36, a wynik >8 uznawany jest za oznakę nadmiaru androgenów u kobiet rasy kaukaskiej. Wynik w przedziale 8-15 wskazuje na łagodny hirsutyzm, a >15 oznacza hirsutyzm umiarkowany lub ciężki. W przypadku innych grup etnicznych należy uwzględnić typowy dla danej populacji poziom owłosienia.

13.3. Algorytmy leczenia

Rysunek 6. Algorytm diagnostyczny [23]



13.4. Poziomy oraz kategorie dowodów naukowych

13.4.1. The Pituitary Society (Fleseriu 2021)

Poniższe informacje dotyczące poziomów i kategorii dowodów naukowych pochodzą z appendiku dołączonego do wytycznych konsensusu The Pituitary Society [42]. Kryteria oceny jakości dowodów naukowych oraz siły zaleceń użytych w wytycznych są następujące:

Tabela 12. Jakość dowodów oraz siła zaleceń PS [42]

Poziom jakości	Opis	Skrót
Bardzo niska jakość	Opinia eksperta wsparta jednym lub kilkoma małymi, niekontrolowanymi badaniami.	VLQ
Niska jakość	Wsparta dużymi seriami małych, niekontrolowanych badań.	LQ
Umiarkowana jakość	Wsparta jednym lub kilkoma dużymi, niekontrolowanymi badaniami lub meta-analizami.	MQ
Wysoka jakość	Wsparta kontrolowanymi badaniami lub dużymi seriami dużych, niekontrolowanych badań z wystarczająco długim okresem obserwacji.	HQ
Siła zalecenia	**Opis**	**Skrót**
Zalecenie dyskrecjonalne	Oparte na dowodach o bardzo niskiej lub niskiej jakości (VLQ lub LQ).	DR
Silne rekomendacja	Oparte na dowodach o umiarkowanej lub wysokiej jakości (MQ lub HQ).	SR

13.4.2. Endocrine Society (Nieman 2015)

Tabela 13. Jakość dowodów oraz siła zaleceń ES 2015 [43]

Siła rekomendacji	Opis	Skrót
Silna rekomendacja	Dla silnych rekomendacji użyto określania „rekomenduje się" oraz przypisano liczbę „1".	(1)
Słaba rekomendacja	Dla słabych rekomendacji użyto określania „sugeruje się" oraz przypisano im liczbę „2".	(2)
Poziom jakości dowodów	**Opis**	**Skrót**
Bardzo niska jakość	oznaczono jako jeden przekreślony okrąg	⊕
Niska jakość	określono jako 2 przekreślone okręgi	⊕⊕
Umiarkowana jakość	określono jako 3 przekreślone okręgi	⊕⊕⊕
Wysoka jakość	określono jako 4 przekreślone okręgi	⊕⊕⊕⊕

13.5. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych

Tabela 14. Charakterystyka osilodrostatu na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Isturisa [81] oraz w oparciu o dane z rejestru produktów leczniczych [80]

Parametr	Opis
Nazwa produktu leczniczego	Isturisa
Substancja czynna	Osilodrostat
Nazwa powszechnie stosowana	Osilodrostatum (inhibitorem syntezy kortyzolu)
Grupa farmakoterapeutyczna	Antykortykosteroidy
Kod ATC	H02CA02
Postać farmaceutyczna, moc	Tabletki powlekane: 1 mg, 5 mg, 10 mg

Parametr	Opis
Rodzaj i zawartość opakowania	Blister Alu/Alu zawierający 10 tabletek. Opakowanie zawierające 60 tabletek (6 blistrów po 10 tabletek).
Sposób podawania	Podanie doustne (może być zażywany z posiłkiem lub bez).
Wskazania	Produkt leczniczy Isturisa jest wskazany w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u osób dorosłych.
Lek sierocy	Tak, od 15 października 2014 roku
Typ procedury	CEN (procedura scentralizowana)
Kategoria dostępności	Rpz (Lek wydawany **wyłącznie na receptę lekarza do zastrzeżonego stosowania**)
Numer zgody Prezesa	UR/Z/4b/007/21, UR/Z/4b/008/21, UR/Z/4b/009/21
Numer EU	EU/1/19/1407/001, EU/1/19/1407/002, EU/1/19/1407/003
Kraj wytwórcy lub importera	Irlandia, Francja
Podmiot odpowiedzialny/ Importer równoległy	Recordati Rare Diseases
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;	9 stycznia 2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	07 października 2024
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	EMA: 12/12/2024

Tabela 15. Charakterystyka pasyreotydu na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Signifor [92] danych EMA [93] oraz w oparciu o dane z rejestru produktów leczniczych [80]

Parametr	Opis
Nazwa produktu leczniczego	Signifor Signifor 0,3 mg roztwór do wstrzykiwań Signifor 0,6 mg roztwór do wstrzykiwań Signifor 0,9 mg roztwór do wstrzykiwań Signifor 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań Signifor 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań Signifor 30 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań Signifor 40 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań Signifor 60 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
Substancja czynna	Pasyreotyd (Pasireotidum): w postaci diaspartynianu pasyreotydu (roztwór do wstrzykiwań) lub embonianu pasyreotydu (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań).
Nazwa powszechnie stosowana	Pasireotidum
Grupa farmakoterapeutyczna	Hormony przysadki i podwzgórza oraz ich analogi, somatostatyna i analogi
Kod ATC	H01CB05
Postać farmaceutyczna, moc	Roztwór do wstrzykiwań: 0,3 mg; 0,6 mg; 0,9 mg; Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań: 10 mg; 20 mg; 30 mg; 40 mg; 60 mg;
Rodzaj i zawartość opakowania	Roztwór do wstrzykiwań: ampułki OPC z bezbarwnego szkła typu I zawierające 1 ml roztworu, umieszczone na kartonowej tacce w pudełku. Opakowania po 6 ampułek; opakowania zbiorcze 18 (3×6), 30 (5×6) lub 60 (10×6) ampułek. Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań: brązowawa fiolka szklana z proszkiem oraz bezbarwna ampułko-strzykawka szklana z 2 ml rozpuszczalnika, wraz z łącznikiem fiolki i bezpieczną igłą do wstrzykiwań. Opakowania jednostkowe (1 fiolka + 1 ampułko-strzykawka + 1 igła + 1 łącznik fiolki) – wszystkie dawki. Opakowania zbiorcze (3 zestawy) – tylko dawki 40 mg i 60 mg
Sposób podawania	Roztwór do wstrzykiwań: podanie podskórne – wstrzyknięcia wykonywane samodzielnie przez pacjenta, po przeszkoleniu przez lekarza lub personel medyczny.

Parametr	Opis
	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań: podanie domięśniowe – głębokie wstrzyknięcie domięśniowe wykonywane przez odpowiednio przeszkolony personel medyczny, z zamianą miejsca podania między lewym i prawym mięśniem pośladkowym.
Wskazania	Roztwór do wstrzykiwań: ▪ leczenie choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem. Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań: ▪ 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 przeznaczona wyłącznie do stosowania w leczeniu akromegalii.
Lek sierocy	Tak, od 8 października 2009 r.
Typ procedury	CEN (procedura scentralizowana)
Kategoria dostępności	Rp - produkt wydawany na podstawie recepty (dotyczy wszystkich opakowań i dawek)
Numer zgody Prezesa	-
Numer EU	EU/1/12/753/001–004 (0,3 mg) EU/1/12/753/005–008 (0,6 mg) EU/1/12/753/009–012 (0,9 mg) EU/1/12/753/018 (10 mg) EU/1/12/753/013 (20 mg) EU/1/12/753/019 (30 mg) EU/1/12/753/014–015 (40 mg) EU/1/12/753/016–017 (60 mg)
Kraj wytwórcy lub importera	Francja
Podmiot odpowiedzialny/ importer równoległy	Recordati Rare diseases
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;	24 kwietnia 2012 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	18 listopada 2016 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	18/12/2024